

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

129875

**ALT YIRMİ YAŞ CERRAHİSİNDE
IV MİDAZOLAM SEDASYONU İLE
HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ YÖNTEMİYLE
REMİFENTANİL UYGULAMASININ
GÜVENİRLİK VE KLİNİK ETKİNLİK YÖNÜNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

129875

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Dt. Yakup ÜSTÜN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Emin ESEN

Bu proje,
Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SBE2002D20 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:

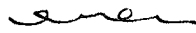
ADANA - 2003

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “ALT YİRMİ YAŞ CERRAHİSİNDE IV MİDAZOLAM SEDASYONU İLE HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ YÖNTEMİYLE REMİFENTANİL UYGULAMASININ GÜVENİRLİK VE KLİNİK ETKİNLİK YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

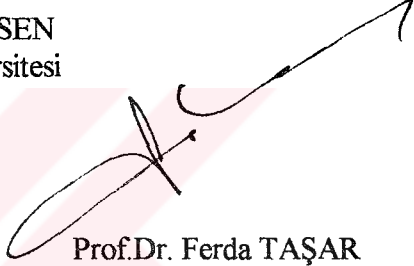
Tez Savunma Tarihi : 09 / 09 / 2003



Doç.Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı



Yrd.Doç.Dr. Mehmet KÜRKÇÜ
Çukurova Üniversitesi
Raportör



Prof.Dr. Ferda TAŞAR
Hacettepe Üniversitesi



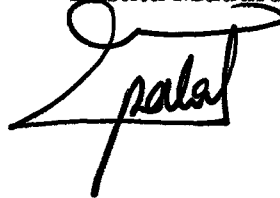
Prof.Dr. Önder KIVANÇ
Çukurova Üniversitesi



Doç.Dr. Y.Okan BALCIOĞLU
Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun 24.09.2003.... tarih ve 20/61.-10... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sait POLAT
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Bu projenin gerçekleŐtirilmesinde katkıları olan, kendime daima örnek aldığım değerli danıŐman hocam Doç.Dr. Emin ESEN baŐta olmak üzere, Doç.Dr. Y.Okan BALCIOğLU'na, Prof.Dr. Z.Nazan ALPARSLAN'a, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Laboratuvarı alıŐanlarına,

Tez çalıŐmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Prof.Dr. Önder KIVANÇ'a, Yrd.Doç.Dr. Mehmet KÜRKCÜ'ye; değerli çalışma arkadaşlarım Dt. Ebru Deniz KARSLI, İ.Attila ÖZ, Özgür ERDOğAN, M.Emre BENLİDAYI ve Alper YILDIZ'a, Yrd.Doç.Dr. M.Cenk HAYTA'a,

Bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim olan sevgili anneme, babama ve kardeŐlerime,

Mezuniyet sonrası eğitime karar vermemden doktora tezimi bitirdiğim güne kadar her türlü sıkıntıyı benimle paylaŐan ve beraber çıktığımız hayat mücadelesinde daima yanımda olan sevgili eŐime,

Ve moral kaynağım sevgili oğluma, içtenlikle,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİ	3
2.1.Anksiyete Kontrolünde Kullanılan Teknikler	4
2.1.1. Bilinçli sedasyon	5
2.1.1.1.İnhalasyon ile sedasyon	6
2.1.1.2. Oral sedasyon	7
2.1.1.3. Rektal sedasyon	7
2.1.1.4. İntramusküler (kasiçi) sedasyon	7
2.1.1.5. İntravenöz (damariçi) sedasyon	8
2.1.1.6. Sublingual sedasyon	9
2.1.1.7. Intranazal sedasyon	9
2.1.2. Derin sedasyon	10
2.1.3. Genel Anestezi	10
2.2.Anksiyete kontrolünde IV Kullanılabilen Ajanlar ve Yardımcı İlaçlar	10
2.2.1. Sedatif-hipnotik ve anksiyete giderici ilaçlar	11
2.2.1.1.Benzodiazepinler	11
2.2.1.1.1 Midazolam	13
2.2.1.2.Barbitüratlar	17
2.2.2. Antihistaminikler	18
2.2.3. Opioidler	19
2.2.3.1. Opioid agonistler	20
2.2.3.1.1. Remifentanil	20
2.2.3.2. Opioid agonist/antagonisleri	24
2.2.3.3. Opioid antagonistleri	24
2.2.4. Antikolinergikler	24
2.2.5. Antidotat ilaçlar	25
2.2.6. Diğerleri	25
2.3.Oral Cerrahide Ağrı Kontrolü	26
2.3.1. Lokal Anestezi	27
2.3.2. Analjezikler	27
2.3.2.1. Opioid analjezikler	28
2.3.2.2. Opioid olmayan analjezikler	28
2.3.2.2.1. Salisilatlar	28
2.3.2.2.2. Nonsteroid antiinflamatuvarlar	28
2.3.2.2.3. Asetaminofen(Parasetamol)	29
2.3.2.3.Diğer ajanlar	29

2.3.3. Hasta Kontrollü Analjezi	29
2.4.Ağrı – Anksiyete – Stres İlişkisi	32
2.4.1. Stres hormonları	33
2.4.1.1. ACTH ve kortizol	34
2.4.1.2. Aldosteron	35
2.4.1.3. Renin	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	79
7. KAYNAKLAR	82
EKLER	89
EK-1 Hasta Çalışma Formu	89
EK-2 Etik Kurul Raporu	92
ÖZGEÇMİŞ	93



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	1,4-Benzodiazepin çekirdeği ¹⁷	11
Şekil 2.2	Midazolamın kimyasal yapısı ¹⁷	13
Şekil 2.3	Remifentanilin kimyasal yapısı ⁵⁰	21
Şekil 2.4	ACTH salgılanmasını etkileyen faktörler ⁵⁹	35
Şekil 2.5	Renin-anjiyotensin döngüsü ⁷⁰	36
Şekil 3.1	Ultiva™ 5 mg flakon	38
Şekil 3.2	Abbott Pain Management Provider™	39
Şekil 3.3	Dormicum®, 5 mg/5 ml ampul, ROCHE	39
Şekil 4.1	PCA cihazına boş komut sayısının hasta ve kullanılan ajana göre dağılımı	51
Şekil 4.2	Ramsey sedasyon skorunun hastalara göre dağılımı	52
Şekil 4.3	Deney ve kontrol ameliyatlarında ortalama SpO2 ve minimum SpO2 değerlerinin hastalara göre dağılımı	55
Şekil 4.4	Hasta tercihleri	59
Şekil 4.5	Aldosteron ve ACTH ortalama değerleri	61
Şekil 4.6	Renin ortalama değerleri	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1	American Society of Anesthesiologists (ASA) Sınıflandırması ⁸	15
Çizelge 2.2	Opioid reseptör aktivasyonu ve fizyolojik etkileri ⁹	19
Çizelge 2.3	Aldosteron Salgılanmasına Etki Eden Faktörler ⁶⁹	35
Çizelge 2.4	Renin salgılanmasına etki eden faktörler ⁶⁹	37
Çizelge 3.1	Pell ve Gregory A,B,C ve 1,2,3 Gömüklük Sınıflandırması ¹	41
Çizelge 4.1	Hasta Parametreleri Genel Dağılımı	47
Çizelge 4.2	Deney ve kontrol uygulamaları arasında operasyon sürelerinin karşılaştırılması(dakika)	49
Çizelge 4.3	Deney ve kontrol uygulamaları arasında toplam ilaç dozlarının karşılaştırılması(μg)	49
Çizelge 4.4	Lokal anestezi enjeksiyonuna reaksiyon verilen deney ve kontrol uygulamaları sayılarının karşılaştırılması	50
Çizelge 4.5	Deney ve kontrol uygulamaları arasında PCA cihazına verilen toplam komut sayılarının karşılaştırılması	50
Çizelge 4.6	Deney ve kontrol uygulamaları arasında PCA cihazına verilen boş komut sayılarının karşılaştırılması	51
Çizelge 4.7	Ramsey sedasyon skorlarının deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırılması	51
Çizelge 4.8	Deney grubunda preoperatif kalp atım sayısı değerleri ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması (/dakika)	52
Çizelge 4.9	Kontrol grubunda preoperatif kalp atım sayısı değerleri ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması (/dakika)	52
Çizelge 4.10	Deney uygulamalarında çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması(/dakika)	53

Çizelge 4.11	Kontrol uygulamalarında çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması (/dakika)	53
Çizelge 4.12	İşlem sırasındaki ortalama kalp atım sayılarının deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırılması (/dakika)	53
Çizelge 4.13	Deney uygulamalarında kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)	54
Çizelge 4.14	Kontrol uygulamalarında kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)	54
Çizelge 4.15	Deney ve kontrol uygulamalarında preoperatif ve işlem sırasındaki ortalama solunum sayılarının karşılaştırılması (/dakika)	54
Çizelge 4.16	Deney ve kontrol uygulamalarında preoperatif, işlem sırasındaki ortalama ve çekim anında kaydedilmiş SpO ₂ değerlerinin karşılaştırılması (%)	55
Çizelge 4.17	Deney ve kontrol uygulamaları arasında işlem sırasında kaydedilmiş minimum SpO ₂ değerlerinin karşılaştırılması (%)	55
Çizelge 4.18	Deney ve kontrol uygulamaları arasında işlem sırasındaki ortalama SpO ₂ değerlerinin karşılaştırılması (%)	55
Çizelge 4.19	Deney ve kontrol uygulamaları arasında operasyon skalası skorlarının karşılaştırılması	56
Çizelge 4.20	Deney ve kontrol uygulamaları arasında görsel memnuniyet skalası skorlarının karşılaştırılması	56
Çizelge 4.21	Deney ve kontrol uygulamaları arasında görsel ağrı skalası skorlarının karşılaştırılması	57
Çizelge 4.22	Deney ve kontrol uygulamaları arasında modifiye Steward derlenme skalası skorlarının karşılaştırılması	57
Çizelge 4.23	Deney ve kontrol uygulamaları arasında kullanılan ilaçların amnezik etkilerinin karşılaştırılması	58
Çizelge 4.24	Çalışmada kullanılan ilaçlara bağlı olarak görülen ve görülmesi olası yan etkiler	58
Çizelge 4.25	Üç farklı zamandaki aldosteron değerlerinin grup içi karşılaştırılması	59

Çizelge 4.26	Üç farklı zamandaki renin değerlerinin grup içi karşılaştırılması	60
Çizelge 4.27	Üç farklı zamandaki ACTH değerlerinin grup içi karşılaştırılması	60
Çizelge 4.28	Deney ve kontrol uygulamaları arasında aldosteron değerlerinin değişimlerinin karşılaştırılması	62
Çizelge 4.29	Deney ve kontrol uygulamaları arasında renin değerlerinin değişimlerinin karşılaştırılması	62
Çizelge 4.30	Deney ve kontrol uygulamaları arasında ACTH değerlerinin değişimlerinin karşılaştırılması	62



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ASA	Amerikan Anesteziistler Derneği (American Society of Anesthesiologists)
CRF	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (Corticotropin Releasing Factor)
GABA	Gama-amino bütirik asit
IM	İntramusküler (Kas içi)
IV	İntravenöz (Damar içi)
PCA	Hasta Kontrollü Analjezi (Patient Controlled Analgesia)
TIVA	Total İntravenöz Anestezi

ÖZET

Alt Yirmi Yaş Cerrahisinde IV Midazolam Sedasyonu ile Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemiyle Remifentanil Uygulamasının Güvenirlik Ve Klinik Etkinlik Yönünden Değerlendirilmesi

Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekimleri sırasında ek ağrı kontrolü ve sedasyona ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, alt yirmi yaş cerrahi çekimleri sırasında intravenöz midazolam sedasyonuna ek olarak hasta kontrollü analjezi yöntemiyle remifentanil uygulamasının klinik etkinlik ve güvenirliliğini değerlendirmektir.

Çift kör, randomize, karşılıklı, plasebo kontrollü, prensipler doğrultusunda planlanan bu prospektif çalışmaya çift taraflı, simetrik gömülü mandibüler üçüncü molar dişleri olan 20 sağlıklı birey dahil edildi. Her hastaya her iki operasyonda da 0,05 mg/kg intravenöz midazolam sedasyonu uygulandı. Hasta kontrollü intravenöz remifentanil uygulaması gelişigüzel olarak birinci veya ikinci ameliyatlarında uygulandı. Diğer ameliyatlarında ise remifentanil yerine plasebo verildi. Kanda stres hormonu – renin, aldosteron ve ACTH – değişimlerini incelemek üzere preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kan örnekleri her hastadan her iki ameliyatı esnasında da alındı. Kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sayısı değerleri sedasyondan önce, işlem sırasında her beş dakikada bir ve işlemin bitiminden beş dakika sonrasına kadar kaydedildi. Sedasyon derecesini değerlendirmek amacıyla Ramsey sedasyon skalası ve işlemin sonunda derlenme değerlendirmesi için modifiye Steward derlenme skalası kullanıldı. Ağrı, hasta memnuniyeti, kooperasyon puanlaması, lokal anestezi enjeksiyonuna tepki ve amnezi dereceleri de incelendi.

İki grup ameliyatları arasında işlem süreleri bakımından anlamlı fark saptanmadı. Remifentanilin sedasyon düzeyi, hasta kooperasyonu ve memnuniyetini anlamlı ölçüde arttırdığı, oksijen saturasyon değerleri, nabız ve ağrıyı anlamlı ölçüde azalttığı görüldü. Remifentanil kullanılan ameliyatlarda amnezide hafif artış görüldü. İki uygulama arasında aldosteron ve renin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken renin seviyelerinde anlamlı fark görüldü. Her iki uygulama esnasında da aldosteron ve ACTH seviyelerinde anlamlı azalma olurken renin seviyelerinde anlamlı artış görüldü. Remifentanil hastaların derlenme sürelerinde önemli değişikliklere neden olmadı.

İntravenöz midazolam sedasyonuna ek olarak hasta kontrollü analjezi yöntemiyle remifentanil uygulaması, önemli bir yan etki oluşturmaksızın etkili ağrı kontrolü ve yeterli sedasyon sağlayabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Hasta kontrollü analjezi, İntravenöz sedasyon, Midazolam, Remifentanil, Üçüncü molar cerrahisi

ABSTRACT

Determination of the Clinical Efficacy and Safety of Patient-Controlled Remifentanil Application in Addition to Intravenous Midazolam Sedation in Lower Third Molar Surgery

During the surgical removal of impacted third molars, additional pain control and sedation may be required. The purpose of this study was to evaluate clinical efficacy and safety of patient controlled remifentanil application in addition to intravenous midazolam sedation during third molar surgery.

A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, prospective clinical study was designed. 20 healthy patients with symmetrically placed impacted bilateral mandibular third molars were included. 0,05 mg/kg intravenous midazolam sedation was applied to each patient in both operations. Patient controlled intravenous remifentanil application was used randomly either in the first operation or in the second one. Patients were given a placebo instead of remifentanil in the other operation. Preoperative, intraoperative and postoperative blood samples were taken in both operations in order to determine the changes in the stress hormone (aldosterone, renin, ACTH) levels in blood. Blood pressure, heart rate, oxygen saturation and respiration rate were recorded before sedation, every five minutes during surgery and five minutes after surgery. Ramsey's sedation scale was used to evaluate the level of sedation and modified Steward's recovery scale was used to score the patients recovery level at the end of the operation. Pain, patient satisfaction, cooperation score, reaction to local anesthetic injection and degree of amnesia were also assessed.

There were no significant differences in the durations of surgery between the two groups. Remifentanil significantly increased the level of sedation, patient cooperation and satisfaction; decreased the oxygen saturation, heart rate and pain. There was a mild increase in amnesia in the remifentanil group. There was significant change in renin levels between the two groups and no statistically significant difference in aldosterone and ACTH levels. Aldosterone and ACTH levels were significantly decreased, whereas renin level was significantly increased during both of the operations. Remifentanil did not significantly effect the recovery time.

Patient controlled remifentanil application in addition to IV midazolam sedation seems to provide efficient pain control and sufficient sedation without any important side effect.

Key words : IV sedation, Midazolam, Patient-controlled analgesia, Remifentanil, Third molar surgery

1. GİRİŞ

Gömülü diş çekimleri gerek profilaktik ve gerekse terapötik nedenlerle oral cerrahide oldukça sık gerçekleştirilen operasyonların başında yer almaktadır.

Diş hekimliğinde sedasyon ve ağrı kontrolü uzun yıllardır üzerinde çalışmalar yürütülen oldukça geniş kapsamlı bir konudur. Hastaların özellikle oral cerrahi girişimlerde endişeli ve heyecanlı oldukları herkes tarafından bilinen bir gerçektir. Bunun nedeni hem yapılacak işlemin cerrahi bir girişim olmasından duyulan huzursuzluk, hem de işlem sırasında hissedilebilecek ağrı korkusudur.

Lokal anestezi altında oral cerrahi girişim planlanan hastaların endişeli, huzursuz ve heyecanlı olmaları; işlemi hem hasta için hem de hekim için güçleştirmektedir. Bu istenmeyen durumu aşmak amacıyla hastalara ağız yoluyla veya kas/damar içerisine enjeksiyonla istenen durumlarda ve doğru endikasyonlarda sedasyon uygulanmaktadır. Uygun dozda verilen sedasyonla hastanın anksiyetesi bir miktar kontrol altına alınabilmekte ancak hastanın lokal anestezi amaçlı intraoral enjeksiyonun ağrısını, işlem sırasında cerrahın uygulayacağı basıları ve çekme-itme hareketlerini hissetmesi önlenememektedir. Bu da hastaların işlem sırasında sedasyona rağmen kısmi huzursuzluk göstermelerine neden olabilmektedir.

Midazolam klinik olarak etkinliği ve güvenirliliği kanıtlanmış, klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilen benzodiazepin türevi sedatif bir ajandır. Remifentanil ise fentanil türevi bir narkotik analjezik olup kısa süreli ve hızlı başlayan etki elde edilebilmesi, uygun dozda ciddi solunum depresyonu yapmaması gibi özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir.

Hasta Kontrollü Analjezi (PCA-Patient Controlled Analgesia) yöntemi son yıllarda özellikle postoperatif ağrı kontrolü amaçlı kullanılan bir uygulamadır. Bu yöntemle özel tasarlanmış olan cihazla hazırlanan düzenekte hastanın ağrısı olduğu zaman basması için eline bir buton verilmektedir. Böylece hasta ağrı hissettiği anda elindeki butona basarak kendine ilaç enjekte etmekte ve ağrısını istediği düzeyde kontrol altına almaktadır. Bu yöntemle gereğinden fazla rutin doz uygulaması önlenmekte ve hasta ağrı hissettiği oranda kendisine ilaç uygulamaktadır. Sisteme özel tasarlanmış olan cihazda

hekim gereken doz ayarlamalarını yaparak hastanın ihtiyaçtan fazla ya da kendisi için zarar verici olan dozlarda ilaç kullanmasını önleyebilmektedir.

Dişhekimliği pratiğinde sıklıkla kullanılmakta olan midazolamın opioid veya sedatif ajanlarla kombine edilmesi üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Hazırlanan kombinasyonlarla ideal sedasyon düzeyi ve ağrı kontrolü ile gömülü diş cerrahisindeki konforun artırılmasına ilişkin çok az çalışma yapılmış olup çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamız gömülü mandibuler üçüncü molar dişin cerrahi çekimini, uygun sedasyon ve ağrı kontrolü tekniği ile hastalar tarafından daha kolay kabul edilebilir kılmak amacıyla düzenlemiştir. Bu amaçla kullanılacak midazolam ve remifentanil kombinasyonunun klinik etkinlik ve güvenirliliği objektif yöntemler ve çift kör (double-blind), karşılıklı (cross-over), plasebo kontrollü araştırma prensipleri doğrultusunda incelenmiştir.

Kliniğimizde gömülü yirmi yaş dişi çekimi talebiyle başvuran hastaların çoğunda yapılacak cerrahi işleme karşı duyulan korkuya bağlı isteksizlik gözlenmiştir. Bu nedenle etkili ve doğru ilaç kullanımı ile hastaların endişelerini azaltmak, ağrılarını kontrol altına almak ve işlemin konforunu artırmak amaçlanmıştır. Bu yöntemle korku ve isteksizliğin önlenmesiyle bireylerin gelecekte olası oral cerrahi işlemlerden çekinmeyerek, daha istekli olabilmesi ve hekimine güvenerek oral cerrahi kliniklerine başvurması hedeflenmiştir. Bu çalışma, hasta kontrollü analjezi yöntemini Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi pratiğine taşınması açısından orijinaldir.

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı lokal ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir. Hastalardan ACTH, aldosteron ve renin düzeylerine bakılmak üzere alınan kanlar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Laboratuvarında santrifüj edilip derin dondurucuda saklanmış ve testler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Gömülü dişler, beklenen zaman içerisinde dental arktaki yerlerini alamamış dişlerdir¹. Dişler farklı nedenlerle gömülü kalabilirler. Bu nedenlerin başında yetersiz dental ark uzunluğu nedeniyle komşu dişlerin sürme yolunda engel teşkil etmesi gelir¹. Ayrıca dens kemik yapısı veya yumuşak dokudaki düzensizliklerle dişin sürme yolunda engel teşkil edebilecek odontoma, süpernumere diş, kist, tümör benzeri her türlü oluşum sayılabilir. Dental arkta en son yer bulması gereken dişler olarak üçüncü molar dişler en sık gömülü kalan dişlerdir¹.

Genel bir kural olarak, çekimi için herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça tüm gömülü dişler çekilmelidir¹. Bu görüş temelde gömülü dişlerin neden olabileceği perikoronar enfeksiyon, periodontal rahatsızlıklar, diş çürüğü, ağrı, kök erimesi, odontojenik kist ve tümörler, patolojik çene kırıkları, dişsel çapraşıklıklar, temporomandibuler eklem rahatsızlıkları gibi durumların önlenmesini amaçlamaktadır¹. Öyleyse; ilerlemiş yaş, medikal uygunsuzluk, komşu dokulara zarar verme olasılığının yüksek olduğu durumların dışında gömülü dişler, varlığı tespit edildikten sonra en kısa süre içerisinde çekilmelidir. Aksi halde hastanın ilerleyen yaşlarında kemik dansitesinde artış ve medikal durumunun karmaşıklaşması ve olası patolojilerle aynı dişin çekimi çok daha güç olacaktır¹. Gömülü üçüncü molarların profilaktik çekimi için önerilen en uygun zaman kök gelişiminin 1/3-2/3'lük kısmının oluştuğu dönemdir¹.

Gömülü yirmi yaş dişi çekimleri veya diğer oral cerrahi girişimlerde hastaların büyük bir bölümünün gerek yapılacak işlemden gerekse işlem sırasında ağrı duyma korkusundan endişelenmesi doğaldır.

Horace Wells ve William T.G. Morton'un yaklaşık iki asır önce genel anesteziyi keşfetmelerinden sonra, anksiyete ve ağrı kontrolü oral ve maksillofasial cerrahide çok önemli bir yer tutmuştur². Sedatif, analjezik, anksiyolitikler ile lokal ve genel anestezi ilaçlar kullanılmaya başlandıkça araştırmacılar, daima daha yeni ve etkili ilaçlar ile yeni teknikler geliştirmeye odaklanmışlardır².

1985 yılında düzenlenmiş olan "National Institutes of Health Consensus Conference on Sedation And Anesthesia in the Dental Office" adlı konferansta, diş hekimi muayenehanelerinde ağrı ve anksiyete kontrolünün güvenilirliği ve gerekliliği bir

defa daha doğrulanmıştır². 1986 yılında Amerikan Diş Hekimleri Birliği, gerekli eğitimi aldığı belgelenen diş hekimlerinin muayenehanelerinde sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi uygulamalarını onaylamıştır^{2,3}. 1987 yılında İsveç Diş hekimleri Birliği gerekli özel kursları aldığı belgelenen diş hekimlerinin muayenehanelerinde sedasyon uygulayabileceklerini açıklamıştır⁴.

2.1. Anksiyete Kontrolünde Kullanılan Yöntemler

Anksiyete, nedeni belirsiz bir sebebe veya bilinmeyen bir tehlike veya olaya karşı bilinçdışı gelişen öznel bir durum veya duygu olarak tarif edilebilir⁵. Anksiyete, beyinde subkortikal alanlarda uyarılma ile başlar ve iskelet kası kasılmaları, viseromotor rahatsızlıklar ile vücudun dışına bulgu verir⁵. Anksiyetenin yanı sıra dental korku ve dental fobi gibi birbirine çok yakın olmakla birlikte farklı tedavi yaklaşımları gerektirebilen durumlar da söz konusudur⁵.

Normal hastalar korku ve anksiyeteye 3 farklı seviyede cevap verirler⁵. Bunlardan birincisi entelektüel veya yüksek kesim olarak tarif edilen hastalardır ki bu gruptaki hastalar tedavilerinin istenilen kalitede olması için kendi dental tedavi korkularını yenmeye çalışırlar. İkinci grup emosyonel veya orta seviyedir; bu gruptaki hastalar işlem sırasında ajitasyon, sinirlilik, terleme, taşikardi gibi bulgular sergilerler. Bu kategorideki hastalar aslında tam anlamıyla dental fobiktirler ve genellikle anksiyetelerini kontrol altına alamadıklarından dental tedaviden sürekli kaçarlar. Son grup hastalar hedonik veya düşük kesim olarak adlandırılırlar. Bunlar tedavinin sadece rahatsızlık vermeyen kısmını kabul eder ve geri kalan her şeyi reddederler. Özellikle orta ve düşük seviyedeki hasta grupları yaptıkları hareketlerin anlamsız olduğunun farkında olsalar da önleyememektedirler, dolayısıyla bu durumun üstesinden gelebilmek için yardıma ihtiyaç duyarlar.

Anksiyete kontrolünde kullanılan yöntemler üç ana başlık altında toplanabilir⁵:

1. İatrosedasyon
2. Davranışsal Teknikler
3. Farmakolojik Teknikler

İtrosedasyon, Friedman tarafından; bir kişinin, doktorunun davranışları, tavırları ve yaklaşımıyla sakinleşmesi olarak tarif edilmiştir^{5,6,7}.

Davranışsal tekniklerde kişi profesyonel yardım olarak dental korkusunu yenmeye çalışır. Çok farklı tekniklerle kişiye yapılacak dental işlemde korkmaması öğretilmeye çalışılır. Uzun süren zahmetli bir uygulamadır ve sıklıkla uzun vadede iyi sonuçlar vermektedir⁵. Ancak acil yapılması gereken dental işlemlerin varlığında yararsızdır.

Farmakolojik tekniklerde kişiye oral, kas içi, intravenöz, solunum ve/veya değişik kombinasyonlar ile uygun ilaçlar verilir ve kişinin anksiyetesi kontrol edilmeye çalışılır. Bu yöntemlerle hastanın bilinç düzeyinde farklılaşma yaratmak suretiyle kişinin yapılması planlanan işlemi kabul edebilmesi sağlanır.

Farmakolojik tekniklerde grafiğin iki uç noktası genel anestezi ve bilinçli sedasyondur⁵. Genel anestezide hasta tam olarak bilinçsiz durumdadır; koruyucu refleksler kısmen veya tamamen kaybolmuştur^{2,5,8}. Hasta kendi başına solunum yapamaz ve sözlü uyarılara cevap veremez. Daha ekonomik olması, hastalar tarafından daha kolay kabul edilebilir olması, hastaneye yatışı sıklıkla gerektirmemesi gibi sebeplerle anksiyete kontrolünde sedasyon daha sıklıkla tercih edilmektedir.

2.1.1. Bilinçli Sedasyon

Özellikle diş hekimliğinde oral cerrahide son yıllarda oldukça popüler olan bir uygulamadır. Lokal anestezi altında gerçekleştirilecek olan cerrahi işlemlerde anksiyete kontrolü sağlamak gerektiğinde tercih edilmektedir.

Anksiyete kontrolünde kullanılacak uygun farmakolojik teknikte 7 hedef aranmalıdır⁵:

- a. Hastanın anksiyete, ağrı ve algılamasını tedaviye uygun hale getirmeli,
- b. İşlem süresince hastanın bilincini korumalı,
- c. Hastanın kooperasyonunu sağlamalı,
- d. Hastanın koruyucu reflekslerini korumalı,
- e. Vital bulgularda sadece majör değişikliklere sebep olmamalı,
- f. Ağrı eşliğini özellikle uzun işlemlerde yükseltmeli,
- g. Amnezi oluşturabilmeli.

Bilinçli sedasyonda bunların ilk 5 maddesi geçerli olurken genel anesteziye 7 gereklilik de yerine getirilmelidir⁵, Burada önemli olan hastanın ihtiyacı olan en uygun tekniği seçmektir. Bunu yaparken kazanç/risk oranı iyi değerlendirilmelidir.

Bilinçli sedasyon, hasta bilincinin verilen tüm komutlara uyabileceği ve aynı zamanda yardım gerekmeden kendi solunumunu sürdürebileceği bir seviyeye kadar baskılanmasıdır⁸. En uygun sedatif tekniğin seçimini etkileyecek faktörler; hastanın anksiyete derecesi, amnezi ihtiyacının olup olmaması, ağrı eşiği seviyesinde değişiklik isteği ve uygulanması planlanan işlemin karmaşıklığıdır⁵. Bilinçli sedasyon pek çok farklı yoldan yapılabilir⁹:

- a. inhalasyon
- b. oral
- c. rektal
- d. intramusküler (kas içi)
- e. intravenöz (damar içi)
- f. sublingual
- g. transdermal
- h. intranazal

2.1.1.1. İnhalasyon Sedasyonu

Diş hekimliğinde, nitröz oksit/oksijen kombinasyonu inhalasyon sedasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır⁹. Bu yöntem lokal anesteziye ek olarak destekleyici etki oluşturmaktadır. Nitröz oksit, etkisi hızlı başlayan ve vücuttan çabuk atılan bir ajan olduğu için derlenme kısa sürede gerçekleşir. Kullanım kolaylığı, minimal eğitim gerektirmesi, güvenilir olması ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olması nitröz oksit/oksijen inhalasyon sedasyonunun kullanımını yaygınlaştırmıştır. İşlem sırasında hastaların nefes alırken maske ile gaz solumaları sağlanmaktadır. Bu yöntemde hastalarda etkili bir sedasyon sağlanamasa da nitröz oksit sayesinde özellikle ağrı kontrolünde başarılı sonuçlar alınmaktadır⁵⁵.

2.1.1.2. Oral Sedasyon

Maliyetinin düşük olması, özel eğitim gerektirmemesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle popüler bir bilinçli sedasyon uygulamasıdır¹⁰. Doz ayarlaması ampirik olarak hastanın yaşı ve kilosu göz önüne alınarak yapılır. İlaç alındıktan sonra yaklaşık 30-60 dakika içinde etki başlar ve verilen ilaca göre genellikle 3-4 saat kadar sürer. Hastalar tarafından çok kolay kabul edilebilir bir yöntem olması ve parenteral uygulamalara göre komplikasyon riskinin daha az olması avantajları olarak sayılabilirken; latent sürenin uzun olması, ne oranda biyoyararlanım sağlanacağını bilinememesi, ilaç verildikten sonra etki süresince verilmiş dozun kontrolünün yapılamaması⁵ ve uzamış etki süresi dezavantajları olarak sayılabilir⁹. Benzodiazepinler, barbitüratlar, karbamatlar, antihistaminikler ve narkotik analjezikler oral sedasyon amaçlı kullanılmışlardır. Ancak benzodiazepin türevleri son yıllarda diş hekimliğinde oldukça yaygın olarak tercih edilen ilaç grubu olmuştur.

2.1.1.3. Rektal Sedasyon

Oral yolla ilaç almak istemeyen veya alamayan pedodonti hastaları için özellikle tercih edilen bir uygulamadır⁹. Oral uygulamaya oranla hızlı başlayan klinik etki, yan etkilerin düşük olması, enjeksiyon ve ilgili ekipmanlarına ihtiyaç duyulmaması, ekonomik olması ve uygulama kolaylığı önemli avantajlar olarak ön plana çıkmaktadır. Dezavantajları olarak; bazı ilaçların kalın bağırsaktan farklı emilim oranlarının olması, bazı ilaçların bağırsaklarda irritasyon yaratabilmesi, verilen ilacın etkisinin geriye dönüşümünün zor olması, bazı ilaçlarda derlenmenin güç olması ve istenilen dozlara titre edilememesi sayılabilir⁹. Barbitüratlar, benzodiazepinler ve narkotik analjezikler rektal sedasyon amaçlı kullanılabilirler.

2.1.1.4 İntramusküler (kas içi) Sedasyon

Damar yolu kullanmadan hızlı sedasyon elde etme imkanı veren parenteral bir tekniktir^{9,11}. Ortalama etki başlama süresi 15-20 dakikadır⁵. İlaç verildikten sonra doz kontrolünün yapılamaması, ilaç aktivitesinin geriye çevrilememesi, etki süresinin uzaması, enjeksiyonun gerekliliği ve enjeksiyon sırasında olası yaralanmalar bu yöntemin dezavantajlarıdır⁹. İlacın etkisinin hızlı başlaması, azami klinik etkinliğin elde edilmesi,

oral ve rektal uygulamalara göre daha güvenilir emilimin olması ve hasta kooperasyonunun şart olmaması ise yöntemin avantajları arasında sayılabilir⁹. Enjeksiyon için en çok deltoid kas, vastus lateralis kası ve gluteal bölge tercih edilir¹¹. Benzodiazepinler, antihistaminikler, barbitüratlar, opioid analjezikler, dissosiyatif anestezi (ketamin hidroklorid) ve antikolinerjikler kas içi sedasyon amaçlı kullanılabilirler⁹.

2.1.1.5. İntravenöz (damar içi) Sedasyon

Bilinçli sedasyon uygulaması için yeterli eğitimi almış olmak gereklidir. İntravenöz sedasyon uygulamalarında bu eğitim daha da önem kazanmaktadır. İntravenöz uygulamanın beraberinde getirebileceği riskleri önlemek veya olası komplikasyonları tedavi edebilmek için verilecek ilaçlar hakkında detaylı bilgiye sahip olmak ve olası acil durumlarda gerekli müdahaleyi yapabilmek için kullanılan ekipmanı iyi tanımak gerekir⁵. Uygulama olarak diğer sedasyon tekniklerine oranla daha güvenilir ve emniyetli bir yöntem olmasına karşın yanlış teknik veya doz uygulamaları ile de aynı oranda riskli olabilir¹¹.

Tüm sedasyon teknikleri içerisinde en hızlı etkinin görüldüğü uygulamadır⁵. Biyoyararlanımın %100 olması, çok küçük doz ayarlamalarını bile mümkün kılmaktadır. İlaçlar, istenilen etki elde edilinceye kadar titre edilerek istenilen miktarda verilebilmektedir¹². Damar yolunun açık olması, uzun cerrahi işlemler sırasında gerekirse ilave dozların uygulanmasıyla sedasyon süresinin uzatılmasına imkan sağlamaktadır. Ayrıca damar yolunun açık olması olası bir komplikasyon durumunda gerekli ilaçların uygulanabilmesine olanak sağlamakta ve hasta emniyeti açısından hayat kurtarıcı olabilmektedir.

İntravenöz sedasyon uygulamalarının dezavantajları arasında enjeksiyona karşı korku duyulması, uygun venlerin bulunamaması, venöz girişin yapıldığı yerde hematoma ve flebitis gibi komplikasyonlar ve intraarteriyel enjeksiyon yapılabilme olasılığı sayılabilir⁵.

Tüm bilinçli sedasyon uygulamalarında hastalar yakından izlenmelidir ancak intravenöz sedasyonda monitörizasyonun önemi daha fazladır. Dental işlemler nedeniyle uygulanan bilinçli sedasyon uygulamalarında morbidite ve mortalite insidansı oldukça

düşük olsa da pek çok komplikasyon hekim hatası veya yetersiz monitörizasyon nedeniyle olmaktadır^{5,13,14}. Özellikle intravenöz yolla bilinçli sedasyon uygulanan hastalarda işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrasında derlenme tamamlanana kadar mutlaka bir puls oksimetre ile oksihemoglobin saturasyon değeri takip edilmeli, sabit aralıklarla kan basıncı ölçümleri yapılmalı, hastanın solunum sayısı izlenmeli ve nabız takibi yapılmalıdır^{2,5}. Kardiovasküler sorunu olan hastalar mutlaka ek olarak elektrokardiogram ile takip edilmelidir⁵.

Intravenöz sedasyon amaçlı olarak benzodiazepinlerin ve barbitüratların yanı sıra, antihistaminikler, narkotik analjezikler, opioid agonist/antagonistleri, antikolinergik ilaçlar, antidotal ilaçlar(flumazenil, naloksan, prokain vb.), disosiyatif anestezi (ketamin hidroklorid), propofol ile droperidol/fentanil kombinasyonu kullanılabilir⁹.

Sadece lokal anestezi ile yeterli ağrı kontrolünün sağlanamadığı hastalarda lokal anesteziye ek olarak damar yolu ile küçük miktarlarda narkotik analjeziklerin kullanımı hastada herhangi bir önemli risk yaratmaksızın yeterli ağrı kontrolünü sağlayabilmektedir⁹.

2.1.1.6. Sublingual Sedasyon

Dil altı ilaç uygulamasında oral mukozadan hızla emilerek kana geçebilen belirli ilaçlar kullanılmaktadır. Anjinal ağrı için kullanılan nitroglicerol ve nifedipin bu uygulamanın örnekleridir. Ayrıca pediatriye sedasyon amaçlı triazolam dil altı uygulama için kullanılabilir⁹.

Sublingual ilaç kullanımının avantajı ilacın enterohepatik dolaşıma girmeden direkt olarak santral dolaşıma katılabilmesidir. Böylelikle ilacın karaciğerde henüz hedef organa ulaşmadan bir kısmının biyotransformasyona uğraması önlenmiş olur⁹.

2.1.1.7. İntranazal Sedasyon

Son yıllarda popüler olmuş bir yöntemdir. Özellikle ilaç yutmakta güçlük çeken ve enjeksiyonu kabul etmeyen pediatrik hastalarda kullanılmaktadır⁹. Ljungman et al. pediatrik hastalarda intranazal midazolam kullanımının etkili olduğunu göstermişlerdir¹⁵. İntranazal kullanılan ilaçlar direkt olarak dolaşıma katılırlar. Klinik araştırmalar intranazal

uygulamada biyoyararlanımın intravenöz uygulamaya çok yakın olduğunu ve intranasal uygulamadan 10 dakika sonra pik plazma değerlerine ulaşıldığını göstermiştir¹⁶.

2.1.2. Derin Sedasyon

Farmakolojik ve/veya farmakolojik olmayan yöntemlerle bilincin kontrollü bir biçimde baskılanması ve hastanın sözlü uyarılara cevap veremeyeceği; spontan solunum, yutkunma gibi koruyucu reflekslerin kısmen veya tamamen kaybolduğu durumdur².

2.1.3. Genel Anestezi

Farmakolojik ve/veya farmakolojik olmayan yöntemlerle hastanın istemli olarak fiziksel ve/veya sözlü uyarılara cevap veremediği, spontan solunum yapamadığı, koruyucu reflekslerini kısmen veya tamamen kaybettiği kontrollü bilinçsizlik halidir². Diş hekimliğinde genel anestezi rutin bir uygulama olarak kullanılmasa da bazı durumlarda gereklidir⁵:

- a. büyük veya uzun sürecek cerrahi girişimler,
- b. enfeksiyon nedeni ile lokal anestezi ve sedasyonun yetersiz kaldığı durumlar,
- c. aşırı kaygılı, koopere olmayan hastalar,
- d. medikal durumları nedeniyle sedasyon uygulanamayan riskli hastalar,
- e. ender olmakla birlikte hem amid hem de ester grubu lokal anesteziyelere alerjisi olan hastalar,
- f. kısa zamanda tüm dental işlemlerinin bitirilmesi gereken hastalar.

2.2. Anksiyete Kontrolünde IV Kullanılabilen Ajanlar ve Yardımcı İlaçlar

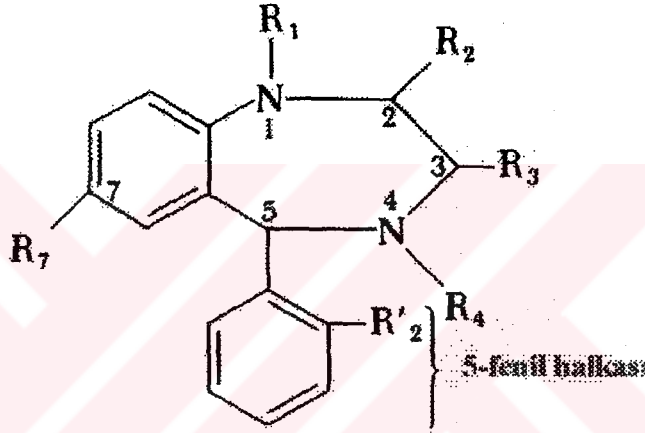
Hastalara anksiyolitik, hipnotik ve/veya santral sinir sistemi depresanları vermek suretiyle bilinç düzeyleri değiştirilerek aynı zamanda endişe, korku düzeyleri de değiştirilebilir⁵. Bilinçli sedasyonda intravenöz kullanım için uygun olan çok sayıda ilaç mevcuttur. Bunların en önemlileri; sedatif-hipnotikler, opioidler ve antikolinergiklerdir⁹.

2.2.1. Sedatif-hipnotikler ve Anksiyete Giderici İlaçlar

IV bilinçli sedasyonda en çok tercih edilen ilaçlardan olan benzodiazepinler ve barbitüratlar bu gruptadır. Geniş güvenlik aralıkları ve etkili sonuç vermeleri nedeniyle çok geniş kullanım alanı bulmuşlardır⁹.

2.2.1.1. Benzodiazepinler

“Benzodiazepin” olarak adlandırılmalarının nedeni 1,4-benzodiazepin çekirdeğinin türevi olmalarıdır(Şekil 1)¹⁷.



Şekil 2.1 1,4-Benzodiazepin çekirdeği¹⁷

Klordiazepoksit, bu çekirdeğin ilk türevi olup, 1955 yılında kimyager Leo H. Sternbach et al. tarafından Roche Laboratuvarlarında sentezlenmiştir¹⁷. Anksiyolitik, antikonvülsan, sedatif-hipnotik ve kas gevşetici özelliklerinin olduğu anlaşılan bu molekülün başarısı sayesinde farklı benzodiazepin türevleri araştırılmaya ve üretilmeye başlandı. Sonuç olarak 1959 yılında diazepam ilk defa sentezlendi ve 1963 yılında tıbbın hizmetine sunuldu¹⁷.

Diazepamın hayvanlar üzerinde daha potent bir kas gevşetici ve antikonvülsan olduğu ortaya çıktı. Bir diazepam türevi olan oksazepam, farmakolojik olarak oldukça aktif bir molekül olarak 1965 yılında satışa sunuldu. Oksazepam üzerinde tekrar değişiklikler yapılarak 1970 yılında flurazepam daha potent bir molekül olarak üretildi. Benzodiazepinin yedi üyeli kimyasal yapısına 1 ve 2 konumunda halkalar ilave edilerek

benzodiazepinlerin en yeni üyelerinden ve oldukça potent olan triazolobenzodiazepin triazolam sentezlendi. Bu yapıdan yola çıkılarak midazolam ve RO 15-1788 gibi birkaç imidazobenzodiazepin sentezlendi¹⁷.

Benzodiazepinlerin farmakolojik etki gösterebilmesi için santral sinir sisteminde reseptörlerine bağlanması gerekir. Öyleyse, gastrointestinal sistemden veya kas içi depodan iyi emiliminin yanı sıra, kan ile serebrospinal sıvı ve beyini birbirlerinden ayıran kan-beyin bariyerini geçebilmelidir¹⁷. Bu bariyerin aşılabilmesi üç faktöre bağlıdır¹⁷:

1. proteinlere bağlanabilme
2. yağda çözünürlük
3. bileşiğin iyonizasyon sabit değeri

Tüm benzodiazepin türevleri bu üç özelliği yapılarında barındırdığından oldukça iyi bir klinik etkinliğe sahiptirler ve bu etkiyi santral sinir sisteminin subkortikal seviyelerinde depresyon yaratarak yaparlar. Anksiyolitik etkileri, beynimizin davranış ve duygusal komponentinden sorumlu olan limbik sistem ve talamus üzerindeki baskılarından kaynaklanır⁹. Benzodiazepinler düşük dozlarda limbik sistemi deprese ettikleri için barbitüratlar ve diğer sedatif-hipnotiklerin aksine serebral korteksi etkilemez ve generalize bir santral sinir sistemi depresyonu yaratmazlar⁹.

Omurilik ve beyinde benzodiazepinler için spesifik reseptörler izole edilmiştir. Bu reseptörler, omuriliğin majör önleyici nörotransmitteri olan glisin ve beyin majör önleyici nörotransmitteri olan gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörlerinin konumlanışlarına paralellik göstermektedir⁹. Benzodiazepinler, GABA'nın tekrar geri emilimini önlemek suretiyle GABA'nın fizyolojik önleyici etkisini artırarak etki gösterirler⁹.

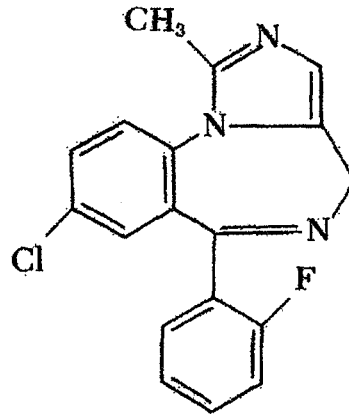
Benzodiazepinlerin santral sinir sistemi üzerinde iskeletsel kaslarını gevşetici özellikleri ve antikonvülsan etkileri vardır⁹. Kas gevşetici özelliklerinin mekanizması tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen periferel etkiden çok santral etkili olduğu düşünülmektedir. İskeletsel kaslardaki gevşetici etkinin beyin sapı retiküler formasyonda ve polisinaptik spinal reflekslerdeki depresyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Antikonvülsan etki ise, serebral korteksten epileptiform salınımın baskılanması ve Purkinje hücrelerinin elektriksel aktivitelerindeki artışa bağlıdır⁹.

Alerji, psikoz, ve akut dar açılı glokom benzodiazepinlerin genel kontrendike olduğu durumlardır⁹. İntravenöz sedasyon uygulamasından sonra hastalar evlerine mutlaka bir erişkin kişi kontrolünde gönderilmelidir. Hastaların sedasyon sonrası ilk 24 saatlik zaman diliminde alkol, diğer santral sinir sistemi depresanları, narkotik ve barbitürat almaları önlenmeli ve motorlu taşıt kullanımı, ciddi konsantrasyon isteyen makine ve araç kullanımından kaçınmaları öğütlenmelidir.

Benzodiazepinlerin kullanımlarını takiben baş dönmesi, güçsüzlük ve ataksia görülebilir. Oldukça ender olsa da heyecanlılık, halusinasyonlar, uykusuzluk ve ajitasyon görüldüğü rapor edilmiştir⁹.

2.2.1.1.1. Midazolam

Midazolam, 1,4-benzodiazepin türevi olup ilk kez 1975 yılında Walser ve Fryer tarafından sentezlenmiştir⁹. 1980'li yılların başında dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlandı ve 1986 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmasına izin verildi. Tam kimyasal formülü "8-kloro-5(2'florofenil)-1-metil-4H-imidazo(1,5-a)(1,4) benzodiazepin maleat"tır. (Şekil 2.2) Renksiz kristal formunun her mililitresinde 1 veya 5 mg etken madde içeren ve pH'sı 3,3 olarak düzenlenmiş sudaki solüsyonudur. Asidik pH, benzodiazepin halkasının açık kalmasını sağlar ve bu özelliğiyle de suda çözünebilme karakteristiğini kazanır⁹. Vücuda girdiği zaman fizyolojik pH (7,4) bu açık halkayı kapatır ve klinik olarak aktif kimyasal yapıya dönmesini sağlar⁹.



Şekil 2.2 Midazolamın kimyasal yapısı:¹⁷
8-kloro-5(2'florofenil)-1-metil-4H-imidazo(1,5-a)(1,4) benzodiazepin maleat⁹

Suda çözünebilme özelliği, midazolamı; diazepam, lorazepam, klordiazepoksit ve diğer parenteral benzodiazepinlerden ayırır. Bu özelliğinden dolayı midazolam ile birlikte propilen glikol ve benzeri potansiyel irrite edici solventlerin kullanımına gerek kalmamıştır. Midazolam suda çözünebilir bir asit tuzu olması nedeniyle enjeksiyon sırasında yanma hissi oluşturmaz ve enjeksiyon yerinde flebitik sekel oluşturma riski yoktur⁹.

Midazolam, karaciğerde üç ana metabolitine hidroksilasyon yolu ile ayrılarak idrar ve feçes yoluyla vücuttan atılır^{9,18}. Karaciğerde gerçekleşen hidroksilasyon işleminde etkili olan enzimlerin sitokrom P450 3A3, sitokrom P450 3A4 ve sitokrom P450 3A5 olduğu Wandel tarafından gösterilmiştir¹⁹. Midazolamın ana metabolitlerinin farmakolojik olarak inaktif olduğu yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır⁹; ancak Bauer et al. 1995 yılında saptadıkları klinik bulgularla yola çıkarak yaptıkları çalışmada özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda ana metabolitinin konjügatı olan alfa-hidroksimidazolam'ın uzamış sedasyona sebep olduğunu göstermişlerdir²⁰.

Midazolamın yayılım ve dağılımını ifade eden α -yarılanma ömrünün 4-18 dakika arasında, metabolize olması ve atılımını ifade eden β -yarılanma ömrünün ise 1.7-2.4 saat arasında olduğu gösterilmiştir⁹. Bu değerlerle kıyaslamak üzere örneğin diazepamın β -yarılanma ömrü 31.3 saattir⁹. Dolayısıyla, kısa yarılanma ömrüne sahip olması özellikle kısa süreli işlemlerde midazolamı bir adım öne çıkarmaktadır.

Midazolam, birincil olarak serum albumininde %94 oranında proteinlere bağlanmaktadır ve genel anestezi indüksiyonunda 55-143 saniye arasında etkisini göstermektedir⁹.

Midazolam, tıpkı diğer parenteral benzodiazepinlerde olduğu gibi anterograd amnezi yaratabilmektedir^{8,9,17,21,22,23,24}. Midazolamın amnezik etkisi sedasyon sırasında hastaya şekil, cisim, fotoğraflar veya kelime listelerinin gösterilmesi ve işlemten sonra hatırladığı detayların sorgulanması, operasyon veya çevre ile ilgili sorular yöneltilmesiyle değerlendirilmiştir^{21,23,24}. Araştırma sonuçları retrograd amnezi oluşturmeyen midazolamın anterograd amnezi yaratma potansiyelinin diğer benzodiazepinlerden üstün olduğunu göstermektedir.

Midazolamın normal dozları ASA 1 ve ASA 2 hastalarda (Çizelge 2.1) kardiovasküler ve solunum dinamiğinde minimal değişimlere neden olur⁹. Sağlıklı

bireylerde 0,15 mg/kg midazolam uygulaması arteriyel kan basıncında azalma ve nabızda artış meydana getirmiştir²⁵. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı, klinik açıdan anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Rodrigo ve Fung²⁶, benzer dozdaki midazolam ile gerçekleştirilen hasta kontrollü sedasyon uygulamasının, vital bulgular üzerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler yaratmadığı sonucuna varmışlardır.

Çizelge 2.1 American Society of Anesthesiologists (ASA) Sınıflandırması⁸

ASA Derecesi	Hastanın durumu
ASA 1	Sağlıklı birey
ASA 2	Hafif sistemik hastalığı olan birey
ASA 3	Ciddi sistemik hastalığı olan birey
ASA 4	Hastalığı nedeniyle yaşamsal fonksiyonları etkilenen birey
ASA 5	Ölümcül hasta
ASA 6	Acil opere edilmesi gereken hasta

Midazolamın, diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi, solunum sistemi üzerine de etkileri olmaktadır. Bu etki solunumun baskılanması şeklinde oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar benzodiazepin türevlerinin solunum sistemi üzerindeki etkilerinin direkt olarak santral etkili olduğunu ortaya koymuştur⁹. Hastaların, solunum kasları etkilenmemekte ve solunum yapmakta zorlanmamaktadırlar ancak santral uyarı baskılandığı için solunum sayısı azalmakta ve oksijen saturasyon değerlerinde kısmi düşüş görülmektedir. Ancak yine de doza bağlı olarak solunum kaslarının etkilenebileceği olasılığı göz ardı edilmemelidir⁹.

Klinik olarak anlamlı düzeyde bilinçli sedasyon sağlayabilmek için intravenöz uygulamalarda midazolam titre edilerek yavaş enjekte edilmelidir. Üretici firma (Roche) 1987 yılında yayınladığı ilaç bilgi notunda sağlıklı bireylerde intravenöz sedasyonda başlangıç dozunun sağlıklı erişkinlerde 1 - 2,5 mg arasında olması gerektiğini; 60 yaşın üzerinde olan veya genel güçsüzlük tablosu içinde olan bireyler ile santral sinir sistemi depresanları, opioidler kullanan hastalarda ise daha düşük dozların kullanılmasının önemini vurgulamıştır⁹.

Ağız cerrahisi girişimlerinde intravenöz sedasyon uygulamaları toplumda yaygın olarak görülen dental fobi nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Sedasyon uygulamasındaki beklentiler, hastanın anksiyete ve korkusunun azaltılmasıyla cerrahi işlemin kabul

edilebilir duruma getirilmesi, operatör için rahat bir çalışma ortamı sağlanması ve postoperatif gözlem süresinin kısa olmasıdır.

Nileshkumar et al.²⁷ yaptıkları bir klinik çalışmada; farklı gazlarla inhalasyon genel anestezi uygulamaları, rejyonel blok anestezileri, periferik sinir blokları ve IV sedasyon uygulanmış hastalar arasında en hızlı operasyon odasından çıkartılabilen ve en az süre postoperatif takip gerektiren hasta grubunun rejyonel anestezi ve intravenöz sedasyon uygulanmış olan hastalar olduğu sonucuna varmışlardır.

Jensen et al.²⁸, majör jinekolojik cerrahide standart nörolept anestezi ile midazolam-alfentanil TIVA anestezisinde (total intravenöz anestezi) flumazenil kullanımının derlenme süreleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. En kısa derlenme süresinin TIVA anestezisi ile midazolam-alfentanil kombinasyonunun flumazenil ile tersinir tepkimeye sokulduğu uygulamada elde edildiği sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla midazolam uygulamalarında gerektiği zaman flumazenil kullanılarak çok daha kısa sürede derlenme sağlanabileceği gösterilmiştir.

Runes ve Ström⁴, intravenöz midazolam sedasyonunun ASA 1 hastaların yanı sıra ASA 2 ve ASA 3 hastalarda da uygun dozlarda güvenle kullanılabilirliğini, uygulamanın hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve etkili amnezi sağladığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bazı hastaların midazolam sedasyonuna rağmen cerrahiyi kabul etmediğini ve operasyonu yarıda bırakmak durumunda kaldıklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle sedasyonun derinleştirilmesinin gerekli olduğu durumlarda midazolamın farklı ilaçlarla kombine edilmesinin yararlı olabileceğini, konunun bu uygulamanın solunum sistemi üzerindeki etkilerini de göz önüne alarak araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Avramov et al.²⁹, midazolam ve remifentanil kombine uyguladıkları çalışmada bu ikili kombinasyonun tek başlarına oluşturabildikleri etkiden daha iyi sonuçlar verdiğini, 2 mg intravenöz midazolam kullanımına ilaveten 0,05-0,1 µg·kg⁻¹·dak⁻¹ remifentanil infüzyonunun yeterli sedasyon derinliğini, amnezi ve analjeziyi sağladığını rapor etmişlerdir.

Platten et al.³⁰, midazolamın klinik etkinliğinin hastaların yaşları ile ilişkili olduğunu, ilacın farmakokinetiğinin yaştan bağımsız olduğunu ancak ilerleyen yaşlarda santral sinir sisteminin midazolama olan duyarlılığında artışa bağlı olarak midazolamın

yaşlı bireylerde daha düşük dozlarda (0,03mg/kg-0,05 mg/kg) etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Parworth et al³¹, intravenöz sedasyonda midazolam ile fentanil kombinasyonunu propofol ile fentanil kombinasyonu ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonuçlarında midazolam uygulanan grubun işlem sırasında daha uyumlu olduğu ve intravenöz enjeksiyon sırasında propofol kullanılan grupta ağrı şikayeti olurken midazolam uygulanan hastalarda böyle bir komplikasyon görülmediğini belirtmiştir. Midazolam grubunda propofol grubuna göre daha etkili anterograd amnezi elde ettiklerini belirten araştırmacılar her iki grupta da klinik olarak anlamlı vital bulgu değişikliği olmadığını ve gruplar arasında derlenme süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadıklarını açıklamışlardır.

Shafer³², yoğun bakım ünitelerindeki entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların işlemi daha rahat tolere edebilmeleri için farmakolojik sedasyona ihtiyaç duyduklarını belirterek, çalışmasında bu kritik hastaların sedasyonu için en uygun ajanın midazolam olduğu sonucuna vardığını ve midazolamın adrenal bezler üzerinde herhangi bir baskılamasının olmadığını rapor etmiştir.

Ljungman et al.¹⁵, çocuklarda midazolamın nazal sprey olarak kullanımının klinik olarak oldukça etkin olduğunu ve herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını rapor etmişlerdir.

Midazolamın klinik olarak oldukça etkin bir sedatif ajan olması, yan etki insidansının düşük olması, uygun dozlarda klinik olarak anlamlı vital bulgu değişikliği yapmaması, sağlıklı bireylerde kullanımının yanı sıra ASA 2 ve ASA 3 hastalarda da geniş bir güvenlik aralığında kullanılabilmesi son yıllarda oral cerrahi girişimlerde sıklıkla tercih edilmesine sebep olmuştur. Bireysel farklılıklar nedeniyle sedasyonun derinleştirilmesi gerektiğinde midazolam ile birlikte kullanılacak, güvenlik aralığı geniş, kısa etkili ve midazolamın etkisini potansiyelize ederken vital bulgularda anlamlı değişiklikler meydana getirmeyecek ajanlar araştırılmaya başlanmıştır.

2.2.1.2. Barbitüratlar

1950'li yıllardan günümüze kadar barbitüratlar önemli bir sedatif ilaç grubu olarak diş hekimliğine hizmet etmiştir. Diş hekimliğinde intravenöz sedasyonu ilk uygulayan

araştırmacılarından Neils B. Jorgensen, “Jorgensen tekniği” olarak bilinen IV premedikasyon tekniğinde bir barbitürat kullanmıřtır⁹.

İntravenöz kullanım için pentobarbital popöler olarak kullanılmaktadır. Sekobarbital, Berns tekniğinde 1966 yılında kullanılmıřtır⁹. Diğer intravenöz kullanılan barbitüratlardan methohexital, thiopental ve thiamylal çok kısa etkili genel anestezi indüksiyon ajanları olarak kullanılmaktadırlar⁹.

Barbitüratlar doza bağlı olarak medullar solunum merkezini direk etkileyerek solunum depresyonuna yol açarlar⁹. Kardiovasküler sistemi daha az etkileyen bu ilaçlar, periferel vazodilatasyon yaparak kan basıncı ve nabız değerlerinde düşüş sağlarlar. Karaciğerde metabolize olarak böbreklerden atılırlar. β -yarılanma ömürleri oldukça uzun olan barbitüratların en önemli istenmeyen etkisi doku depolarında (yağ, kas) birikmesi ve uzamış sedasyon süresidir. Depolanan ilacın yeniden dolaşıma geçmesiyle işlemin uygulamasından sonraki gün devam eden güçsüzlük ve sedasyon hali görülebilmektedir⁹.

Siroz ve hepatit gibi karaciğer hastalıklarında, böbrek fonksiyon bozukluğu, alkol veya ilaç bağımlılığında, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolları ile ilgili problemleri olan hastalarda barbitüratların kullanımında çok dikkatli davranılmalıdır.

2.2.2. Antihistaminikler

Histamin blokörleri olarak kullanılan antihistaminiklerin pek çoğunun normal etkilerinin yanı sıra sedatif ve uyku verici yan etkilerinin olduğu bilinmektedir⁹. Antihistaminik olarak sınıflandırılmakta olan prometazin ve hidroksizin aynı zamanda intravenöz sedasyon amaçlı kullanılmaktadır⁹.

Prometazin özellikle pediatrik diş hekimliğinde oral veya intramusküler olarak kullanılmaktadır; ayrıca intravenöz yoldan tek başına veya opioidlerle kombine edilerek kullanılabilir, intravenöz uygulamayı takiben 1-2 saatlik etkinlik süresi vardır.

Hidroksizinin, prometazine oranla daha az sedatif etkisi vardır. İntravenöz uygulamalarda damar çeperleri için oldukça irritandır ve hafif flebitten ciddi tromboza kadar değişebilen etkileri olabilmektedir⁹. Dolayısıyla intravenöz kullanımından mümkün olduğunca kaçınmak gerekir.

2.2.3. Opioidler

Opioidlerin birincil kullanım amaçları analjezik özelliklerinden faydalanmaktadır. Orta şiddetli veya çok şiddetli ağrılarda etkili analjezi sağlayabilen ilaçlardır³³. Vücutta pek çok sistemi etkileyen bu ilaçlar, terapötik etkilerini santral sinir sisteminde oluştururlar. Opioidler; analjezi, uyku hali, ruhsal durumda değişiklikler ve zihinsel bulanıklık yaparlar⁹. Burada önemli olan nokta, analjezi sağlarken bilinç kaybına yol açmamalarıdır. Opioidlerin istenmeyen yan etkileri arasında bulantı-kusma, mide şikayetlerinde artış, konstipasyon, üriner retansiyon, halusinasyon, hepatotoksisite, solunum depresyonu, disfori, pruritus, safra yollarında basınç artışı ve hipotansiyon sayılabilir^{17,34,35,36}.

Opioid analjezikler, üç ana başlık altında incelenebilirler⁹.

1. Opioid agonistler
2. Opioid agonist/antagonistler
3. Opioid antagonistler

Opioid agonistler, opioid reseptörleri ile etkileşerek psikolojik değişimler meydana getirirler. Opioid antagonistleri, herhangi bir farmakolojik etki meydana getirmeksizin opioid reseptörleri ile etkileşir ve bağlanması gereken molekülün yerini işgal ederler. Opioid agonist/antagonistleri ise her iki grubun özelliklerini taşırlar. 1960'lı yıllarda pentazosin ve benzeri, hem agonist hem de antagonist etki gösteren, ilaçların gündeme gelmesi ile santral sinir sisteminde birçok opioid reseptörü olduğuna dair görüşler ortaya atılmıştır. 1976 yılında Martin et al., opioid agonistleri için birden fazla reseptör olduğu savını ortaya atmış ve mü (μ), kappa (κ) ve sigma (σ) olarak adlandırılan üç ayrı opioid reseptörü tanımlanmıştır⁹. Daha sonraları dördüncü reseptör olarak delta (δ) saptanmıştır. Her reseptörünün gelen uyarıya fizyolojik cevabı farklı olmaktadır. (Çizelge 2.2)

Çizelge 2.2 Opioid reseptör aktivasyonu ve fizyolojik etkileri⁹

Mü (μ) reseptörü	Kappa (κ) reseptörü	Sigma (σ) reseptörü	Delta (δ) reseptörü
Öfori	Sedasyon	Disfori	Sedasyon
Supraspinal analjezi	Spinal analjezi	Halusinasyon	Öfori
Solunum depresyonu	Miyozis	Katatoni	
Katalepsi	Sınırlı solunum depresyonu	Midriazis	
Hareketlilik	Fleksör refleks baskılaması	Taşikardi	

Hipotermi	Solunum stimülasyonu
Kas katılığı	Vazomotor stimülasyon
Bağımlılık	

2.2.3.1. Opioid Agonistler

Diş hekimliğinde intravenöz sedasyon amacıyla meperidin, morfin, alfaprodin, fentanil, alfentanil ve sufentanil gibi çeşitli opioid agonistler kullanılmıştır.

İntravenöz uygulamayı takiben 2-4 dakika içerisinde etki gösteren ve 30-45 dakika etkin olan meperidin diş hekimliğinde intravenöz sedasyon amacıyla sık kullanılan ajanlardan birisidir⁹. Morfin klasik opioid agonisttir ve uzun etki süresi nedeni ile diş hekimliğinde günlük cerrahide intravenöz sedasyon ajanı olarak çok nadir tercih edilir.

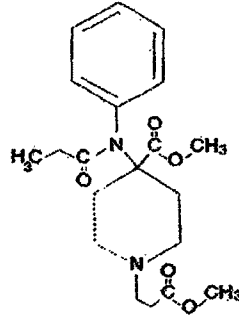
Fentanil, etkisi hızlı başlayan bir opioid agonist olup morfinden yaklaşık olarak 100 defa daha potenttir⁹. İntravenöz uygulamayı takiben bir dakikadan daha kısa bir sürede etkisi başlar. Klinik etkinlik süresi 30-60 dakika arasındadır ve bu özelliği ile günlük cerrahi uygulamalarda sıklıkla tercih edilir. Tüm opioid agonistler gibi fentanil de solunum depresyonuna neden olmaktadır. Bu etki genellikle ilacın uygulanmasından sonraki 30 dakika içerisinde sonlanmaktadır. Bu nedenle genel bir kural olarak opioid agonist uygulanan hastaların işlem sonrası yeterli süre takip edilmesi gerekmektedir⁹.

Alfentanil ve sufentanil, fentanil analogları olup klinik olarak fentanile benzer etki gösterebilir de bazı önemli farklılıkları vardır⁹. Alfentanilin etkisi intravenöz uygulamayı takiben 1 dakika içerisinde başlar ve etki süresi oldukça kısadır. Yarılanma ömrü oldukça kısa olan alfentanil, fentanil ve sufentanile oranla daha az solunum depresyonuna neden olur. Sufentanil yeterli ilgiyi çekememiş olsa da alfentanil diş hekimliğinde ve diğer günlük cerrahi uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır^{37,38}.

Yeni bir fentanil türevidir olan remifentanil, hızlı başlayan ve kısa süreli etkiye sahip olması nedeni ile son yıllarda kendine yaygın bir kullanım alanı bulmuştur³⁹⁻⁴⁷.

2.2.3.1.1. Remifentanil

3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit, metil ester'in hidroklorit tuzudur⁵⁰. (Şekil 2.3)



Şekil 2.3 Remifentanilin kimyasal yapısı⁵⁰

Fentanil, alfentanil ve sufentanil gibi opioidlere kimyasal olarak yakınlık gösteren bu molekül ilk defa Feldman et al. tarafından temel anilidopiperidin yapısında değişiklik yapılarak sentezlenmiştir⁴⁸. Piperidin halkasının N-acyl yan zincirine metil ester grubunun eklenmesi ile esterazlar tarafından daha hızlı metabolize edilmesi sağlanarak ilacın etki süresi kısaltılmıştır⁴⁸.

Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofize toz şeklinde üretilip muhafaza edilir. Moleküler ağırlığı 413 olup lipofiliktir. Hazırlandıktan sonra pKa suda 7,07'dir⁴⁸.

Reseptör bağlanma çalışmaları remifentanilin selektif olarak μ (mü) reseptörlerine bağlandığını ve δ (delta) ve κ (kappa) reseptörlerine afinitesinin ise az olduğunu göstermektedir. Diğer opioid olmayan reseptör gruplarına önemli ölçüde bağlanmamaktadır⁴⁸.

Remifentanilin birinci metabolik yıkımı, esterazlar ile gerçekleşir. Metaboliti bir karboksilik asit metaboliti olan GI90291'dur. GI90291, remifentanilin etkinliğinin 1/300-1/1000'ine sahiptir; dolayısıyla remifentanilin klinik etkinliğinde herhangi bir değişiklik yaratmamaktadır⁴⁹. İkinci metaboliti ise N-dealkilasyonu ile oluşan GI94219'dur. Remifentanil metabolitleri %90 oranında böbrekler yolu ile atılmaktadır⁴⁸.

Remifentanil, bolus uygulamadan 1,5 dakika sonra maksimum etkinliğine ulaşmaktadır^{50,51}.

Koşullara duyarlı yarılanma ömrü (Context-sensitive half time) ajanların belli bir süre kararlı durum konsantrasyonu oluşturacak ve sürdüreceği bir infüzyon şeması tasarlandıktan sonra, plazma ilaç konsantrasyonunun %50 azalması için gereken süreyi belirleyen bilgisayar simülasyonlarından elde edilmektedir. Bu süre remifentanilde

infüzyon süresinden bağımsız olarak yaklaşık 3-5 dakika kadardır⁴⁸. Aynı değer, fentanil, alfentanil ve sufentanilde çok daha uzun ve doza bağımlı olarak tespit edilmiştir.

Remifentanilin vücut sistemleri üzerine etkileri incelendiğinde; kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri diğer μ -opioidleri grubu ilaçlarla benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızını, kan basıncını, ve kardiyak outputu düşürür. Bu etkilerin santral olarak vagal sinir aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁵². Ancak remifentanil ile yapılan çalışmalarda 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozlara kadar, kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olduğu saptanmıştır⁵¹.

Remifentanil; solunum sistemi üzerinde, diğer μ -opioidleri gibi, doza bağlı solunum depresyonuna yol açmaktadır. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaş, genel tıbbi durum ve ağrı gibi çok sayıda etkene bağlı olduğu açıktır⁵³. Solunum depresyonu ilacın özelliklerinden dolayı kısa sürelidir.

Remifentanil EEG'de doza bağlı bir baskılanmaya neden olur. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı diğer μ -opioidlerinkine benzer⁵⁴.

Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Bir dakikada verilen $< 2\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozların rijiditeye yol açmadığı bildirilmiştir⁵³.

Opioidlerin genel kontrendikasyonlarına uygun olarak remifentanilin kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir^{34,55}:

- a. *Pulmoner foksiyonların bozulduğu durumlarda*: Solunum rezervi sınırdan olan hastalarda opioidler akut solunum yetersizliğine neden olabilir.
- b. *Kafa travmalarında*: Solunum depresyonu ile biriken karbon dioksit serebral vazodilatasyona neden olur.
- c. *Karaciğer yetersizliğinde*: Opioidler karaciğerde metabolize olduklarından prehepatik koma durumlarında kullanılmaları sakıncalıdır.

- d. *Endokrin bozukluklarda*: Adrenal yetmezlikte, hipotiroidizmde opioidlere yanıt abartılı biçimde ortaya çıkabilir.
- e. *Gebelikte*: Yenidoğan opioid bağımlısı olarak doğabilir.
- f. *Tam agonist bir opioidin agonist-antagonist özellikteki opioidler ile birlikte uygulanması*: Örneğin morfin kullanan hastaya pentazosin gibi agonist-antagonist bir opioid verildiğinde morfinin analjezik etkisi kaybolacağı gibi yoksunluk belirtileri de ortaya çıkar.

1991 yılında sentezlenmesinin ardından çeşitli cerrahi uygulamalarda kullanılmakta olan remifentanil ile ilgili çalışmalarda araştırmacıların en çok üzerinde durdukları noktalar; gerek tek başına kullanarak gerekse farklı ilaçlar ile karşılaştırarak solunum sistemi üzerine etkileri, farklı doz ayarlamaları, kısa süreli etkisi nedeni ile derlenme süresine etkileri, sedasyon etkisi ve analjezik potansiyeli olmuştur.

Smith et al.⁴⁰, remifentanil ile propofolü sedasyon ajanı olarak karşılaştırmışlardır. Standart 2 mg midazolam IV uygulamasını takiben sürekli infüzyon halinde 75 µg/kg/dak propofol veya 0.1 µg/kg/dak remifentanil uygulamasında propofolün daha yüksek sedasyon skorlarına ulaşmasına rağmen remifentanilin daha üstün konforu daha düşük dozlarda sağlayabildiğini ancak remifentanilin solunum depresyonu etkisinin propofole göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Mingus et al.⁴¹, rejyonel anesteziye ilaveten yapılan remifentanil sedasyonu ile propofol sedasyonunu karşılaştırmayı hedefledikleri çalışmada; hastalara 100 µg/kg/dak propofol infüzyonu veya 0.2 µg/kg/dak remifentanil infüzyonu uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre remifentanilin propofole oranla etkin bir analjezi sağladığını ve hastaların propofoldeki gibi aşırı sedatize olmadığını; ancak remifentanil grubunda daha yüksek oranda solunum depresyonu ve kısa süreli bulantı olduğunu belirterek 0,1 µg/kg/dak remifentanil infüzyon dozunun daha iyi bir uygulama olabileceğini bildirmişlerdir.

Pinsker ve Carroll³⁶, genel anestezi altında dental işlemler yapılacak olan çocuklarda remifentanilin dental işlemler için kısa etki süresine sahip olması ve yeterli analjeziyi sağlaması açısından çok uygun bir ajan olduğunu ve postoperatif bulantı ve kusma insidansını artırmadığını açıklamışlardır.

Holas et al.⁴³, rejyonel blok altında yapılan göz cerrahisinde remifentanil ve propofol sedasyonu yaparak düzenledikleri araştırmada, 2 mg/kg/saat propofol infüzyonu, 0,1 µg/kg/dak remifentanil infüzyonu ve 1 mg/kg/saat propofol + 0,05 µg/kg/dak remifentanil kombine infüzyonunu karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar propofol ve remifentanilin birlikte kullanımının ağrı kontrolü, hemodinamik profil ve istenmeyen etkilerin görülmemesi açısından en etkili sonucu verdiği görüşünü ortaya atmışlardır.

Kısa süreli etkiye sahip olması, işlem sonrası doza bağlı olarak kısa derlenme süresine sahip olması, etkili analjezi sağlayabilmesi, sedatifler ve hipnotiklerle birlikte sinerjik etki göstererek kullanılması gereken dozdan daha düşük dozlarda yeterli etkiyi oluşturabilmesi ve dolayısı ile total ilaç dozunu azaltabilmesi gibi özellikleri ile remifentanil, son dönemlerde sıklıkla klinik kullanımı gündeme gelen bir opioid agonisttir.

2.2.3.2. Opioid Agonist/Antagonistleri

Opioid agonistlerinin olası önemli yan etkileri nedeniyle, morfin kadar etkili ancak morfinin istenmeyen etkilerini taşımayan potent bir analjezik arayışları gündeme gelmiştir. 1960'lı yıllarda hem opioid agonist hem de opioid antagonist özellikleri taşıyan ilk ilaç olan pentazosinin piyasaya çıkması ile bir miktar başarı elde edilmiş olsa da önemli yan etkileri nedeniyle kullanımı yaygınlařmamıřtır⁹. Aynı katagoride sayılan nalbuphin ve butorphanol dental ve medikal günlük işlemlerde intravenöz sedasyon amaçlı kullanılmaktadır⁹.

2.2.3.3. Opioid Antagonistleri

Tam olarak opioid antagonistik özellikleri yansıtan tek ilaç olarak naloksan gösterilebilir⁹. Opioidlerden bağımsız olarak kullanıldığında herhangi bir farmakolojik etkisi görülmmez. Doğal veya sentetik opioidlerin veya opioid agonist/antagonistlerin herhangi birisinin etkilerini tersine çevirmek için endikedir⁹.

2.2.4. Antikolinerjikler

İntravenöz sedasyonda veya genel anestezide antikolinerjiklerin kullanımı şu durumlarda endikedir⁹:

- a. Tükürük salgısını azaltmak için preoperatif medikasyon olarak

- b. Vagal uyarı ile oluşmuş bradikardiyi düzeltmek amacı ile
- c. Genel anestezide kürarizasyonu geri çevirmek için

Diş hekimliğinde sedasyon uygulamalarında özellikle tükürük azaltıcı etkileri nedeni ile kullanılan antikolinergikler – atropin, skopolamin, glykopirolat – tüm antikolinergikler gibi parasempatik sinir sisteminde nöroefektör birleşimdeki postganglionik reseptörlerde asetilkolinin kompetitif antagonistleri olarak görev yaparak etki ederler. Bunlardan atropin ve skopolamin bitkilerden doğal olarak elde edilirken, glykopirolat sentetik olarak imal edilmektedir.

2.2.5. Antidotol İlaçlar

Antidotol ilaçlar subkütan, intramusküler veya intravenöz sedasyon uygulamaları yapan her hekimin acil durumda başvuracağı kurtarıcı ilaçlar olup daha önce verilmiş olan ilacın olumsuz etkilerini ortadan kaldıracılabilmeleri bakımından çok önemlidirler. Bu grup ilaçlar içerisinde opioid antagonisti olarak naloksan, benzodiazepin antagonisti flumazenil, antikolinergik antagonisti olarak fizostigmin ve damar içi uygulamalarda vazospazmı önlemek amacıyla kullanılan prokain sayılabilir.

2.2.6. Diğerleri

Ketamin, Innovar® (droperidol + fentanyl) ve propofol intravenöz sedasyonda kullanılabilen diğer ajanlardır.

Ketamin hidroklorid, farmakolojik ve kimyasal olarak veterinerlikte kullanılan bir anestezi ajanı ve “melek tozu” olarak da bilinen narkotik madde olan fenisiklidin’e benzer⁹. Ketamin anestezisine, kataleptik anestezi veya dissosiyatif anestezi de denir⁹. Bu uygulamada hasta uyanık gibi görünür, gözleri açıktır ve kas hareketi yapabilir durumdadır ancak çevresinden tamamen kopuktur. Derin bir analjezi ve amnezi elde edilir.

Innovar®, droperidol ve fentanyl’den oluşan kombinasyona verilen ticari bir isimdir. İntravenöz kullanımda doza bağlı olarak nörolept anestezi veya nörolept analjezi meydana getirir. İlk defa 1959 yılında tarif edilmiş olan bu teknik özellikle ASA3 ve ASA4 hastalarda genel anestezi amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. Nörolept terimi hastanın bilinç düzeyini anlatır ve şu klinik tablo ile tarif edilir⁹:

- a. Hasta uykulu ancak bilinci yerinde
- b. Psikolojik olarak çevresinden kopmuştur
- c. Sözlü komutların tamamına uyar
- d. Motor aktivite azalmıştır.

Propofol, diş hekimliğinde ve günlük cerrahi uygulamalarda intravenöz sedasyon ajanı olarak oldukça yaygın kullanım alanı bulmaktadır. İntravenöz anestezi ve sedatif-hipnotik bir ajan olan propofol; antiemetik etkisinin olması, yüksek sedatif etkiye sahip olması nedeni ile tercih edilmektedir. Damar içi uygulama sırasında ağrı oluşturması ise dezavantajları arasındadır. Benzodiazepinlere oranla daha fazla solunum depresyonu yapar ve ciddi hipotansiyona neden olabilir. Propofolün klinik etkinliği ve diğer sedatif ilaçlarla karşılaştırılması üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır^{31,32,40,41,43,57}.

2.3. Oral Cerrahide Ağrı Kontrolü

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı tarafından “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” şeklinde tarif edilmektedir⁵⁵.

Akut ağrı; duysal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik emosyonel ve davranışsal cevapları içerir⁵⁵. Ağrı ya doğrudan ağrılı uyarının ya da hasara uğrayan dokudan salgılanan mediatörlerin nosiseptörleri aktive etmesi ile algılanır. Ağrı algılamasının iki komponenti vardır⁵⁵:

1. Sensoryal diskriminatif komponent: Ağrılı uyarının niteliğini ve lokalize edilmesini sağlar. Miyelinli A-alfa ve A-delta lifleri ile neotalamus ve somatosensoryal kortekse iletilir.
2. Afektif motivasyonel komponent: Ağrılı uyarın, yavaş ileten C lifleri ile beyin sapına, orta beyin nükleuslarına ve kortikal limbik sisteme iletilir. Daha uzun süreli olan bu komponent şartlı davranıştan ve öğrenilmiş savunmadan sorumludur.

Organizma bu sayede doku hasarının sürmesini önlemiş, yara iyileşmesini hızlandırmış olur. Anksiyetenin artması, stres hormonlarının ve katekolaminlerin

salgılanması gibi istenmeyen cevaplara da yol açar⁵⁵. Sempatoadrenal sistem değişiklikleri kalp atım hızı ile kan basıncında artışa ve rejyonal kan akımında azalmaya neden olur⁵⁵.

Oral cerrahide ağrı kontrolü, hastanın vital bulgularında süreklilik sağlaması, yara iyileşmesi üzerine olabilecek olumlu etkileri, hasta memnuniyeti ve gelecekte hastaya uygulanması planlanan işlemlerde hasta uyumunu sağlamaya yardımcı olacak olumlu tecrübe kazandırılması açılarından oldukça önemlidir.

2.3.1. Lokal Anestezi

William Halsted, 1884 yılında infraorbital ve inferior alveoler sinir bloklarında kokain enjeksiyonu uygulamıştır. İlk dental cerrahi girişimi gerçekleştirmek amaçlı yapılan bu uygulama ile diş hekimliğinde lokal anestezinin kullanımı başlamıştır⁵⁸. Lokal anestezi, bir yüzyılı aşkın süredir dişhekimliğinde ağrı kontrolü sağlamak amacı ile yoğun olarak kullanılmaktadır. Oral cerrahi işlemlerde de ağrı kontrolü genellikle lokal anestezi ile sağlanmaktadır. Uygulanan sinir blokları veya infiltratif anestezilerle çoğunlukla istenilen başarı elde edilebilmektedir. Ancak bazen lokal anestezi gerek korku ve endişe, gerekse uygulanan cerrahi işlemin boyutlarına bağlı olarak yeterli olamamakta, alternatif veya destekleyici işlemlere gereksinim duyulmaktadır.

2.3.2. Analjezikler

Akut ve kronik ağrı sendromlarında, ağrının semptomatik kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılan ilaç grubudur⁵⁵. Özellikle postoperatif ağrı kontrolünde kullanılmakta olan analjeziklerin oral, dilaltı, rektal, transdermal, transmukozal ve intranazal uygulama gibi noninvaziv yollarla kullanımı söz konusudur. Bunun yanında spinal, subkütan, intramusküler ve intravenöz kullanımı da mümkündür⁵⁵. Dünya Sağlık Örgütü'nün basamak prensibine göre analjezik uygulaması ağrının şiddetine göre üç basamaklı olmalıdır: birinci basamakta (hafif ağrı) opioid olmayan analjezikler kullanılırken; ikinci basamakta (orta şiddetli ağrı) zayıf bir opioid analjezik ile opioid olmayan analjezik kombinasyonu tercih edilmelidir. En şiddetli ağrı olan üçüncü basamakta ise kuvvetli bir opioid analjezik ile opioid olmayan analjezik kullanılmalıdır⁵⁵.

2.3.2.1. Opioid Analjezikler

Opioid analjezikler ağrı kontrolünde binlerce yıldan beri kullanılan ilaçların başında gelir. Cerrahi müdahaleler sırasında ve postoperatif analjezide etkin kullanım sahası olan opioidlerin analjezik etkilerinin yanı sıra metabolizmada meydana getirdikleri istenmeyen yan etkileri nedeni ile endikasyonlarının iyi değerlendirilmesi gerekir.

2.3.2.2. Opioid Olmayan Analjezikler

Parasetamol, asetilsalisilik asit, metamizol ve steroid yapıda olmayan antiinflamatuvarlar yaygın şekilde kullanılan nonopioid analjeziklerdir⁵⁵. Bu ilaçlar hafif ve orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğer analjeziklerle veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle birlikte uygulanabilirler. Bu gruptaki ilaçların çoğu siklooksijenaz enzim sistemini bloke ederek prostoglandin sentezini önlerler. Analjezik etkilerinin yanında antiinflamatuvar ve santral antipiretik etkilerinin olması dental ağrı tedavisinde kullanılabilmesi açısından önemlidir⁵⁹.

2.3.2.2.1. Salisilatlar

Aspirin benzeri analjezikler adı da verilen asetilsalisilik asit türevleri inflamasyonun biyokimyasal mediatörleri ile etkileşirler. Analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve antitrombotik etkilidirler⁵⁹.

Aspirin, diş hekimliğinde postoperatif dental ağrıda etkili sonuç vermektedir⁵⁹. Gastrointestinal yan etkisinin yanı sıra kanama zamanını uzatması, plazma ürik asit konsantrasyonunu artırması, tinnitus ve renal kan akımını azaltması gibi yan etkileri olan aspirin kısa süreli kullanımlarda genellikle güvenli bir ilaçtır⁵⁹. Diş çekimleri öncesinde aspirin kullanımı, postoperatif kanama riskini artıracığından sakıncalıdır.

2.3.2.2.2. Nonsteroid Antiinflamatuvarlar

Aspirinin pek çok farmakolojik özelliğini taşırlar. Eicosanoidlerin sentezini inhibe ederek analjezik ve antiinflamatuvar etki oluştururlar⁵⁹. Naproksen, diflunisal, ibuprofen, flurbiprofen, rofekoksib, meloksikam ve etodolak son dönemlerde sıklıkla kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara örnek olarak gösterilebilirler. Dental ağrı kontrolünde

de sıklıkla tercih edilmekte olan bu ilaçların uzun süreli kullanımı yan etkilere neden olabilir.

2.3.2.2.3. Asetaminofen (Parasetamol)

Aspirine benzer şekilde analjezik ve antipiretik etkinliğe sahip olmasına rağmen antiinflamatuvar etkisinin olmaması veya çok az olması açıklanamamıştır⁵⁹. Uzun süreli kullanımda hepatotoksik etki oluşturabilir. Kanama sorunlarında ve aspirinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilmesi ve gastrointestinal yan etkisinin düşük olması önemli avantajlardır. Antiinflamatuvar etkisinin olmaması nedeni ile oral cerrahi işlemler sonrasında zorunlu olmadıkça tercih edilmemektedir.

2.3.2.3. Diğer Ajanlar

Cerrahi girişimden sonra gözlenen ağrının önemli bir nedeni doku hasarıyla birlikte gelişen enflamasyondur. Esen et al.⁶⁰, alt yirmi yaş cerrahisinde metilprednizolon sodyum süksinatın postoperatif komplikasyonlar üzerine etkilerini incelemek amacıyla düzenledikleri çalışmada 125 mg preoperatif IV metilprednizolon sodyum süksinat enjeksiyonunun postoperatif dönemde analjezik kullanım ihtiyacını azalttığını rapor etmişlerdir. Kortikosteroidlerin, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle postoperatif ağrı kontrolünde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.3. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient Controlled Analgesia-PCA)

Hekimin belirlediği ilaç miktarının hasta tarafından, gereksinim duyuldukça uygulandığı bir kapalı devre kontrol sistemidir⁶¹.

Genel bir kavram olarak ele alındığında PCA, belirli bir grup analjezik veya belirli bir veriliş yolu ile sınırlı değildir. Herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hasta tarafından, hemen ve gereken miktarda uygulanabiliyorsa bu yöntem hasta kontrollü analjezi (PCA) olarak tanımlanabilir⁵⁵. Başlangıçta yalnızca postoperatif ağrı kontrolünde ve intravenöz olarak uygulanan PCA, günümüzde epidural ve subkütan uygulamaları da yapılan ve postoperatif analjezi dışında yanık, orak hücreli anemi ve kanser gibi birçok ağrılı durumda başarıyla kullanılabilen bir yöntem haline gelmiştir. Doğru hasta seçimi, doğru ilaç ve doğru doz şeması yöntemin başarısını artırmada en önemli faktörlerdir⁵⁵.

Deneyimli eleman gerektirmesi, özel set ve PCA cihazlarının pahalı olması gibi dezavantajları vardır. Sistemin avantajları⁶¹:

- 1) Plazmadaki ilaç konsantrasyonunda sabit bir düzey sağlanır.
- 2) Daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile, etkin analjezi sağlanır.
- 3) Hasta fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanır.

Hasta kontrollü analjezinin daha iyi anlaşılabilmesi için PCA cihazlarında kullanılan tanımlamaların bilinmesi gerekir⁵⁵.

- a. yükleme dozu (loading dose) : Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.
- b. bolus doz (demand dose) : PCA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye basması ile kendine uyguladığı ilaç dozudur. Her düğmeye basışta bir sinyal duyulması hastanın anksiyetesinde azalmaya sebep olur ve daha etkili analjezi sağlanır.
- c. kilitli kalma süresi (lockout time) : PCA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu sürede, hastanın daha önce almış olduğu ilaç dozunun etkisi tam olarak ortaya çıkıncaya kadar yeni doz uygulamaları engellenir. Bu uygulama doz aşımını önlemek için gerekli bir emniyet tedbiridir.

PCA uygulamaları sırasında kullanılan ajana bağlı yan etkiler ve sisteme ait teknik komplikasyonlar görülebilir. Sisteme ait sorunlar genel olarak 3 grupta toplanmaktadır⁵⁵:

1- Programa ait komplikasyonlar

- Bolus dozunun çok yüksek ya da düşük ayarlanması
- Kilitli kalma süresinin çok uzun ya da kısa olması
- İlaç konsantrasyonunda yanlış ayarlama
- Bazal infüzyon eklenmesi sırasında hatalar
- Klempli setlerde set klempinin az ya da çok açılması
- Enjektör ya da kartuşlu cihazlarda yerleştirme hataları
- Pompa kilidinin yanlış ayarlanması
- Alarmlara karşı kayıtsız kalınması

2- Hastaya ait hatalar

- Uygulamanın iyi anlaşılması

- Hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması

3- Mekanik sorunlar

- Bolus dozun verilememesi
- Rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması ya da kırılması
- Alarm sisteminde bozukluk
- Aletin kendiliğinden kilitlenmesi
- IV kanülün tıkanması, sette hortum dolaşması (kink) ya da ayrılması
- Pil bitmesi

Hasta kontrollü analjezinin başlangıcı 1948 yılında Keele'nin "ağrı çizelgesi" önermesine kadar uzanmaktadır⁵⁵. Tarihsel gelişimi üç farklı dönemde incelenebilir. Hasta kontrollü analjezi, 1960'lı yıllarda düşük dozlarda opioidlerin intravenöz uygulamasının etkinliğinin ortaya çıkması ve 1965 yılında Philip Sechzer'in analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir sistemi geliştirmesi ile gündeme gelmiştir. Sechzer bu yöntemle kullanılan total ilaç dozunun azaldığını ve daha etkin analjezi sağlandığını ortaya çıkarmış, ancak o dönemde başka yöntemlerin tercih edilmesi nedeniyle PCA kullanımı yaygınlaşmamıştır. 1970'li yıllarda bugünkü sisteme yakın uygulamaları başlayan PCA yöntemi 1980'li yılların ortalarında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle yaygınlaşarak postoperatif analjezide sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

Owen et al.⁶², 1989 yılında 22 hasta üzerinde planladıkları çalışmada hasta kontrollü analjezi yöntemi ile uygulanan postoperatif opioid dozunun, sürekli infüzyon uygulamasındaki opioid dozunun yaklaşık yarısı olduğunu ve elde edilen postoperatif analjezinin birbirine çok yakın olduğunu rapor etmişlerdir.

Sidebotham et al.⁶³, hasta kontrollü analjezi uygulanmış 6000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu uygulamanın komplikasyon riskinin oldukça düşük olduğunu ancak kullanılan ilaç ve doza bağlı oluşabilecek komplikasyonlar hususunda dikkatli olunması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Chumbley et al.⁶⁴, 200 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PCA uyguladıkları hastaların tamamının teknikten memnun kaldıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar hasta memnuniyetini; PCA'nin etkili ağrı kontrolü sağlaması, aşırı ilaç kullanımı endişesinin olmaması ve zihin bulanıklığı hissini az olmasına bağlamışlardır.

Pettersson et al.⁶⁵, hasta kontrollü analjezi ile geleneksel hemşire kontrollü analjeziyi karşılaştırdıkları çalışmada, koroner arter cerrahisi sonrasında 84 hastaya randomize PCA veya hemşire kontrollü analjezi uygulamışlar ve PCA tedavisinin çok daha iyi ağrı kontrolü sağladığını ve istenmeyen yan etki insidansının da azaldığını belirtmişlerdir.

1969 – 2003 yılları arasında SCI Expanded ve Med-line indekslerinde yapılan literatür taraması, hasta kontrollü analjezi yönteminin oral cerrahi işlemlerde veya diş hekimliğindeki kullanımı ile ilgili bir araştırma yayımlanmadığını göstermektedir .

2.4. Ağrı – Anksiyete – Stres İlişkisi

Anksiyete ve dental stres beraberinde psikofizyolojik değişiklikleri de getirir. Anksiyete düzeyi düşük ve yüksek olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada yüksek anksiyete grubundakilerin ağrıdan daha fazla korktuğu ve daha çok ağrı duyduğunu göstermiştir⁵. Ağrı – anksiyete – stres üçlüsü bir kısır döngü oluşturup negatif geri besleme ile birbirlerinin etkisini arttırarak hasta ve hekim için içinden çıkılması güç bir durum yaratırlar.

Akut ağrı; duyuşsal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik-emosyonel ve davranışsal cevapları içerir⁵⁵. Travma sonrası intraselüler potasyum hücre dışına çıkar ve hücreden hızla bradikinin ve seratonin salgılanır. Çok güçlü bir aljezik madde olan bradikinin, C lifi mekanik-ısı nosiseptörlerini aktive eder. Bradikinin, prostoglandin, prostasiklin ve lökotrienler gibi eikonoseidlerin sentezinde rol alan fosfolipaz A₂ ve siklooksijenazın aktivasyonunu sağlar. Prostoglandinler sensitize olmuş primer afferentlerde antidromik impulsların oluşmasına ve sinir uçlarından P maddesinin salgılanmasına neden olur. P maddesi mast hücrelerinden salgılanan seratonin ile birlikte vasküler permeabilitenin artmasına, bu da daha fazla bradikinin salgılanmasına neden olur. Nosiseptör aktivasyonunu nosiseptör sensitizasyonu izler ve ağrılı uyaran arka boynuza iletilerek ağrı algılanır⁵⁵.

Yaygın doku hasarından sonra nörojenik uyaranlar hem hipotalamusu hem de hedef sekretuar organları etkileyerek nöroendokrin cevaplarda önemli değişikliklere yol açar. “Hasara karşı stres cevap” olarak adlandırılan bu değişiklikler katabolik

hormonların (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler) sekresyonunda artış ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) sekresyonunda azalmayla karakterizedir⁵⁵.

Nosiseptif uyaranlar ile psişik uyaranların birlikte hipotalamik merkezleri uyarmasının nöroendokrin stres cevabına yol açtığı gösterilmiştir⁵⁵. Hipotalamusun preoptik bölgesindeki nöronlar aktivasyon sonrası proopiomelanokortin salgılamakta, bu da hipofizden ACTH, beta endorfin ve diğer hormonların salgılanmasına neden olmaktadır. ACTH'ın sürekli salgılanması adrenokortikal stres cevabına neden olarak kortikosteroid ve mineralokortikoidlerin serbestleşmesine yol açar⁵⁵.

Akut veya kronik ağrının değerlendirilmesinde fizyolojik yaklaşımlardan faydalanmak mümkündür. Bu yaklaşımlar genellikle ağrının göstergesi olabilecek çeşitli fizyolojik değişikliklerin yorumlanmasına dayanır. İncelenen fizyolojik parametreler, hormonlar ve metabolitleri, endorfinler, kalp hızı, solunum sayısı ve kan basıncı gibi vital bulgular ve terlemeyi içerir⁵⁵. Bu parametrelerdeki değişikliklerin tek başına ağrıdan kaynaklandığını iddia etmek olanaksızdır; aynı zamanda strese bağlı yanıtlar ile ilişkilidir⁵⁵.

2.4.1. Stres Hormonları

Prematürelde ve miadında doğan bebeklerde cerrahi sırasında stres yanıtı olarak katekolaminler, glukagon ve glukokortikoidlerin plazma düzeylerinde artış, buna karşın insülin salınımında azalma olduğu ve bu durumun da hiperglisemi ve laktik asidoza yol açtığı saptanmıştır. Bu bulguların uygun anestezi ile baskılandığı da gösterilmiştir⁵⁵.

Anestezinin bu etkiyi, hipotalamusa giden nöronal inputları değiştirmekle veya hipotalamusta sinaptik transmisyon ile yanıtı azaltmakla gerçekleştirdiği düşünülmektedir⁵⁵. Stres hormonları düzeyindeki değişiklikler ağrı, anesteziye cevap ve cerrahiye karşı stres yanıtının şiddeti ile ilgilidir⁵⁵.

Adrenal kortekste, 19-karbon androjenleri ve 21-karbon kortikosteroidleri olmak üzere iki tip steroid sentezlenir⁵⁹. Her ikisi de kolesterolden sentezlenir. 21-karbon kortikosteroidleri glikokortikoidler ve mineralokortikoidler olarak iki gruba ayrılabilirler. Glikokortikoidler (kortizol), karbohidrat metabolizmasına olan etkileri nedeni ile, mineralokortikoidler ise sodyum tutulumu yaptıkları için bu şekilde isimlendirilmektedirler⁵⁹.

Kortikosteroidler oldukça çeşitli özellik ve fonksiyonlar gösterirler. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında görevleri vardır; elektrolit ve su dengesini etkilerler; kardiovasküler sistem, böbrekler, iskelet kasları ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için gereklidirler⁵⁹. Ayrıca organizmanın çevredeki değişikliklere uyum sağlamasını ve stresli olaylarla baş edebilmesine yardımcı olurlar.

Ağrı, anksiyete ve beraberlerinde getirdikleri cerrahi stres yanıt; sempatik sinir sistemini, hipofizi ve epifizi, renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek; katekolaminler, kortikosteroidler (aldosteron, kortizol), glukagon, büyüme hormonu, renin gibi hormonların salınımına yol açar^{66,67,68}.

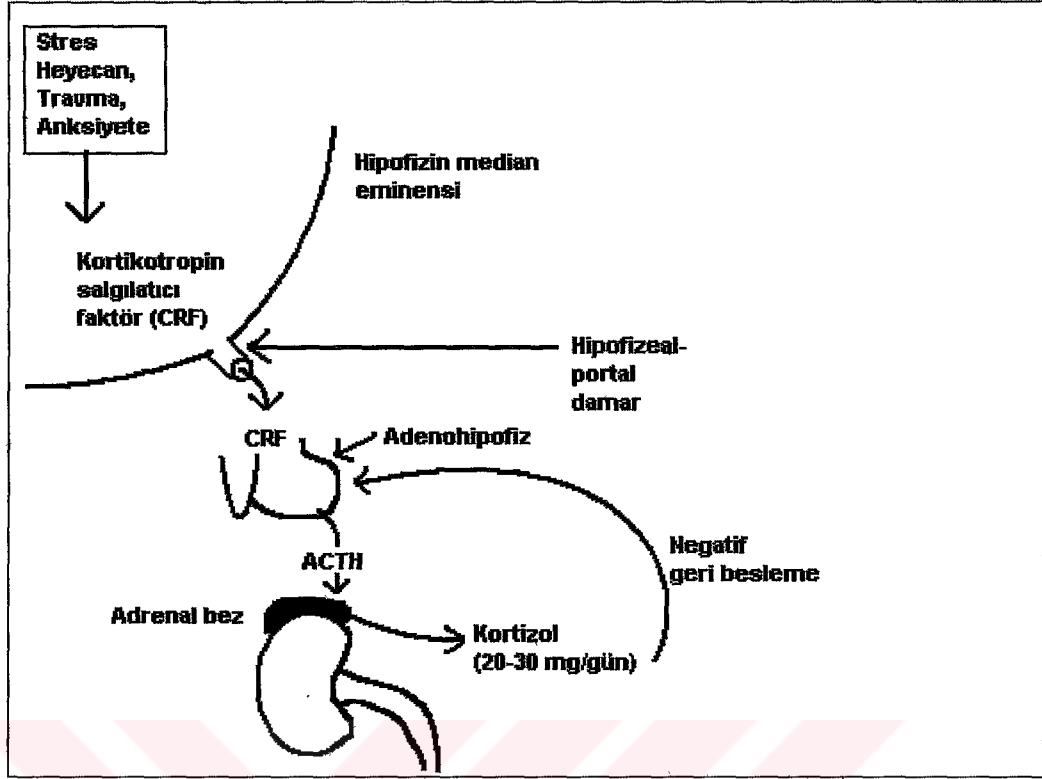
2.4.1.1. Adrenokortikotropik hormon(ACTH) ve Kortizol

Peptid yapıda olan ACTH, adenohipofizden salgılanarak adrenal korteksi uyarır ve glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin ve adrenal androjenlerin salınımını sağlar⁵⁹. Adrenal hormonlar, vücudun stres cevabı ile yakından ilişkilidirler⁵⁹. ACTH'nin adenohipofizden salgılanmasının kontrolü iki türlü sağlanır⁵⁹. Birinci mekanizma peptid yapısındaki kortikotropin salgılatıcı faktör(CRF) salgılayan hipotalamus tarafından işletilir⁵⁹. CRF hipofizeal-portal yolla adenohipofize gelir ve ACTH üretimini uyarır. CRF salınımı nöral kontrol altındadır⁵⁹.

ACTH ve CRF üretim ve salgılanmasını kontrol eden ikinci mekanizma ise kortizol ve diğer glukokortikoidlerle sağlanan negatif geri beslemedir. Glukokortikoidlerin artışı, ACTH salınımını azaltırken, azalmaları da tekrar ACTH salgılanmasını artırır. (Şekil 2.4)

ACTH gibi hipofiz hormonlarının aktivitesi akut faz ve uzun dönem cevap olarak incelenebilir. Akut yanıt saniye veya dakikalarla ifade edilen sürelerde gerçekleşirken, uzun dönem yanıt ise günler ile ifade edilen sürelerde meydana gelmektedir⁶⁹.

Kortizol (Hidro kortizon), glukokortikoid etkisinin yanı sıra mineralokortikoid etkiye de sahiptir⁷⁰. Kortizon, sentetik bir ilaç olup karaciğerde kortizole çevrilinceye kadar inaktiftir⁷⁰.



Şekil 2.4 ACTH salgılanmasını etkileyen faktörler⁵⁹

2.4.1.2. Aldosteron

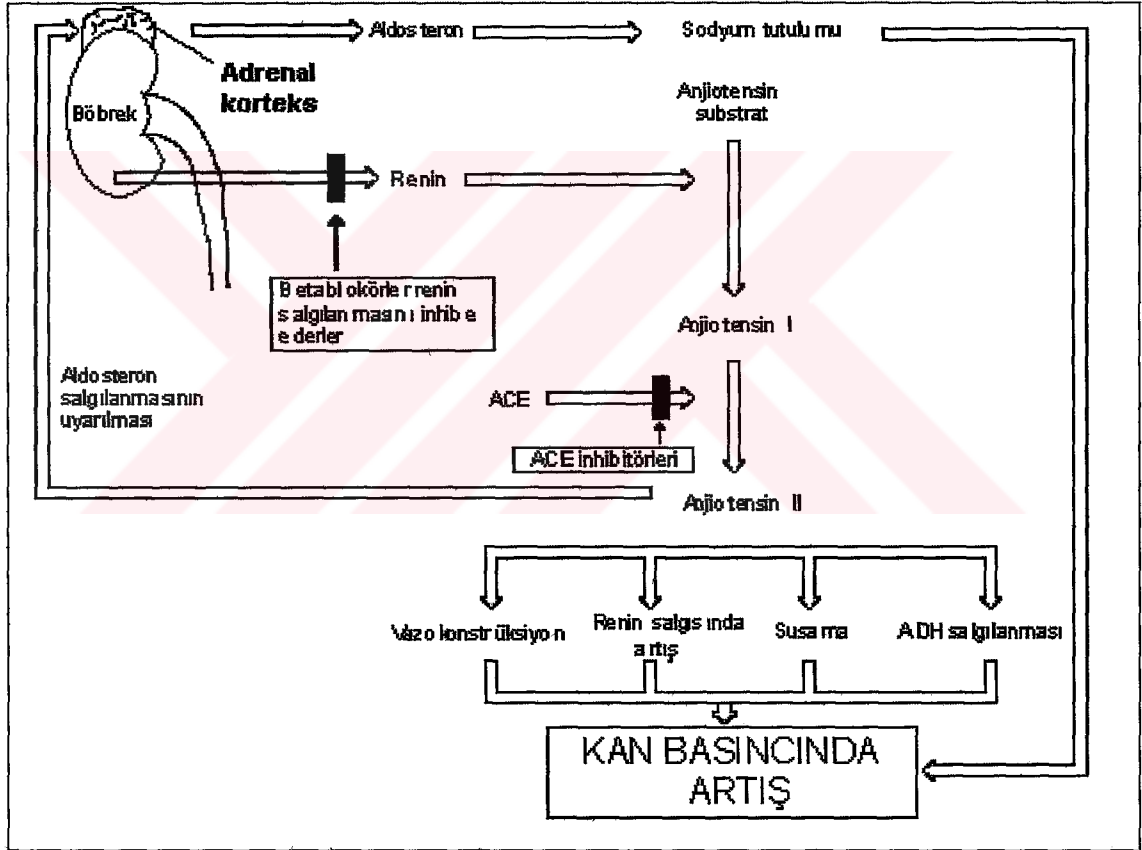
En etkili mineralokortikoiddir⁷¹. Böbrek tubuluslarını etkileyerek sodyum ve su reabsorpsiyonunu, ve potasyum ve hidrojen iyonu atılımını artırır. Aldosteron salgılanmasını, renin-anjiotensin sistemi ve serum potasyum konsantrasyonu etkilemekte olup, adenohipofizden salgılanan ACTH'nin etkisi daha sınırlıdır⁷¹. Stresin sempatik sinir sistemi ve hipotalamik-pituiter-adrenal sistemi etkileyerek kortikosteroidlerin (aldosteron) plazma konsantrasyonlarını artırdığı bilinmektedir⁶⁶.

Stimulan Etki	İnhibitör Etki
Anjiotensin II	ANP (atrial natriuretik peptid)
Anjiotensin III	Somatostatin
ACTH	Dopamin
Vazopressin	Ouabain
Endotelin	
Plazma K	
Serotonin	

Çizelge 2.3 Aldosteron Salgılanmasına Etki Eden Faktörler⁶⁹

2.4.1.3. Renin

Renin-anjiotensin döngüsü de anksiyete ve ağrı ile birlikte oluşan cerrahi stresten etkilenir ve renin plazma düzeyinde artış meydana gelir⁶⁶. Renin, böbreğin özelleşmiş hücrelerinden kana salınan bir enzimdir ve anjiotensinojeni (karaciğer tarafından kana salınan bir protein) anjiotensin I'e çevirir⁷². Anjiotensin I, akciğerlerin venlerinde anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II adrenal kortekse etki ederek aldosteron salgılamasını sağlar⁷². Anjiotensin küçük damarları büzerek kan basıncını artırır. Renin-anjiotensin döngüsü şekil 2.5'de, renin salgılanmasına etki eden faktörler çizelge 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Renin-anjiotensin döngüsü⁷⁰

Renin Salgılanmasına Etki Eden Faktörler	
Stimulan Etki	İnhibitör Etki
Perfüzyon basıncında azalma	Cl iyonu artışı
Prostoglandin I ₂	Anjiotensin II
ACTH	Vazopressin
Beta adrenerjik stimulasyon	Alfa adrenerjik stimulasyon
	Dopamin

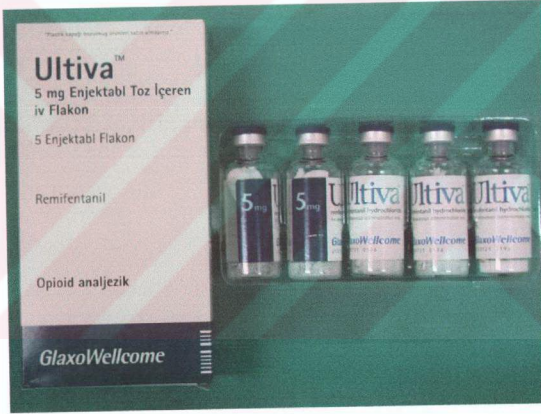
Çizelge 2.4 Renin salgılanmasına etki eden faktörler⁶⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırmamız yaşları 18 ile 28 arasında değişen, 12'si kadın 8'i erkek, toplam 20 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına alınacak kişiler Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalına gömülü mandibuler üçüncü molar diş çekimi için başvuran hastalar arasından seçildi. Çalışmamızda;

- Remifentanil HCl (Ultiva™, 5mg flakon, GLAXOSMITHKLINE) (Şekil 3.1),



Şekil 3.1 Ultiva™ 5 mg flakon

- Remifentanilin hasta kontrollü analjezi yöntemi ile uygulanabilmesi amacıyla PCA cihazı(Abbott Pain Management Provider™, Abbott Laboratories, North Chicago, IL60064, USA) ve PCA cihazına uygun özel serum seti(Abbott Provider™, Abbott Ireland, Donegal, Rep. Of Ireland)(Şekil 3.2),



Şekil 3.2 Abbott Pain Management Provider™

- Uygun konsantrasyondaki remifentanil çözeltisini hazırlamak için izotonik sodyum klorür %0,9 solüsyonu,
- Preoperatif sedasyon amacıyla midazolam (Dormicum® , 5mg/5ml ampul, ROCHE)(Şekil 3.3),



Şekil 3.3 Dormicum® , 5 mg/5 ml ampul, ROCHE

- Postoperatif enfeksiyonu önlemek amacıyla benzatin fenoksümetil penisilin (Pen-os 1000 tablet, ECZACIBAŞI),
- Postoperatif ağrı kontrolü için naproksen sodyum (Apranax fort tablet, ABDİ İBRAHİM),

- Oral antisepsi için klorheksidin glukonat içeren gargara (Klorhex gargara, DROGSAN),
- Lokal anestezi için %2,5 Artikain ve 1/100,000 epinefrin içeren lokal anesteziik solüsyon (Ultracain D-S forte ampul, HOECHST) kullanıldı.
- Stres hormonları kan düzeylerinin saptanması amacıyla alınan kan örneklerinin saklanması ve santrifüj edilerek plazma ve serumunun elde edilebilmesi için EDTA'lı K3 tüpleri (Venoject, Terumo, USA) ve standart kan tüpleri (Serumgly, France),
- Kan örneklerinin serum ve plazmaya ayrıştırılması için soğutmalı santrifüj cihazı (Mistral 3000 , MSE Scientific Instruments, England)
- Plazma ve serum örneklerinin saklanabilmesi için 1,5 ml hacimli eppendorf tüpleri(T6524, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany)
- Ayrıştırılmış plazma ve serum örneklerinin -20°C da dondurularak saklanması için derin dondurucu,
- Plazma renin değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (Clinical Assays Gammacoat® Plasma Renin Activity ¹²⁵I RIA Kit, Diasorin, Stillwater, Minnesota 55082-0285, USA, Catalog no./Ref.:CA-1533, CA-1553)
- Plazma ACTH değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (ELSA-ACTH in vitro test, CIS bio international, ORIS Group, France)
- Serum Aldosteron değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (Aldosterone, Trousse de dosage radioimmunologique radioimmunoassay kit, No 1664, IMMUNOTECH, France)

Cerrahi işlemler, sedasyon ve PCA uygulaması ile kan örneklerinin alınması Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı lokal ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Kan örneklerinin hazırlanması Çukurova Üniversitesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Stres hormonları (aldosteron, renin, ACTH) değerlerinin ölçülmesi ise Çukurova Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında RIA yöntemi ve gamma sayacı kullanılarak gerçekleştirildi..

3.2. Yöntem

Araştırmada kullanılacak ilaçların potansiyel yarar ve zararları konusunda sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilen ve yazılı onayları alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların panoramik ve periapikal radyografları incelendi. Mandibulada bilateral ve simetrik konumda gömülü üçüncü molar dişleri olanlar aday listesine alındı. Detaylı bir anamnez sonucunda sistemik yönden ASA1¹ olarak sınıflandırılan ve çalışmada kullanılacak ilaçlar bakımından herhangi bir kontrendike durumu olmayan adaylar çalışma kapsamına alındı. Hastaların son yedi gün içerisinde herhangi bir ilaç kullanmamış olmalarına ve gömülü dişlerde veya komşuluğunda enfeksiyon odağı bulunmamasına dikkat edildi.

Olguların seçiminde panoramik radyograf ile saptanan gömülü mandibuler üçüncü molar dişlerin, her hastada kemik ve yumuşak doku retansiyonu, oklüzal düzlem ile ilişkisi (Pell ve Gregory A,B,C sınıflandırması¹)(Çizelge 3.1), ramus mandibula ile olan ilişkisi (Pell ve Gregory 1,2,3 sınıflandırması¹)(Çizelge 3.1) ve angulasyon yönünden birbirlerine benzer konumda olmalarına dikkat edildi. Bu sınıflandırmaya göre sınıf 2-B, vertikal pozisyonda bilateral ve simetrik gömülü mandibuler üçüncü molar dişlere sahip hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çizelge 3.1 Pell ve Gregory A,B,C ve 1,2,3 Gömüklük Sınıflandırması¹

Sınıflandırma	Açıklama
Sınıf A	Gömülü üçüncü molar dişin oklüzal düzlemi, ikinci molar dişin oklüzal düzlemi ile aynı seviyededir.
Sınıf B	Gömülü üçüncü molar dişin oklüzal düzlemi, ikinci molar dişin oklüzal düzlemi ile servikal çizgisi arasındadır.
Sınıf C	Gömülü üçüncü molar dişin oklüzal düzlemi, ikinci molar dişin servikal çizgisinin apikalindedir.
Sınıf 1	Ramus mandibulanın ön sınırı ile ikinci molar diş arasında, gömülü üçüncü molar dişin mezio-distal boyutu kadar yer vardır.
Sınıf 2	Gömülü üçüncü molar dişin mezio-distal boyutunun yarısı ramusun ön yüzündeki kemik ile örtülüdür.
Sınıf 3	Gömülü üçüncü molar dişin oklüzal yüzü tamamen ramus mandibula içerisinde gömülüdür.

Çalışmamız dahilinde bilateral ve simetrik gömülü mandibuler üçüncü molar dişlerinin 2 ayrı operasyonla çekimi planlanan 20 hastanın deney ameliyatlarında hastalara intravenöz midazolam sedasyonuna ek olarak PCA cihazı ile remifentanil uygulaması yapılırken, kontrol ameliyatlarında intravenöz midazolam sedasyonuna ek olarak PCA cihazı ile serum fizyolojik solüsyonu (plasebo) verildi.

Hastalar gelişigüzel seçilerek iki gruba ayrıldı. Her hastanın aynı zamanda kendi kontrol grubunu oluşturduğu planlamada, yaşanmış deneyimlerin iki ameliyat arasındaki subjektif değerlendirmeleri etkileyebileceği gerçeği göz önüne alınarak grup 1'e önce deney sonra kontrol uygulaması yapılırken, grup 2'ye önce kontrol sonra deney uygulaması yapıldı.

DENEY UYGULAMASI

20 hastada gerçekleştirilen bu uygulamada IV midazolam sedasyonuna ek olarak hasta kontrollü analjezi yöntemiyle remifentanil uygulamasının klinik etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak üzere;

a) 0,05 mg/kg IV midazolam uygulamasını takiben 5.dakikada plazma renin, ACTH ve serum aldosteron düzeylerinin ölçülmesi için preoperatif, intraoperatif hemen diş çekimini takiben ve ameliyatın bitiminden sonraki beşinci dakikada toplam 3 defa kan alındı. Alınan kan örnekleri, renin ve ACTH ölçümleri için plazmaya ayrıştırılmak üzere; aldosteron ölçümü için ise serum elde edilmesi amacıyla 5-10 dakika süresince uygun tüpler içerisinde santrifüj edildi. Plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplerine aktarılarak derin dondurucuda -20°C 'da saklandı. Bütün örnekler 2 ay içerisinde hazırlandı, soğuk zincir korunarak nükleer tıp laboratuvarına ulaştırıldı ve aynı kit ile incelendi.

b) Vital bulgu takip formu bütün uygulamalarda sedasyondan hemen önce başlayıp hastanın ameliyathaneden çıkarılmasına kadar olan süreyi kapsayacak şekilde dolduruldu.

c) Hastalara ameliyatın bitimini takiben 5. dakikada işlem ile ilgili cevaplandırması gereken sorular soruldu. (Görsel memnuniyet skalası (VAS), Görsel ağrı skalası (VAS), amnezi değerlendirme soruları) (Bkz. EK-1)

d) Operatöre her işlem ve hasta ile ilgili değerlendirmeleri yapması için hazırlanmış sorular soruldu. (Ramsey Sedasyon Skalası⁷², Modifiye Steward Derlenme Skalası²⁸, kooperasyon skalası³¹)(Bkz. EK-1)

Çalışmada remifentanilin alt yirmi yaş dışı çekimi ameliyatı esnasında ağrı kontrolüne etkisinin ve IV midazolam ile birlikte kullanıldığında sedasyona katkısının primer olarak değerlendirilmesi amaçlandığından tüm datalar işlem sırasında toplandı. Hastaya işlem sonrasında ameliyat sırasında yaşadıklarını öğrenmek amacıyla sorular soruldu ve bir hafta sonra dikişlerinin alınması sırasında ve ameliyattan sonraki bir hafta içerisindeki şikayetlerine yönelik sorular yöneltilerek cevaplar not edildi. Her hastanın iki ameliyatı arasında üç haftalık iyileşme süresi bırakılmasına özen gösterildi.

Hem hasta hem de operatörün verilen ilaçları bilmemesi sağlanarak hazırlanan çalışma düzeninde hastaların ameliyatlarından önceki son 6 saat içerisinde hiçbir şey yememiş ve içmemiş olmalarına dikkat edildi.

Operasyona başlamadan önce hastaların hepsinin preoperatif monitörizasyonu sağlandı. İşlem öncesindeki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sayısı işlem süresince her beş dakikada bir kaydedildi. İşlemin tüm detayları hakkında bilgilendirilmiş olan hastaların sağ kol iç yüzünden bazilik veya sefalik venin dallarına intraket takılarak %5 lik dekstroz infüzyonuna (125 ml/saat) başlandı. İntraketin damar içerisinde olduğu ve solüsyonun sorunsuz olarak damar içine gittiği doğrulandıktan sonra 0,05 mg/kg midazolam dozu yaklaşık 1 dakikalık sürede intraket aracılığı ile uygulandı. IV enjeksiyonu takiben önceden programlanmış ve hazırlanmış olan PCA cihazı aynı koldaki damar yoluna bağlandı ve hazırda bekletildi. Hastanın sol koluna, sağ koluna yapılan işlemin aynısı uygulanarak bir intraket takıldı. Midazolam dozunun verilmeye başlanmasından 5 dakika sonra sol koldaki intraketten ilk kan örneği (8 cc) alındı ve soğuk santrifüj cihazında serum ve plazmaya ayrıştırılmak üzere pediatrik hematoloji-onkoloji laboratuvarına gönderildi. Bu değer bazal hormon değerleri olarak kabul edildi. Aldosteron seviyesi ölçümü için serumun elde edilebilmesi için alınan kan örneğinden 2 cc standart kan tüpüne aktarıldı. Renin ile ACTH seviyesi ölçümü için kan örneğinin plazma olarak saklanması gerektiğinden renin ve ACTH için iki adet sıvı EDTA'lı K3 tüpü kullanıldı. Kalan 6 cc'lik kan örneği bu iki K3 tüpüne renin için 4cc ve ACTH için 2 cc olacak şekilde aktarıldı. Kan

tüplerinin üzerine hasta isimleri, kaçınıcı kan örneği olduğu ve hangi hormon için hazırlanacağı, laboratuara gönderilmeden önce detaylı olarak yazıldı.

PCA cihazı, 50µg/cc remifentanil içeren total 125 ml'lik serum fizyolojik solüsyonunu infüze etmek üzere programlandı. Cihazın işlem başlangıcında, lokal anesteziden 1 dakika önce bolus doz olarak 20 µg , işlem sırasında sürekli infüzyon dozu olarak 3 µg·kg⁻¹·saat⁻¹'dan hesaplanan doz ve ağrı duyduğunda hastanın komutuyla verilecek PCA dozu olarak da 15µg remifentanil uygulaması sağlandı. Kilitli zaman süresi 5 dakika olarak ayarlandı.

Hastaların gömülü mandibuler üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekimleri, mandibuler ikinci molar dişten uzanan vertikal insizyon ile oluşturulan üçgen flep ve bukkal osteotomi ile tamamlandı. Çalışma dahilindeki her hastanın işlemin standardizasyonu açısından bütün ameliyatlara aynı operatör ve yardımcısı tarafından yapılması sağlandı. Ameliyatlarda standardizasyonu sağlamak için simetrik gömülü seçilen dişlere uygulanan prosedürün de aynı olması amacı ile; uygulanan lokal anestezi miktarı, tipi ve uygulama tekniği, insizyon tekniği, kemik retansiyonunun giderilmesi ve kullanılan çelik frezlerin, ekartasyonun, irrigasyonun, suture materyali, tekniği ve sayısının aynı olmasına özen gösterildi.

Standart inferior alveoler blok ve bukkal anestezinin uygulanmasından 1 dakika önce PCA cihazı ile bolus doz ve sürekli infüzyon dozu remifentanil verilmeye başlandı ve hastaya ağrı duyduğunda buton aracılığıyla PCA cihazına istediği sıklıkta komut verebileceği hatırlatıldı. Hastanın lokal anestezi enjeksiyonu sırasında oluşan ağrıya reaksiyon gösterip göstermediği kaydedildi. Lokal anestezinin etkinliği alt dudak ve dilin uyuşması ve alt birinci küçük azı dişinin bukkal dişetinde yapılan sondlamaya verilen yanıt ile kontrol edildi. Anestezi sağlandıktan sonra işleme başlandı.

İşlem sırasındaki vital bulguların takibi ve tüm kayıtların tutulması araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Uygulanan ajanların amnezik etkisini değerlendirebilmek amacıyla, işlemin başlangıcında, 15. ve 30. dakikalarda hastaya hatırlanması kolay olan cisimler (kalem, enjektör, gözlük) gösterildi ve işlemin bitiminde hatırlayıp hatırlamadığı not edildi.

Vital bulgular her 5 dakikada bir tekrarlanarak kaydedildi. Hastalar, oksijen saturasyon değerlerinin (SpO₂) 90'ın altına düşmesi durumunda sözlü olarak nefes almaları konusunda uyarıldı.

Diş çekim sırasındaki nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı , SpO₂ değerleri ve her hasta için tüm işlem boyunca gözlenen minimum SpO₂ değeri kaydedildi. Dişin çekimini takiben hastanın ikinci kan örneği, ameliyatın bitiminden 5 dakika sonra da üçüncü kan örneği alınarak ilgili laboratuara gönderildi.

Kan örneği alma işlemini takiben hasta ve operatöre işlemle ilgili sorular yöneltildi. Operatörden Ramsey sedasyon skalası⁷² skoru ve kooperasyon skalası³¹ skoru ile modifiye Steward derlenme skalası²⁸ skorlarını belirlemesi istendi ve değerler kaydedildi. Hastaya ağız içi enjeksiyonu yapıp yapılmadığı, işlem sırasında kendisine gösterilmiş herhangi bir objeyi hatırlayıp hatırlamadığı soruldu ve cevapları kaydedildi. İkinci ameliyatın sonunda tekrar aynı operasyonu geçirecek olsa ilk ameliyatı ile ikinci ameliyatı arasından hangisini tercih ettiği soruldu. Hastadan ayrıca her iki ameliyatında da 0-10 değerleri arasında görsel memnuniyet skalası ve görsel ağrı skalası skorlarını belirlemesi istendi.

Hastalara yara profilaksisi amaçlı benzatin fenoksümetil penisilin 1,000,000 IU tabletleri 1X2, ameliyattan 1 saat önce kullanmak üzere, postoperatif ağrı ve ödem kontrolü için naproksen sodyum 550mg tablet 2X1 ve oral antiseptik olarak klorheksidin glukonat gargarası reçete edildi. İlaçların kullanımı hastalara anlatıldı, ayrıca rutin postoperatif öneriler yazılı olarak verildi ve hastalar refakatçileri eşliğinde evlerine yollandı. Hastalar ilk 24 saatlik dönemde ciddi konsantrasyon gerektiren işlerde çalışmamaları ve motorlu araç kullanmamaları yönünde uyarıldı.

Postoperatif 7. günde kontrol ve dikişlerinin alınması için çağırılan hastaların işlemle ilgili sıkıntıları soruldu ve kaydedildi. Dikişleri alınan hastaların yara iyileşmeleri kontrol edilerek ikinci operasyon için en erken 3 hafta sonrasına randevu verildi.

KONTROL UYGULAMASI

İkinci operasyonda aynı düzenek hazırlanarak aynı işlemler tekrarlandı, ancak bu defa deney ameliyatı ile aynı dozda (0,05 mg/kg) uygulanan midazolama ek olarak PCA cihazı ile remifentanil solüsyonu yerine plasebo olarak serum fizyolojik solüsyonu infüzyonu yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10.1 paket programı kullanıldı. Elde edilen veriler, non parametrik testler (Mann Whitney U, Wilcoxon ve bağımlı örnek ki-kare testleri ile) ile karşılaştırıldı.



4. BULGULAR

Araştırmamızda çift-kör (double-blind) ve karşılıklı (cross-over) prensipler doğrultusunda, objektif yöntemlerle toplanan verilerin istatistiksel analizi yapılarak aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. (Tablo 4.1)

Çizelge 4.1 Hasta Parametreleri Genel Dağılımı

DENEY UYGULAMALARI (n=20)	Min.	Maks.	X ± SS
Hasta kilosu (kg)	48	90	61.7 ± 11.0
Operasyon süresi (dakika)	20	36	29.2 ± 5.1
Hastaya verilen toplam remifentanil dozu (µg)	85	200	127.3 ± 35.0
PCA cihazına verilen toplam komut sayısı (n=19)	0	6	1.6 ± 1.7
PCA cihazına verilen boş komut sayısı	0	27	1.8 ± 6.0
Ramsey sedasyon skoru	2	4	2.9 ± 0.8
Preoperatif kalp atım sayısı (/dakika)	56	110	78.8 ± 14.0
İşlem sırasındaki kalp atım sayısı ortalaması (/dakika)	61	85	74.6 ± 8.6
Çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı (/dakika)	60	86	73.9 ± 7.6
Postoperatif kalp atım sayısı (/dakika)	58	85	71.8 ± 7.1
Preoperatif sistolik kan basıncı değeri (mm Hg)	90	150	112.5 ± 16.6
İşlem sırasındaki sistolik kan basıncı değeri ort.(mm Hg)	92	129	106.9 ± 10.5
Çekim dakikasındaki sistolik kan basıncı değeri (mm Hg)	90	125	105.8 ± 9.9
Postoperatif sistolik kan basıncı değeri (mm Hg)	92	125	107.6 ± 10.3
Preoperatif diastolik kan basıncı değeri (mm Hg)	60	80	70.5 ± 6.9
İşlem sırasındaki diastolik kan basıncı değeri ort.(mm Hg)	59	79	66.9 ± 5.7
Çekim dakikasındaki diastolik kan basıncı değeri (mm Hg)	60	80	66.3 ± 5.6
Postoperatif diastolik kan basıncı değeri (mm Hg)	60	80	66.4 ± 5.5
Preoperatif solunum sayısı	12	15	12.8 ± 0.7
İşlem sırasındaki ortalama solunum sayısı	12	15	12.3 ± 0.6
Postoperatif solunum sayısı	12	14	12.3 ± 0.6
Preoperatif oksijen saturasyon değeri (SpO ₂)	98	99	98.2 ± 0.4
İşlem sırasındaki ortalama oksijen saturasyon değeri(SpO ₂)	96	99	97.7 ± 0.6
Çekim anındaki oksijen saturasyon değeri (SpO ₂)	96	99	97.8 ± 0.8
Postoperatif oksijen saturasyon değeri (SpO ₂)	98	99	98.4 ± 0.5
İşlem süresince kaydedilen minimum SpO ₂ değeri	91	98	95.8 ± 1.7
Operasyon skalası skoru	0	4	0.5 ± 1.1
Görsel memnuniyet skalası skoru	7	10	9.3 ± 0.7
Görsel ağrı skalası skoru	0	1	0.4 ± 0.5
Modifiye Steward derlenme skalası skoru	3	4	3.9 ± 0.9

KONTROL UYGULAMALARI (n=20)	Min	Maks.	X ± SS
Hasta kilosu (kg)	47	90	61.6 ± 11.0
Operasyon süresi (dakika)	22	35	29.7 ± 3.6
Hastaya verilen toplam plasebo(remifentanile eşdeğer)dozu (µg)	90	165	137.9 ± 22.5
PCA cihazına verilen toplam komut sayısı(n=19)	0	12	3.4 ± 3.1
PCA cihazına verilen boş komut sayısı	0	8	2.0 ± 2.0
Ramsey sedasyon skoru	2	2	2 ± 0
Preoperatif kalp atım sayısı(/dakika)	60	98	79.9 ± 10.5
İşlem sırasındaki kalp atım sayısı ortalaması (/dakika)	63	92	81.5 ± 7.5
Çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı (/dakika)	65	112	89.1 ± 9.2
Postoperatif kalp atım sayısı (/dakika)	58	87	73.8 ± 7.0
Preoperatif sistolik kan basıncı değeri (mm Hg)	90	130	111.0 ± 12.3
İşlem sırasındaki sistolik kan basıncı değeri ort.(mm Hg)	88	123	104.8 ± 8.9
Çekim dakikasındaki sistolik kan basıncı değeri (mm Hg)	86	130	104.6 ± 10.2
Postoperatif sistolik kan basıncı değeri (mm Hg)	88	132	104.4 ± 10.3
Preoperatif diastolik kan basıncı değeri (mm Hg)	50	90	69.1 ± 12.6
İşlem sırasındaki diastolik kan basıncı değeri ort.(mm Hg)	47	91	63.7 ± 9.7
Çekim dakikasındaki diastolik kan basıncı değeri (mm Hg)	50	90	64.5 ± 9.3
Postoperatif diastolik kan basıncı değeri (mm Hg)	49	88	64.4 ± 8.7
Preoperatif solunum sayısı	12	14	12.6 ± 0.6
İşlem sırasındaki ortalama solunum sayısı	12	13	12.1 ± 0.3
Postoperatif solunum sayısı	11	13	12 ± 0.7
Preoperatif oksijen saturasyon değeri (SpO ₂)	98	99	98.5 ± 0.5
İşlem sırasındaki ortalama oksijen saturasyon değeri(SpO ₂)	98	99	98.5 ± 0.4
Çekim amndaki oksijen saturasyon değeri (SpO ₂)	98	99	98.4 ± 0.5
Postoperatif oksijen saturasyon değeri (SpO ₂)	98	99	98.7 ± 0.5
İşlem süresince kaydedilen minimum SpO ₂ değeri	85	99	97.1 ± 2.9
Operasyon skalası skoru	1	4	2.3 ± 1.0
Görsel memnuniyet skalası skoru	5	9	7.8 ± 1.1
Görsel ağrı skalası skoru	1	5	2.1 ± 1.2
Modifiye Steward derlenme skalası skoru	4	4	4 ± 0
DENEY UYGULAMALARI			
STRES HORMONLARI VERİLERİ (n=20)			
Preoperatif bazal aldosteron değeri(pg/ml)	28	175	84.0 ± 41.0
Diş çekim dakikası aldosteron değeri(pl/ml)	27	98	58.4 ± 19.0
Postoperatif 5.dakika aldosteron değeri(pl/ml)	23	119	63.6 ± 23.6
Preoperatif bazal renin değeri(ng/ml/saat)	0.5	3.0	2.0 ± 0.9
Diş çekim dakikası renin değeri(ng/ml/saat)	0.5	9	3.9 ± 2.6
Postoperatif 5.dakika renin değeri(ng/ml/saat)	0.5	5	2.7 ± 1.2
Preoperatif bazal ACTH değeri(pl/ml)	25	537	143.0 ± 147.1
Diş çekim dakikası ACTH değeri(pl/ml)	6	231	57.2 ± 49.4
Postoperatif 5.dakika ACTH değeri(pl/ml)	8	154	58.3 ± 39.0

NOT: Hormon verilerinin elde edilmesinde kullanılan laboratuvar kitlerinin verilerine ve Ç.Ü.Nükleer Tıp AD normlarına göre normal kabul edilen aralıklar:

aldosteron → 30 pg/ml – 355 pg/ml

renin → 0.15 ng/ml/saat – 4 ng/ml/saat

ACTH → 0 pl/ml – 60 pl/ml

KONTROL UYGULAMALARI STRES HORMONLARI VERİLERİ (n=20)	Min.	Maks.	X ± SS
Preoperatif bazal aldosteron değeri(pg/ml)	43	252	100.8 ± 57.1
Diş çekim dakikası aldosteron değeri(pl/ml)	40	211	81.6 ± 42.5
Postoperatif 5.dakika aldosteron değeri(pl/ml)	37	160	93.9 ± 36.2
Preoperatif bazal renin değeri(ng/ml/saat)	0.1	10	2.3 ± 2.1
Diş çekim dakikası renin değeri(ng/ml/saat)	0.7	12	3.4 ± 2.8
Postoperatif 5.dakika renin değeri(ng/ml/saat)	0.6	14	3.1 ± 3.1
Preoperatif bazal ACTH değeri(pl/ml)	37	311	136.0 ± 76.5
Diş çekim dakikası ACTH değeri(pl/ml)	31	696	88.6 ± 147.9
Postoperatif 5.dakika ACTH değeri(pl/ml)	20	207	58.3 ± 48.3

NOT: Hormon verilerinin elde edilmesinde kullanılan laboratuvar kitlerinin verilerine ve Ç.Ü.Nükleer Tıp AD normlarına göre normal kabul edilen aralıklar:

aldosteron → 30 pg/ml – 355 pg/ml

renin → 0.15 ng/ml/saat – 4 ng/ml/saat

ACTH → 0 pl/ml – 60 pl/ml

4.1 Verilerin Değerlendirilmesi

Simetrik gömülü mandibuler yirmi yaş dişlerinin çekim ameliyatları sırasında gerçekleşen çalışmamızda operasyon süreleri incelendiğinde, deney ve kontrol uygulamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.(Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2 Deney ve kontrol uygulamaları arasında operasyon sürelerinin karşılaştırılması(dakika)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	29.2 ± 5.1	0.628
<i>Kontrol</i>	20	29.7 ± 3.6	

Operasyon sürelerine bağlı olarak, hastaya verilen toplam remifentanil dozu ile remifentanile eşdeğer hacimde hazırlanarak kullanılan plasebo solüsyonunun mikrogram cinsinden dozu arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı. (Çizelge 4.3)

Çizelge 4.3 Deney ve kontrol uygulamaları arasında toplam ilaç dozlarının karşılaştırılması(µg)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	127.3 ± 35.0	0.112
<i>Kontrol</i>	20	137.9 ± 22.5	

Hastaların lokal anestezi enjeksiyonuna gösterdikleri reaksiyonlar iki uygulama arasında karşılaştırıldığında, reaksiyon görülen deney uygulamaları sayısı ile kontrol uygulamaları sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. (Çizelge 4.4)

Çizelge 4.4 Lokal anestezi enjeksiyonuna reaksiyon verilen deney ve kontrol uygulamaları sayılarının karşılaştırılması

	Deney		Kontrol		P
	var	Yok	var	yok	
Lokal anestezi enjeksiyonuna reaksiyon	0	20	11	9	Bağımlı örnekler için ki-kare 0.000*

* İki bağımlı örnek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların PCA cihazının butonuna basarak verdiği toplam komut sayıları iki uygulama arasında karşılaştırıldığında deney uygulaması ile kontrol uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak bir hastanın ilk ameliyatı olan deney uygulaması sırasında PCA cihazına 34 defa komut vermiş olmasının verilerin genel dağılımına aykırı olduğu dikkati çekti. Bu hasta verilerinin uç değerde olduğu ve istatistiksel değerlendirmede yanıltıcı sonuçlar verebileceği göz önüne alınarak, verilen toplam komut sayılarının gruplar arası karşılaştırılmasında değerlendirme dışı bırakılmasına karar verildi. 19 hastanın PCA cihazına verdikleri toplam komut sayıları karşılaştırıldığında iki uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görüldü. (Çizelge 4.5)

Çizelge 4.5 Deney ve kontrol uygulamaları arasında PCA cihazına verilen toplam komut sayılarının karşılaştırılması

	n	$X \pm SS$	Medyan	Minimum	Maksimum	P
Deney	19	1.6 ± 1.7	1.0	0	6	0.043*
Kontrol	19	3.4 ± 3.1	2.0	0	12	

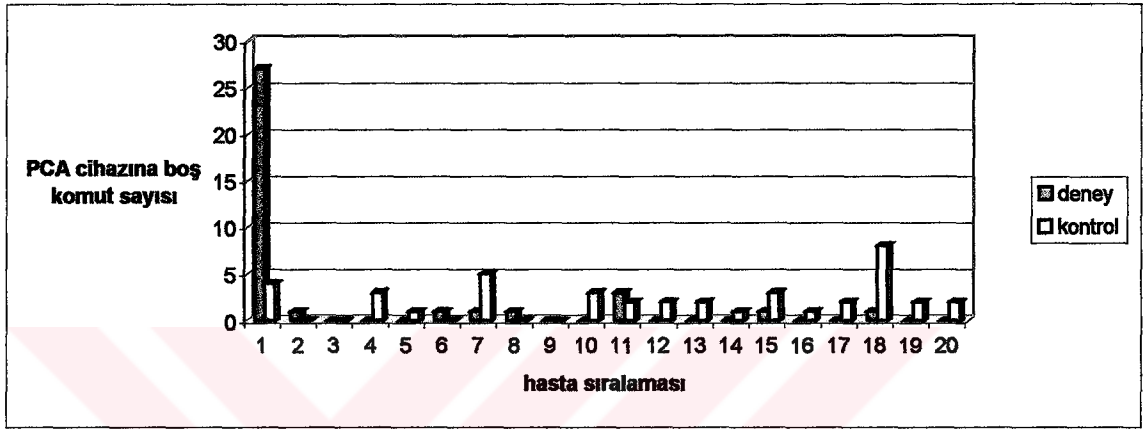
* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların PCA cihazına bastıkları, ancak 5 dakikalık kilitli zaman aralığı dolmamış olduğu için ilaç gönderilemeyen boş komut sayıları ortalamasının deney grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, deney ve kontrol uygulamaları arasındaki bu farkın anlamlı olduğu görüldü. (Çizelge 4.6) (Şekil 4.1)

Çizelge 4.6 Deney ve kontrol uygulamaları arasında PCA cihazına verilen boş komut sayılarının karşılaştırılması

	<i>n</i>	$X \pm SS$	<i>Medyan</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>P</i>
<i>Deney</i>	20	1.8 ± 6	0.0	0	27	0.029*
<i>Kontrol</i>	20	2 ± 2	2.0	0	8	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



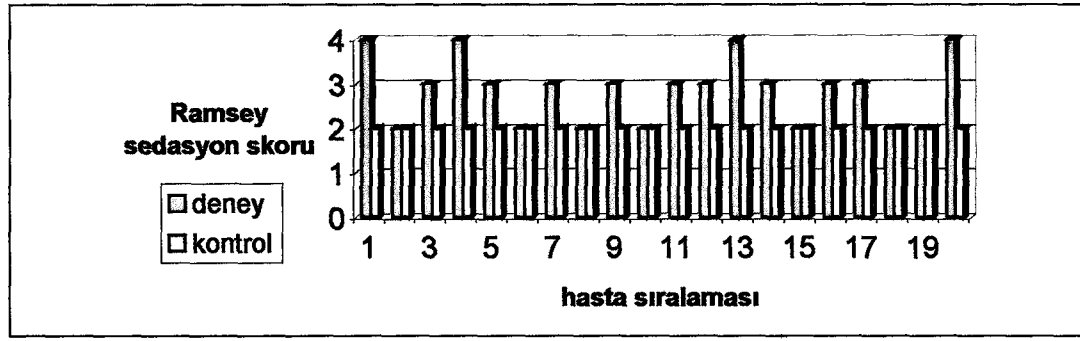
Şekil 4.1 PCA cihazına verilen boş komut sayısının hasta ve kullanılan ajana göre dağılımı

Ramsey sedasyon skorları, deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırıldığında, deney uygulamalarında kontrol uygulamalarına göre daha yüksek sedasyon skorları elde edildiği ve gruplararası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Çizelge 4.7)(Şekil 4.2)

Çizelge 4.7 Ramsey sedasyon skorlarının deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırması

	<i>n</i>	$X \pm SS$	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	2.9 ± 0.8	0.01*
<i>Kontrol</i>	20	2.0 ± 0.0	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.2 Ramsey sedasyon skorunun hastalara göre dağılımı

Deney ve kontrol uygulamalarında preoperatif kalp atım sayısı ile işlem sırasındaki her 5 dakikada kaydedilen kalp atım sayısı ortalaması karşılaştırıldığında hastaların kontrol uygulamaları sırasında kalp atım sayısında preoperatif değere göre artış olduğu, buna karşın deney uygulamaları sırasındaki kalp atım hızının preoperatif kalp atım hızına göre azaldığı ancak her iki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşıldı. (Çizelge 4.8, 4.9)

Çizelge 4.8 Deney grubunda preoperatif kalp atım sayısı değerleri ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması (/dakika)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Preoperatif kalp atım sayısı</i>	20	78.8 ± 14.0	0.104
<i>İşlem süresindeki ortalama kalp atım sayısı</i>	20	74.6 ± 8.6	

Çizelge 4.9 Kontrol grubunda preoperatif kalp atım sayısı değerleri ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması (/dakika)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Preoperatif kalp atım sayısı</i>	20	80.0 ± 10.4	0.295
<i>İşlem süresindeki ortalama kalp atım sayısı</i>	20	81.5 ± 7.5	

Çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı ile tüm ameliyat süresince her 5 dakikada kaydedilen kalp atım sayıları ortalaması değeri karşılaştırıldığında ; deney uygulamalarında anlamlı bir fark görülmezken, kontrol uygulamalarında istatistiksel olarak da anlamlı olarak hastaların diş çekim anında kalp atım sayılarının yükseldiği görüldü. (Çizelge 4.10, 4.11)

Çizelge 4.10 Deney uygulamalarında çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması(/dakika)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı</i>	20	73.9 ± 7.6	0.421
<i>İşlem süresindeki ortalama kalp atım sayısı</i>	20	74.6 ± 8.6	

Çizelge 4.11 Kontrol uygulamalarında çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı ile işlem süresindeki ortalama kalp atım sayısının karşılaştırılması(/dakika)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı</i>	20	89.1 ± 9.2	0.000*
<i>İşlem süresindeki ortalama kalp atım sayısı</i>	20	81.5 ± 7.5	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

İşlem sırasındaki ortalama kalp atım sayısı gruplararası karşılaştırıldığında deney uygulamalarındaki ortalama kalp atım sayısının kontrol uygulamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü. (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12 İşlem sırasındaki ortalama kalp atım sayılarının deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırılması (/dakika)

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	74.6 ± 8.6	0.009*
<i>Kontrol</i>	20	81.5 ± 7.5	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamalarının kan basıncı ölçümleri grup içinde incelendiğinde; işlem sırasındaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ortalamalarının preoperatif sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerine göre anlamlı olarak azalmış olduğunu; çekim dakikasındaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile işlem sırasındaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ortalaması arasındaki farkların ise anlamsız olduğu görüldü. (Çizelge 4.13, 4.14)

Çizelge 4.13 Deney uygulamalarında kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
Preop.sistolik kan basıncı / işlem süresinceki ortalama sistolik kan basıncı	20	112.5±16.6	106.9±10.5	0.014*
İşlem süresinceki ortalama sistolik kan basıncı / çekim dakikasındaki sistolik kan basıncı	20	106.9±10.5	105.8±9.9	0.159
Preop.diastolik kan basıncı / işlem süresinceki ortalama diastolik kan basıncı	20	70.5±6.9	66.9±5.7	0.010*
İşlem süresinceki ortalama diastolik kan basıncı / çekim dakikasındaki diastolik kan basıncı	20	66.9±5.7	66.3±5.6	0.319

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 4.14 Kontrol uygulamalarında kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
Preop.sistolik kan basıncı / işlem süresinceki ortalama sistolik kan basıncı	20	111.0±12.3	104.8±8.9	0.014*
İşlem süresinceki ortalama sistolik kan basıncı / çekim dakikasındaki sistolik kan basıncı	20	104.8±8.9	104.6±10.2	0.896
Preop.diastolik kan basıncı / işlem süresinceki ortalama diastolik kan basıncı	20	69.1±12.6	63.7±9.7	0.010*
İşlem süresinceki ortalama diastolik kan basıncı / çekim dakikasındaki diastolik kan basıncı	20	63.7±9.7	64.6±9.3	0.231

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Solunum sayısı bakımından deney ve kontrol uygulamaları, grup içinde incelendiğinde her iki uygulamada da işlem sırasındaki ortalama solunum sayısının preoperatif solunum sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görüldü. (Çizelge 4.15)

Çizelge 4.15 Deney ve kontrol uygulamalarında preoperatif ve işlem sırasındaki ortalama solunum sayılarının karşılaştırılması (/dakika)

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
(Deney) preop.solunum sayısı / işlem süresinceki ortalama solunum sayısı	20	12.8±0.7	12.3±0.6	0.005*
(Kontrol) preop.solunum sayısı / işlem süresinceki ortalama solunum sayısı	20	12.6±0.6	12.1±0.3	0.006*

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamaları kendi içlerinde preoperatif, işlem sırasındaki ortalama ve çekim anında kaydedilen oksijen saturasyon değerleri açısından incelendiklerinde, kontrol uygulamalarında önemli bir farklılık olmadığı ancak deney uygulamalarında preoperatif SpO₂ değerine göre işlem sırasında hastaların oksijen

saturasyon değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığı dikkati çekti; çekim anında kaydedilen saturasyon değeri ile işlem sırasındaki ortalama saturasyon değeri arasında ise anlamlı bir fark görülmedi. (Çizelge 4.16)

Çizelge 4.16 Deney ve kontrol uygulamalarında preoperatif, işlem sırasındaki ortalama ve çekim anında kaydedilmiş SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (%)

	n	X ₁ ±SS ₁	X ₂ ±SS ₂	p
(Deney) preoperatif SpO ₂ / işlem süresinceki ortalama SpO ₂	20	98.2±0.4	97.7±0.6	0.03*
(Deney) işlem süresinceki ortalama SpO ₂ / çekim dakikasındaki SpO ₂	20	97.7±0.6	97.8±0.8	0.551
(Kontrol) preop. SpO ₂ / işlem süresinceki ortalama SpO ₂	20	98.5±0.5	98.5±0.4	0.856
(Kontrol)işlem süresinceki ortalama SpO ₂ / çekim dakikasındaki SpO ₂	20	98.5±0.4	98.4±0.5	0.170

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamaları arasında tüm işlem sürecinde kaydedilmiş minimum SpO₂ değerleri ve işlem sırasında her 5 dakikada kaydedilmiş SpO₂ değerleri ortalaması karşılaştırıldığında deney ameliyatlarında kontrol ameliyatlarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SpO₂ değerlerinde azalma olduğu gözlemlendi. (Çizelge 4.17, 4.18) (Şekil 4.3)

Çizelge 4.17 Deney ve kontrol uygulamaları arasında işlem sırasında kaydedilmiş minimum SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (%)

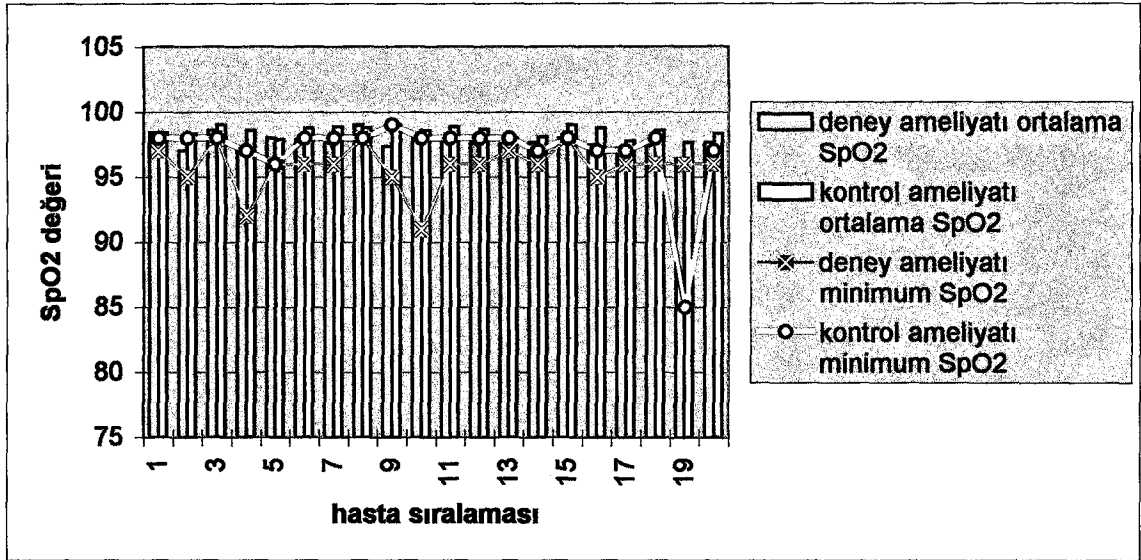
	n	X ± SS	p
<i>Deney</i>	20	95.8 ± 1.7	0.007*
<i>Kontrol</i>	20	97.1 ± 2.9	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 4.18 Deney ve kontrol uygulamaları arasında işlem sırasındaki ortalama SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (%)

	n	X ± SS	p
<i>Deney</i>	20	97.7 ± 0.6	0.000*
<i>Kontrol</i>	20	98.5 ± 0.4	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.3 Deney ve kontrol ameliyatlarında ortalama SpO2 ve minimum SpO2 değerlerinin hastalara göre dağılımı

Deney ve kontrol uygulamaları arasında ameliyatı yapan cerrahın yapmış olduğu değerlendirmeye göre belirlenmiş olan kooperasyon skalası sonuçları karşılaştırıldığında, iki uygulama arasında cerrahın deney uygulamasını üstün bulduğu yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu dikkati çekti. (Çizelge 4.19)

Çizelge 4.19 Deney ve kontrol uygulamaları arasında kooperasyon skalası skorlarının karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	0.5 ± 1.1	0.002*
<i>Kontrol</i>	20	2.3 ± 1.0	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların puanlamaları ile belirlenen görsel memnuniyet skalası skorları deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırıldığında elde edilen istatistiksel bulgular hastaların deney ameliyatını tercih ettikleri yönünde idi. (Çizelge 4.20)

Çizelge 4.20 Deney ve kontrol uygulamaları arasında görsel memnuniyet skalası skorlarının karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	9.3 ± 0.7	0.000*
<i>Kontrol</i>	20	7.8 ± 1.1	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların puanlamaları ile belirlenen görsel ağrı skalası skorları deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırıldığında deney uygulamalarında kontrol uygulamalarına göre daha düşük skorlar elde edilmiş olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Çizelge 4.21)

Çizelge 4.21 Deney ve kontrol uygulamaları arasında görsel ağrı skalası skorlarının karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	0.4 ± 0.5	0.000*
<i>Kontrol</i>	20	2.1 ± 1.2	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamaları arasında derlenme sürelerini değerlendirmek amacıyla düzenlenmiş olan modifiye Steward derlenme skalası skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı anlaşıldı. (Çizelge 4.22)

Çizelge 4.22 Deney ve kontrol uygulamaları arasında modifiye Steward derlenme skalası skorlarının karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X ± SS</i>	<i>p</i>
<i>Deney</i>	20	3.95 ± 0.9	0.317
<i>Kontrol</i>	20	4.00 ± 0	

Kullanılan ajanların amnezik etkilerini değerlendirmek amacıyla hastalara operasyon bitiminden sonraki 5. dakikada bazı sorular yöneltildi. Operasyonun başlangıcında intraoral uygulanan, lokal anestezi amacıyla yapılan enjeksiyonu hatırlayıp hatırlamadıklarına dair yöneltilen soruya verilen cevaplara göre deney ve kontrol uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Hastalara ayrıca işlem süresince farklı zamanlarda gösterilen cisim veya fotoğrafları hatırlayıp hatırlamadıklarına ilişkin yöneltilen sorulara alınan cevaplara göre yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda işlemin hemen başında, işlemin başlamasından 15 ve 30 dakika sonra deney ve kontrol uygulamaları arasında amnezik etki açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. (Çizelge 4.23)

Çizelge 4.23 Deney ve kontrol uygulamaları arasında kullanılan ilaçların amnezik etkilerinin karşılaştırılması

Hastaya yöneltilen soru	Deney		Kontrol		p (Bağımlı örnekler için ki-kare)
	hatırlıyor	hatırlamıyor	hatırlıyor	hatırlamıyor	
Inferior alveoler sinir bloğu enjeksiyonunu hatırlıyor mu?	13	7	19	1	0.04*
İşlemin hemen başında gösterilen cisim veya fotoğrafı hatırlıyor mu?	12	8	16	4	0.1
İşlem başladıktan 15 dakika sonra gösterilen cisim veya fotoğrafı hatırlıyor mu?	14	6	18	2	0.2
İşlem başladıktan 30 dakika sonra gösterilen cisim veya fotoğrafı hatırlıyor mu?	15	5	18	2	0.4

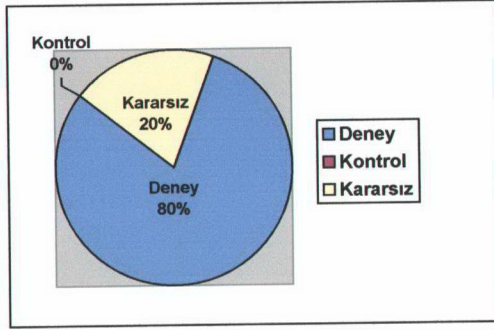
* Bağımlı örnekler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 16'sı deney uygulamasını kontrol uygulamasına tercih etti. 4 hasta iki uygulama arasında fark hissedemediklerini dolayısıyla tercih yapamayacaklarını belirttiler.(Şekil 4.4) Hastalardan hiçbiri kontrol uygulamasını deney uygulamasından üstün bulmadı.

Çalışma süresince, gerek operasyonlar esnasında gerekse postoperatif iyileşme döneminde hastalarda görülen yan etkiler çizelge 4.24'de gösterilmiştir. Tüm yan etkiler hafif şiddette olup hiçbir hastada ek tedaviye gereksinim duyulmamıştır.

Çizelge 4.24 Çalışmada kullanılan ilaçlara bağlı olarak görülen ve görülmesi olası yan etkiler

<i>YAN ETKİLER</i>	<i>Deney</i>	<i>Kontrol</i>
İşlem sırasında bulantı	1	0
İşlem sırasında kusma	0	0
Postoperatif dönemde bulantı	1	0
Postoperatif dönemde kusma	0	0
Halüsinasyon görme	1	0
Baş ağrısı	0	1
Baş dönmesi	1	1
Güçsüzlük	0	0
Ataksia	0	0
Heyecanlilik	0	0
Uykusuzluk	0	0
Ajitasyon	0	0
Konstipasyon	0	0
Üriner retansiyon	0	0
Mide şikayetleri	0	0



Şekil 4.4 Hasta tercihleri

Deney ve kontrol uygulamaları kendi içlerinde preoperatif bazal aldosteron değeri(ALD-1), çekimi takip eden 1. dakikada(ALD-2) ve tüm işlem bitiminden sonraki 5. dakika değerlerinin(ALD-3) karşılaştırılmaları; deney uygulamalarında, ALD-1 ile ALD-2 ve ALD-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ancak ALD-2 ile ALD-3 arasındaki farkın önemsiz olduğunu gösterdi. Kontrol uygulamalarında ise ALD-1 ile ALD-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, ALD-2 ile ALD-3 ve ALD-1 ile ALD-3 arasındaki farkın ise anlamsız olduğu görüldü. (Çizelge 4.25)

Çizelge 4.25 Üç farklı zamandaki aldosteron değerlerinin grup içi karşılaştırılması
Kullanılan teste göre normal kabul edilen aralık (aldosteron → 30 pg/ml – 355 pg/ml)

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
(Deney) ALD-1 / ALD-2	20	84.0±41.0	58.4±19.0	0.030*
(Deney) ALD-1 / ALD-3	20	84.0±41.0	63.6±23.6	0.028*
(Deney) ALD-2 / ALD-3	20	58.4±19.0	63.6±23.6	0.212
(Kontrol) ALD-1 / ALD-2	20	100.8±57.1	81.6±42.5	0.042*
(Kontrol) ALD-1 / ALD-3	20	100.8±57.1	93.9±36.2	0.627
(Kontrol) ALD-2 / ALD-3	20	81.6±42.5	93.9±36.2	0.100

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamalarının preoperatif bazal renin değerleri(REN-1), çekimi takip eden 1. dakikadaki renin değerleri(REN-2) ve tüm işlem bitiminden sonraki 5. dakika renin değerlerinin(REN-3) grup içi karşılaştırılmaları; her iki

uygulamada da REN-1, REN-2 ve REN-3 değerlerinin birbirleri arasında karşılaştırılmalarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi. (Çizelge 4.26)

Çizelge 4.26 Üç farklı zamandaki renin değerlerinin grup içi karşılaştırılması
Kullanılan teste göre normal kabul edilen aralık (renin → 0.15 ng/ml/saat – 4 ng/ml/saat)

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
(Deney) REN-1 / REN-2	20	1.95±0.9	3.93±2.6	0.000*
(Deney) REN-1 / REN-3	20	1.95±0.9	2.74±1.2	0.000*
(Deney) REN-2 / REN-3	20	3.93±2.6	2.74±1.2	0.004*
(Kontrol) REN-1 / REN-2	20	2.29±2.1	3.43±2.8	0.001*
(Kontrol) REN-1 / REN-3	20	2.29±2.1	3.07±3.1	0.013*
(Kontrol) REN-2 / REN-3	20	3.43±2.8	3.07±3.1	0.030*

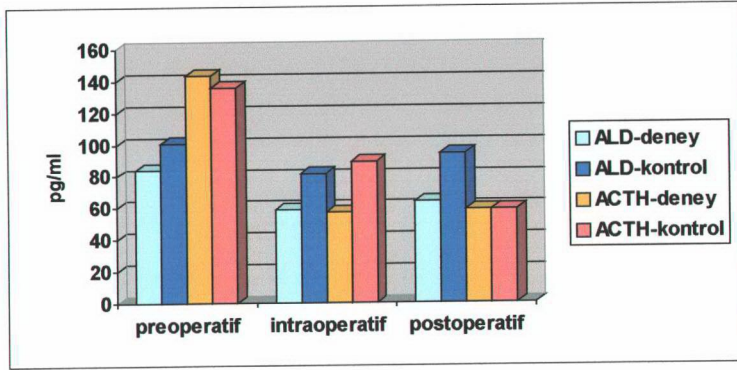
* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamaları ACTH düzeyleri bakımından preoperatif bazal ACTH değerleri(ACTH-1), çekimi takip eden 1. dakikadaki ACTH değerleri(ACTH-2) ve tüm işlem bitiminden sonraki 5. dakika ACTH değerleri(ACTH-3) uygulama içerisinde incelendiğinde, deney uygulamalarında ACTH-1, ACTH-2 ve ACTH-3 değerlerinin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol uygulamalarında ise sadece ACTH-2 ile ACTH-3 arasındaki farkın anlamsız olduğu, ACTH-1 ile ACTH-2 arasındaki ve ACTH-1 ile ACTH-3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı. (Çizelge 4.27)

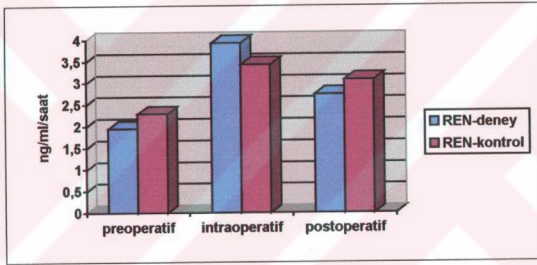
Çizelge 4.27 Üç farklı zamandaki ACTH değerlerinin grup içi karşılaştırılması
Kullanılan teste göre normal kabul edilen aralık (ACTH → 0 pl/ml – 60 pl/ml)

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
(Deney) ACTH-1 / ACTH-2	20	143.0±147.1	57.2±49.4	0.000*
(Deney) ACTH-1 / ACTH-3	20	143.0±147.1	40.05±39.0	0.000*
(Deney) ACTH-2 / ACTH-3	20	57.2±49.4	40.05±39.0	0.017*
(Kontrol) ACTH-1 / ACTH-2	20	136.0±76.5	88.6±147.9	0.000*
(Kontrol) ACTH-1 / ACTH-3	20	136.0±76.5	58.3±48.3	0.002*
(Kontrol) ACTH-2 / ACTH-3	20	88.6±147.9	58.3±48.3	0.117

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.5 Aldosteron ve ACTH ortalama değerleri



Şekil 4.6 Renin ortalama değerleri

Her hastanın aynı zamanda kendi kontrolünü oluşturduğu bu karşılıklı (cross-over) çalışmada, tüm operasyon süresince 3 farklı zamandaki hormon düzeylerinin gruplararası karşılaştırmaları da yapıldı.

Deney ve kontrol ameliyatları arasında ALD-1 ile ALD-2 değerleri arasındaki değişimler (mutlak farklar), ALD-2 ile ALD-3 değerleri arasındaki değişimler (mutlak farklar) ve ALD-1 ile ALD-3 değerleri arasındaki değişimler (mutlak farklar) istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı. (Çizelge 4.28)

Çizelge 4.28 Deney ve kontrol uygulamaları arasında aldosteron değerlerinin değişimlerinin karşılaştırılması

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
[(ALD-2)-(ALD-1)] deney / [(ALD-2)-(ALD-1)] kontrol	20	25.67±36.4	19.26±34.3	0.765
[(ALD-3)-(ALD-1)] deney / [(ALD-3)-(ALD-1)] kontrol	20	20.47±34.5	6.87±50.7	0.478
[(ALD-3)-(ALD-2)] deney / [(ALD-3)-(ALD-2)] kontrol	20	5.20±16.9	12.39±38.4	0.380

Deney ve kontrol ameliyatları arasında, REN-1 ile REN-2 değerleri arasındaki değişimler (mutlak farklar), REN-2 ile REN-3 değerleri arasındaki değişimler(mutlak farklar) ve REN-1 ile REN-3 değerleri arasındaki değişimler(mutlak farklar) istatistiksel olarak analiz edildiğinde ise REN-1 ile REN-2 değerleri arasındaki mutlak fark ile REN-2 ile REN-3 değerleri arasındaki mutlak farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak REN-1 ile REN-3 arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.(Çizelge 4.29)

Çizelge 4.29 Deney ve kontrol uygulamaları arasında renin değerlerinin değişimlerinin karşılaştırılması

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
[(REN-2)-(REN-1)] deney / [(REN-2)-(REN-1)] kontrol	20	1.98±1.9	1.14±1.1	0.027*
[(REN-3)-(REN-1)] deney / [(REN-3)-(REN-1)] kontrol	20	0.79±0.7	0.78±1.3	0.984
[(REN-3)-(REN-2)] deney / [(REN-3)-(REN-2)] kontrol	20	1.19±1.6	0.36±0.9	0.210*

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Deney ve kontrol uygulamaları arasında ACTH-1 ile ACTH-2 değerleri arasındaki değişimler (mutlak farklar), ACTH-2 ile ACTH-3 değerleri arasındaki değişimler(mutlak farklar) ve ACTH-1 ile ACTH-3 değerleri arasındaki değişimler(mutlak farklar) istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı bir fark bulunmadı. (Çizelge 4.30)

Çizelge 4.30 Deney ve kontrol uygulamaları arasında ACTH değerlerinin değişimlerinin karşılaştırılması

	n	$X_1 \pm SS_1 / X_2 \pm SS_2$		P
[(ACTH-2)-(ACTH-1)] deney / [(ACTH-2)-(ACTH-1)] kontrol	20	85.74±106.3	47.33±136.4	0.911
[(ACTH-3)-(ACTH-1)] deney / [(ACTH-3)-(ACTH-1)] kontrol	20	102.92±118.9	77.67±70.34	0.550
[(ACTH-3)-(ACTH-2)] deney / [(ACTH-3)-(ACTH-2)] kontrol	20	17.19±29.8	30.35±110.2	0.135

5. TARTIŞMA

İnsanoğlu tarihin bilinen en eski dönemlerinden günümüze kadar ağrı ile yaşamıştır. Eski uygarlıklarda ve günümüzde, ağrı ve ağrı kontrolü her zaman gündemde kalmış bir konudur. İnsanların ağrı kontrolü amacıyla bitkisel kaynaklar kullanması ve çeşitli yöntemler geliştirmeleri oldukça eskilere dayanmaktadır. Eski Mısır'da MÖ 1550 dönemlerini yansıtan ve 1873 yılında Ebers tarafından bulunan papiruslarda sıralanan 700 reçete arasında uyuşturucu olarak afyon ve ban otundan söz edilmektedir ve özellikle diş ağrısı için soğuk tatbiki önerildiği bilinmektedir⁵⁵.

İnsanların gerek geçmişteki deneyimlerinden gerekse çevrelerindeki insanların yaşamış olduğu kötü tecrübelerle ilgili duyumlardan kaynaklanan diş tedavisi ve diş hekimi korkusu, herkes tarafından bilinen bir gerçektir. Korku, endişe ve huzursuzluk karmaşası içerisinde olan bir hastaya diş tedavisi uygulamak oldukça zordur. Bu olumsuz koşullar altındaki hasta, tedaviyi kabullense bile işlem sırasında diş hekimi için tedaviyi gerçekleştirecek ideal ortam sağlanamayabilir. Hastanın huzursuzluğu dolaylı olarak tedavi kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğinden; tedavi kalitesini artırabilmek, hastalar için dental tedavileri daha kolay kabul edilebilir hale getirebilmek ve yaşanacak olumlu tecrübeler sonrasında belki de hastanın sonraki işlemlerde daha istekli olmasını sağlayabilmek için anksiyetenin kontrol edilebilmesi çok önemlidir. Diş hekimliğinde bu amaçla en çok tercih edilen yöntem; uygulaması kolay, etkin, güvenilir, ekonomik ve hasta için kolay kabul edilebilir olması sebebiyle sedasyondur⁵.

Gömülü üçüncü molar cerrahi çekimleri, oral cerrahide en sık gerçekleştirilen işlemlerin başında gelmektedir. Cerrahi bir işlem olması nedeni ile hastalarda işlem öncesi ciddi anksiyete oluşturan ve ağrılı olması beklenen bir operasyondur; dolayısıyla ağrı ve sedasyon ile ilgili araştırmalarda kullanılan ilaçların etkinliğini araştırmak için tercih edilen bir model olmuştur.

Literatür incelemesi, ağrı ve anksiyete kontrolü amacıyla pek çok araştırma yapıldığını ve pek çok ilacın denenmiş olduğunu göstermektedir^{21,23,24,26,31,39,40,74,75,76}. Ancak, kullanılan ajanların dozları ve klinik etkinlikleri açısından henüz istenilen noktaya ulaşılammıştır. Lauwers et al.⁷⁷ yaptıkları araştırmada lokal anesteziye ek olarak sedasyonla birlikte narkotik analjeziklerin kullanımının gerekebileceğini savunmuşlardır. Araştırmamızda, etkili sedasyon ve ağrı kontrolü amaçlandığından

güçlü sedatif etkisi nedeni ile benzodiazepin grubu tercih edilmiş ve lokal anesteziye ek olarak ağrı kontrolünde oldukça etkili olduğu bilinen narkotik analjezik grubu bir ajanla kombinasyonu planlanmıştır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalar, intravenöz sedatif ajan olarak midazolamın yeterli sedasyon derinliği ve süresi sağlayabildiğini^{23,31}, minimal yan etki insidansına sahip olduğunu³⁰, anterograd amnezi oluşturduğunu²¹ göstermiştir. Midazolamın artan dozlarında ise hastalarda sedasyonun derinleşmesi ile birlikte ciddi bilinç kaybı²⁶, sistolik ve diastolik kan basıncında düşme²⁶, nabızda artış⁹, solunum depresyonu⁹, işlem sonrası derlenme gecikme ile baş dönmesi gibi istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Bu nedenlerle midazolamın yeterli sedasyon derinliğini sağlayabilecek, hasta ve hekim için kabul edilebilir, ideal ortamı sağlayabilecek en düşük dozda verilmesi önem taşımaktadır. Runes ve Ström⁴, yaptıkları çalışmada bazı hastalarda sadece midazolam sedasyonunun yetersiz kalabildiğini ve farklı ajanlarla kombine edilmesinin önemli katkılar sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

Yüzeysel sedasyon uygulamalarında bireyin ağrı reaksiyon eşiği düşer, sedasyon derinliği arttıkça da ağrı reaksiyon eşiği yükselir^{9,55}. Bennett⁷⁸, oral cerrahide lokal anestezi uygulamasında ve dişlerin çekimi esnasında ilk hareketlendirmede duyulabilecek ağrı ve huzursuzluğun kontrol edilebilmesi için etkisi çabuk başlayıp kısa süren bir ajanın kullanılmasının avantaj sağlayabileceğini bildirmiştir. Bu nedenle, araştırmamızda midazolam ile kombine edilecek olan ajanda, minimal sedatif etki, etkin ağrı kontrolü, kısa latent süre, kısa etki süresi ve minimal yan etki özellikleri arandı. Yapılan literatür incelemesi narkotik analjezikler grubundaki remifentanilin bu özellikleri taşıdığını ortaya koymaktadır^{35,38,39,42,43,46,48,50,51,53}. Mingus et al⁴¹, yaptıkları araştırmada remifentanilin rejyonel anesteziye ek olarak kullanılmasının oldukça etkili sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Sedasyon ve ağrı kontrolü için kullanılacak ajanlar farklı yollarla hastaya uygulanabilir⁹. Araştırmamızda biyoyararlanımın %100 olması, kullanılan ilaç dozunun tam olarak bilinebilmesi, etkisinin çok hızlı başlaması, derlenmenin hızlı olması²⁷ ve gerektiğinde acil müdahalenin yapılabilmesi için açık damar yolunun bulunması gibi avantajları nedeniyle intravenöz sedasyon uygulaması tercih edilmiştir⁹.

Subjektif bir bulgu olan ağrının⁵⁵, en iyi değerlendirilmesi ve kontrolü, ağrıyı hisseden birey tarafından yapılabilir^{64,65}. Son yıllarda özellikle postoperatif ağrı

kontrolünde yoğun olarak kullanılmaya başlanan hasta kontrollü analjezi yöntemi, hastaya kendi ağrısının kontrolünde aktif rol vermektedir. Hastaların bu sorumluluğu üstlenerek kendi ağrılarını kontrol etmeleri sağlanırken hem daha etkili analjezi elde edilmekte hem de gerekenden daha fazla doz verilmesinin önüne geçilebilmektedir. Bireysel farklılıklar nedeniyle bazı hastaların ağrı eşiklerinin düşük olabileceği ve kendilerine tıbben zarar verebilecek dozlarda ilaç uygulayabilecekleri düşünüldüğünde ise hasta kontrollü analjezi cihazı üzerinde yapılacak ayarlamalarla bu olasılık ortadan kaldırılabilmektedir⁵⁵.

Owen et al.⁶², postoperatif ağrı kontrolünde sürekli infüzyon uygulaması ile hasta kontrollü analjezi (PCA) yönteminin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda PCA yönteminin sürekli infüzyona oranla daha iyi analjezi sağladığını ve PCA ile hastaların infüzyon ile verilen dozun yaklaşık olarak yarısını aldıklarını belirtmişlerdir. Pettersson et al.⁶⁵, postoperatif ağrı kontrolünde hasta kontrollü analjezi ile hemşire tarafından uygulanan klasik analjeziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, hastaların aktif rol oynayarak kendi ağrılarını çok daha düşük dozla daha etkin olarak kontrol edebildiklerini rapor etmişlerdir. Zacharias et al.²³, yaptıkları çift-kör ve karşılıklı çalışmada, ASA 1 ve ASA 2 hastalar üzerinde sürekli infüzyon ve hasta kontrollü sedasyon yöntemini karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlardır. Her iki yöntemin de etkin olduğunu rapor etmişlerdir. Buna karşın Owen⁶², Sidebotham⁶³, ve Chumbley⁶⁴ yaptıkları benzer çalışmalarda, hasta kontrollü uygulamayı sürekli infüzyona üstün bulmuşlardır.

Daha önce yapılmış olan ağrı çalışmalarına bakıldığında; hastaların büyük bir çoğunluğunun, kendi ağrılarının kontrol edilmesinde aktif rol oynamak istedikleri görülmektedir^{63,64,65}. Chumbley⁶⁴, hastaların bu şekilde kendilerini daha güvende hissettikleri, gerektiğinden daha fazla doz verilme hissini yaşamadıkları ve hastaların kendi hissettikleri ağrıyı en iyi kendilerinin kontrol edebileceğini rapor etmektedir. Bu bilgilerin ışığında, hastalarımızın kendi ağrı kontrollerinde aktif rol üstlenmelerini ve daha düşük dozla daha etkin analjezi sağlamak amacıyla araştırmamızda hasta kontrollü analjezi yöntemi tercih edilmiştir. Avramov et al.²⁹, remifentanil ile midazolamın farklı dozlarının güvenilirlik ve etkinliğini karşılaştırmak amacıyla planladıkları çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmaya dahil ettikleri 81 hastayı 4 gruba ayırmışlardır. Hastalara işlemin başlamasından 5 dakika önce 2, 4 veya 8 mg midazolam veya plaseboyu

intravenöz yoldan vererek işlemin başlaması ile birlikte $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dakika}^{-1}$ ($6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$) remifentanil infüzyonu uygulamışlardır. İşlem sırasında remifentanil dozunu istenilen sedasyon düzeyine göre $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$ ile $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$ arasında ayarlamışlardır. İşlem bitiminden 5 dakika sonra hastalar amnezi yönünden değerlendirilmiş ve işlem sırasındaki datalar kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$ ile $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$ remifentanil infüzyon dozunun, 2 mg bolus midazolam kombinasyonu ile etkili sedasyon sağlayabildiği rapor edilmiştir. Shafer³², yoğun bakım hastalarında midazolam ile propofol ve lorazepamın etkinliklerini karşılaştırmak üzere yaptığı araştırmada midazolamın, minimal yan etki insidansı ile oldukça etkili sedasyon sağlayabildiğini öne sürmüştür. Gold et al.⁷⁹, remifentanil ile remifentanil-midazolam kombinasyonunun gününbirlik hasta tedavilerindeki etkinliğini araştırdıkları çift-kör çalışmada 2 mg midazolam dozu iki farklı remifentanil dozu ile kombine edilmiştir. Bir grup hastada $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}$ bolus + $0,05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dakika}^{-1}$ ($3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{saat}^{-1}$) remifentanil infüzyonu diğer grupta ise bunun 2 katı ($0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ bolus + $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dakika}^{-1}$ infüzyon) uygulanmış ve sonuçta düşük remifentanil dozunun daha az yan etkiye sahip olduğunu ve daha etkili sedasyon sağlayarak anksiyete kontrolünde daha etkin olduğunu rapor etmişlerdir. Holas et al.⁴³, lokal anestezeye ek olarak sedasyon ve ağrı kontrolü uyguladıkları hastalarında, $0,5 \pm 0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dakika}^{-1}$ remifentanil infüzyon dozu ile propofole oranla çok daha iyi ağrı kontrolü ve sedasyon elde edildiğini, ancak ciddi solunum depresyonu ve bulantı gibi istenmeyen etkilerin meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Her iki ajanın da dozunun azaltılarak birlikte kullanılması durumunda ise istenmeyen yan etkilerin çok azaldığını, hemodinamik değerlerin korunduğunu, solunum depresyonu gerçekleşmediğini ve etkili ağrı kontrolünün sağlanabildiğini rapor etmişlerdir. Litman³⁹ 30 hastada yaptığı çalışmada tek başına $0,5 \pm 0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dakika}^{-1}$ remifentanil dozunda yeterli sedasyonu sağlanamadığını ve solunum depresyonunun görüldüğünü; ketamin veya propofol ile desteklenen daha düşük doz remifentanil uygulamasının daha etkili olduğunu ve daha az solunum depresyonu yarattığını bildirmiştir. Ganzberg et al.⁷⁴, gömülü üçüncü molar çekimlerinde meperidin ve remifentanilin etkinliklerini karşılaştırmak üzere planladıkları çalışmada, midazolam-remifentanil kombinasyonunu nabız ve sistolik kan basıncı değerlerini midazolam-meperidin kombinasyonuna göre daha fazla düşürebilmesi nedeniyle özellikle kardiovasküler sorunları olan hastalar açısından daha üstün bulmuşlardır.

Çalışmamızda bu veriler ve bilgiler dikkate alınarak, hasta ve hekim için en ideal sedasyon ve ağrı kontrolünü sağlayabilmek amacıyla, intravenöz yolla 0,05 mg/kg bolus midazolam dozuna ilaveten PCA cihazı ile lokal anestezi uygulamasından 1 dakika önce 20 µg bolus remifentanil dozu, işlem sırasında 0,05 µg·kg⁻¹·dakika⁻¹ (3 µg·kg⁻¹·saat⁻¹) infüzyon dozu ve 15 µg PCA dozu seçilmiştir.

Ağrının algılanması ve anksiyetenin düzeyi her bireyde farklılık göstermektedir bu nedenle kişisel farklılıkları ortadan kaldırmak için en uygun yöntem karşılıklı (cross-over) çalışma yapmaktır^{80,81}. Araştırmamıza simetrik konumda gömülü alt üçüncü molar diş çekimi planlanan hastalar dahil edilerek hastaların hem deney hem de kontrol grubunda yer alması sağlanmıştır. Aynı şekilde gömülü diş pozisyonu; işlemin süresini, hissedilebilecek ağrıyı, kullanılacak ilaçların miktarını direkt olarak etkileyeceğinden her hastada gömülü dişlerin Pell ve Gregory sınıflandırmasına¹ göre benzer konumda olmasına özen gösterilmiştir.

Hastanın cerrahi işlemi gerçekleştirecek olan hekime duyduğu güven ile bağlantılı olarak hasta-hekim ilişkisi, anksiyete üzerine etki edebileceğinden⁵ tüm ameliyatlarda aynı operatör ve yardımcısı tarafından gerçekleştirildi. Tüm ameliyatlarda kullanılan malzeme, izlenen prosedür ve yöntem standardize edildi.

Ön yargıdan bağımsız ve tarafsız sonuçlar elde edebilmek için çift-kör çalışma düzeninin gerekliliği pek çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır^{28,38}. Araştırmamızda bu prensipler doğrultusunda hastalar tedavi gruplarına gelişigüzel seçilmiş ve kayıtlar üçüncü kişi tarafından tutularak operatör ve hastanın kullanılan ilaçları bilmemesi sağlanmıştır.

Daha önce yapılmış olan, ilaç veya ilaç dozlarının karşılaştırılmasını amaçlayan karşılıklı (cross-over) araştırmalarda, kullanılan ilaçların dozları ve işlem süresinin standardizasyonu sağlanmaya çalışılmış ve bu standardizasyonun önemi vurgulanmıştır^{23,26,82-84}. Ganzberg⁷⁴, gömülü alt üçüncü molar cerrahi çekimlerinde karşılıklı çalışma prensiplerini kullanmamış ancak işlem sürelerinin birbirlerine yakın olmasını sağlayabilmiştir. Sedasyon ve/veya ağrı kontrolü ile ilgili pek çok çalışmada karşılıklı prensipler kullanılmamış ve bu önemli nokta göz ardı edilmiştir^{31,32,38,41,43,79}. İşlem sürelerinin farklı olması, çalışmamızda incelediğimiz hormon değişimlerini de etkileyebileceğinden araştırmamızda işlem sürelerinin birbirlerine yakın olmasına özen gösterilmiştir. Deney ve kontrol uygulamalarında operasyon süreleri ve kullanılan

ilaçların eşdeğer dozları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu aynı zamanda her hastada cerrahi çekimi gerçekleştirilen iki dişin gömüklük pozisyonlarının benzer olduğunu doğrulamaktadır.

Sedasyon ile ilgili çalışmalarda kullanılan ilaçlara ve bu ilaçların dozlarına bağlı olarak hastaların sedasyon derinliğinin değiştiği gösterilmiştir^{31,32,40,57}. Ayrıca bireysel farklılıklar nedeni ile aynı doz kullanılmasına rağmen farklı hastalarda sedasyon düzeyleri değişmektedir^{4,26,39}. Kullanılan ilaca ve verilen doza yanıt olarak hastada meydana gelen sedasyon düzeyinin belirlenmesinde pek çok yöntem kullanılmıştır^{23,26,29,39}. Sandler ve Sparks⁵⁷, objektif monitörizasyon yöntemi olan bispektral analiz ile subjektif bir değerlendirme olan “gözlemcinin uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası”nı (Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale – OAA/S) karşılaştıran çalışmalarında, orta dereceli sedasyon skorlarında bu iki yöntem arasında herhangi bir fark bulunmadığını; ancak çok yüzeysel veya derin sedasyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilebildiğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında orta dereceli sedasyon uygulandığından subjektif değerlendirme yönteminin yeterli olabileceğini öne sürmüşlerdir. Araştırmamızda kullanılan ve subjektif değerlendirme kriterlerine dayanan Ramsey sedasyon skalası⁷³ skorlarına göre deney ve kontrol uygulamalarının her ikisinde de yeterli sedasyon düzeyine ulaşılabildiği ancak deney uygulamasında sedasyon derinliğinin artmış olduğu görülmektedir. Bu sonuç, remifentanilin hastalarda sedasyon düzeyini artırdığı ve minimal de olsa sedasyona katkıda bulunduğu göstermektedir. Hastaların ve operatörün değerlendirmeleri ile elde edilen kooperasyon skalası, memnuniyet VAS skalası ve hastaların iki uygulama arasındaki tercihleri incelendiğinde, remifentanilin sedasyon üzerinde olumlu ve arzu edilen bir katkı sağladığı görülmektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda ağrının değerlendirilmesi operatör, objektif bir gözlemci veya hastanın subjektif puanlamasıyla gerçekleştirilmiştir^{43,79,85,86}. Araştırmamızda ağrı kontrolünü değerlendirmek amacıyla hem objektif hem de subjektif kriterler kullanılmıştır. Subjektif bir bulgu olarak hastalarımızın PCA cihazına verdiği komut sayısı ve komut verdiği halde cihaz üzerinde önceden düzenlenmiş olan 5 dakikalık kilitli kalma süresince (lock-out time) ilacın gönderilmediği boş komut sayıları kaydedilmiştir. Deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırma

yapıldığında kontrol uygulamalarında hem toplam komut sayıları hem de boş komut sayılarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla olduğu görülmüştür. Bu anlamda, remifentanilin lokal anesteziye ek olarak kullanılmasının ağrı kontrolünde önemli bir rol oynadığı ve etkin bir ağrı kontrolü sağlanabildiği sonucuna varılabilir.

Hastaların lokal anestezi enjeksiyonu sırasında reaksiyon gösterdikleri operasyonların sayısı karşılaştırıldığında, hiçbir deney uygulamasında hastaların enjeksiyona tepki vermediği ancak 11 kontrol uygulamasında tepki olduğu görüldü. İstatistiksel olarak da anlamlı olan bu fark, remifentanilin oldukça etkin olarak lokal anestezi enjeksiyonu sırasında duyulan ağrıyı elimine edebildiğini göstermiştir. Hastaların subjektif değerlendirmeleri ile elde edilmiş olan görsel ağrı skalası, görsel memnuniyet skalası ve hasta tercihlerinin incelenmesi de remifentanilin etkili analjezi sağladığını doğrulamaktadır. Bu sonuç pek çok farklı araştırmanın sonucunu desteklemektedir^{38,41,44}. Gold et al.⁷⁹ remifentanil ve midazolam kombinasyonunu uyguladıkları gününbirlik cerrahi işlemlerde, hastalarının büyük bir çoğunluğunun lokal anestezi enjeksiyonlarını hiç hissetmediklerini rapor etmişlerdir. Araştırmamızda deney uygulamalarında hastalarımızın lokal anestezi enjeksiyonuna tepki vermemiş olmaları bu bulgular ile paralellik göstermektedir.

Fizyolojik değişimler, akut veya kronik ağrının değerlendirmesinde kullanılacak kriterlerdir. Bu fizyolojik parametrelerin başında kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri gelir⁵⁵. Bu değişimlerin tek başına ağrıdan kaynaklandığını iddia etmek olanaksızdır zira strese bağlı yanıtta da bu parametrelerde değişim olabilir⁵⁵. Forster et al.²⁵, sağlıklı bireylerde 0,15 mg/kg midazolam uygulamasının arteriyel kan basıncında azalma ve nabızda artış meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı, klinik açıdan önemsiz olarak değerlendirilmiştir.

Gold et al.⁷⁹, remifentanil ile remifentanil-midazolam kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, remifentanilin midazolam ile birlikte kullanılmasının kalp atım hızı ve kan basıncını anlamlı biçimde düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Mingus et al.⁴¹, remifentanil ve propofolün klinik etkinliklerini karşılaştırdıkları araştırmalarında, propofolün kalp atım hızı ve kan basıncını remifentanile oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşürdüğünü bildirmişlerdir. Ganzberg et al.⁷⁴, midazolam-remifentanil kombinasyonu ile midazolam-meperidin kombinasyonunun oral cerrahi işlemlerdeki etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla düzenledikleri

çalışmalarında, remifentanil-midazolam kombinasyonunun kalp atım hızı ve sistolik kan basıncı ölçümlerinin normal değerlere oldukça yakın seyretmesine imkan verdiğini, bu nedenle özellikle kardiovasküler sorunlu hastalar için iyi bir seçim olabileceğini bildirmişlerdir.

Araştırmamızda kalp atım hızı değerleri incelendiğinde, her iki uygulamada da işlem öncesi kalp atım sayısı ile işlem sırasındaki ortalama kalp atım sayısı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç her iki uygulamada da hastaların yeterli sedasyonun etkisiyle genel olarak sakin ve rahat bir işlem geçirdiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, deney uygulamalarında çekim anında kaydedilen kalp atım sayısı ile işlem sırasındaki ortalama kalp atım sayısı arasında önemli bir fark meydana gelmezken; kontrol uygulamalarında çekim anında kalp atım sayısında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış görülmüştür. Bu durum, remifentanilin çekim anındaki ağrıyı ve huzursuzluğu kontrol edebildiğini göstermektedir. Deney uygulamalarında işlem sırasındaki ortalama kalp atım sayılarının kontrol uygulamalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuç, Ramsey sedasyon skalasına göre yapılan değerlendirme ile paralel olarak remifentanilin daha etkili sedasyon elde edilmesine katkıda bulunduğunu doğrulamaktadır.

Tüm kalp atım hızı değerlendirmeleri göz önüne alındığında her iki uygulamada da sedasyon düzeylerinin yeterli olduğu, ancak ağırlı uyaranla birlikte kontrol grubunda kalp atım hızında artış meydana geldiği görülmektedir. Deney grubundaki hastalarda bu değişimin görülmemiş olması remifentanilin etkili ağrı kontrolü sağlamış olması ile açıklanabilir. Bu durum, yeterli analjezinin sağlanamaması durumunda hastaların derin hipnotik safhadan çıkıp sedasyonun yüzeyselleşebileceğini belirten Sandler ve Sparks'ın⁵⁷ varsayımını doğrulamaktadır.

Araştırmamızda elde edilen kan basıncı ölçüm değerlerinin her iki uygulama için benzer olduğu görülmektedir. Her iki uygulamada da işlem sırasında sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri preoperatif değerlerine göre anlamlı ölçüde azalmış ve çekim dakikasında ise önemli bir değişim görülmemiştir. Bu sonuç, her iki uygulamada da hastaların etkili sedasyonla rahat bir işlem geçirdiklerini göstermektedir. Gold et al⁷⁹ çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Forster et al²⁵, 0.15 mg/kg intravenöz midazolam dozunun kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak önemsiz düşüş meydana getirdiğini bildirmiştir.

Ağrı ve sedasyon kontrolünün değerlendirmesinde kullanılabilir bir başka fizyolojik kriter solunum parametreleridir⁵⁵. Özellikle solunum sayısı ve oksijen saturasyon değerlerindeki değişikler daha önceki sedasyon ve ağrı çalışmalarında dikkate alınan bulguların başında gelmektedir. Zacharias et al.²³, hasta kontrollü sedasyon yöntemiyle uyguladıkları intravenöz midazolam sedasyonu çalışmalarında, işlem başlangıcında titrasyon yöntemiyle hastaların konuşmaları etkilenecek ve/veya göz kapakları kapanacak sedasyon düzeyine ulaşıncaya kadar midazolam uygulamışlardır. Araştırmada başlangıç dozuna ilave olarak saatte 10 mg midazolam infüzyonu ve PCA dozu olarak da 0,5 mg midazolam uygulanmış, bu dozlarda hastalarda oksijen saturasyon değerlerinde anlamlı bir azalma olmadığı ve solunum depresyonunun gözlenmediğini rapor edilmiştir. Avramov et al.²⁹, 0,05 – 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dakika}^{-1}$ remifentanil ile kombine edilecek en uygun midazolam dozunun 2 mg olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar remifentanile ilave edilecek daha yüksek midazolam dozlarında solunum sayısında ve oksijen saturasyon değerlerinde ciddi düşüşlerin görülebileceğini rapor etmişlerdir.

Araştırmamızda elde edilen solunum verileri istatistiksel olarak incelendiğinde; deney ve kontrol uygulamalarının her ikisinde de işlem öncesindeki solunum sayısı ile işlem sırasındaki ortalama solunum sayısı arasında anlamlı azalma olduğu görülmektedir. İşlemler sırasında ortalama solunum sayılarının her iki grupta da dakikada yaklaşık 12 solunum düzeyinde olması normal değer olarak kabul edilmektedir⁹. Çalışmamızda solunum depresyonuna yönelik herhangi bir tedavi gerekmemiştir. Bu nedenle uygulanan ilaç dozları ile minimal solunum depresyonu gözlendiği, ancak bu değişimin klinik olarak önemli olmadığı belirtilebilir.

Oksijen saturasyon değerleri (SpO_2) incelendiğinde, deney uygulamalarında işlem sırasındaki ortalama değerlerin preoperatif değerlere oranla anlamlı düşüş gösterdiği, ancak kontrol grubunda anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. ekim dakikası SpO_2 değerleri ile işlem sırasındaki ortalama SpO_2 değerleri arasında ise her iki grupta da anlamlı fark bulunmamıştır. İşlem sırasında kaydedilen minimum SpO_2 değerleri incelendiğinde ise deney uygulamalarında kontrol uygulamalarına göre anlamlı düşüş olduğu görülmektedir. Deney uygulamalarında kaydedilen minimum SpO_2 değeri ortalamasının %95,8, kontrol uygulamalarında ise %97,1 düzeylerinde olması; işlem sırasındaki ortalama SpO_2 değerinin deney uygulamalarında %97,7,

kontrol uygulamalarında ise %98.5 olması her iki uygulamada da meydana gelen solunum depresyonunun istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak önemli olmadığını göstermektedir. Deney uygulamalarında saturasyon değerlerinin kontrol uygulamasına göre daha düşük seyretmesi, remifentanilin daha fazla solunum depresyonuna yol açabileceğini göstermektedir. Bu bulgular Avramov²⁹ ve Ganzberg⁷⁴'in bulguları ile paralellik gösterirken Gold⁷⁹'in bulguları ile kısmen çelişmektedir. Avramov²⁹; midazolam kombinasyonunun remifentanilin solunumu baskılayıcı etkisini arttırdığını ancak uygun seçilen dozlarda önemli bir depresyon meydana getirmediğini bildirmiştir. Ganzberg⁷⁴'in çalışmasında araştırmamızda kullanılan dozlara benzer bir uygulama yapılmış ve remifentanil-midazolam kombinasyonunun klinik olarak anlamlı solunum depresyonuna yol açmadığı rapor edilmiştir. Gold⁷⁹ remifentanil ile midazolamın kombinasyonunun solunumu remifentanile oranla daha fazla baskıladığını bildirmiştir; ancak bu çalışmada bizim araştırmamıza oranla daha yüksek dozlar kullanılmıştır.

Gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimi sıklıkla lokal anestezi ile gerçekleştirilmektedir. Bu uygulamada tedavinin bitiminde mümkün olan en kısa sürede hastaların derlenmesi amaçlanır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda derlenmenin değerlendirilmesi amacıyla gözleme dayalı farklı skalalar kullanılmıştır^{27,28,29,74,79}. Araştırmamızda bu çalışmaların ışığında derlenmenin değerlendirilmesi amacıyla benzer bir yöntem olan Modifiye Steward Derlenme Skalası²⁸ kullanılmıştır. Bu skala özellikle genel anestezi sonrasındaki derlenmeyi değerlendirmek amacıyla düzenlenmiş olduğundan çalışmamıza katkısı olmayacak olan bölümleri çıkartılarak gerekli olan bölümü kullanılmıştır.

Araştırmamızda elde edilen derlenme skalası verilerinin istatistiksel analizi deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını ve kısa etki süreli olan remifentanilin derlenme sürelerinde önemli bir artışa neden olmadığını göstermektedir. Avramov²⁹, Litman³⁹, Ganzberg⁷⁴ ve Gold⁷⁹ çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Midazolamın anterograd amnezi etkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir^{9,17,55}. Conner et al⁸⁷, midazolamın intravenöz uygulamasını takiben hastaların %71'inin derlenme odasını hatırlamadıklarını bildirmiştir. Malamed et al⁸⁸ midazolam ile sağlanan sedasyon sonrasında bir hastanın yapılan işlemi ve işlemden sonraki sözel

uyarları hiç hatırlayamadığını, buna bağlı bazı komplikasyonların yaşandığını bu nedenle kuvvetli amnezinin her zaman istenilen bir etki olmayabileceğini bildirmiştir. Yazarlar midazolam sedasyonunu takiben postoperatif uyarıların sözel değil yazılı olarak bildirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu noktada sedasyon amaçlı midazolam kullanımında hasta ve hekim için mümkün olan en ideal şartların sağlanabileceği minimum dozların uygulanmasının gerekliliği bir kere daha anlaşılmaktadır.

Araştırmamızda, hastalara farklı zamanlarda resimler gösterilmiş ve işlemle ilgili sorular sorularak amnezi değerlendirilmeye çalışılmıştır. İki uygulama arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldığında, hastaların anlamlı bir kısmının inferior alveoler blok anestezisini deney uygulamasında hatırlamazken kontrol uygulamasında hatırlayabildiği görülmüştür. İşlemin başında, 15 ve 30 dakikadaki karşılaştırmalarda ise iki uygulama amnezi bakımından farksız bulunmuştur. Araştırmamızda deney grubunda bolus remifentanil infüzyonunu takiben daha etkili amnezi sağlanmış olması, remifentanilin enjeksiyon ağrısını ortadan kaldırması ve sedasyonu derinleştirmiş olmasına bağlı olabilir.

Zacharias et al²³ midazolam ile yaptıkları araştırmada ilacın uygulanmasından hemen sonra başlayan amnezinin işlem süresince azalarak devam ettiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki hastaların özellikle işlemin başında lokal anestezi enjeksiyonunu hatırlamamış olmaları bizim bulgumuz ile paralellik göstermektedir. Araştırmacılar hastaların PCA cihazının kullanımını işlemden önce öğrenmiş olduğunu ve midazolamın retrograt amnezik etkisinin olmaması nedeniyle⁹ sorunsuz olarak kullanabildiklerini rapor etmişlerdir²³. Bizim bulgularımıza göre hastalarda işlemin başında oluşan amnezi özellikle midazolamın etkisinin azalmasına paralel olarak yüzeyselleşmekte ve hastaların büyük bir bölümü işlem sonunda detayları hatırlamaktadır. Bu sonuç Zacharias²³'ün amnezi ile ilgili bulguları ile uyumlu değildir.

Nadin ve Coulthard²¹ midazolamın amnezik etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları kapsamlı çalışmada, midazolamın oluşturduğu anterograt amnezik etkinin, preoperatif anksiyeteden ve sedasyon derinliğinden çok, kullanılan ilaç dozuna bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Sedasyonun en sık kullanılma sebebinin anksiyete olduğunu belirten araştırmacılar, amnezinin her hasta için şart olmadığını bu nedenle yüksek doz uygulamasının gerekli olmadığını savunmuşlardır. Araştırmacılar amnezinin

özellikle amaçlandığı durumlarda yüksek doz uygulaması yapılabileceğini, ancak bu hastalar için en doğru seçimin genel anestezi olacağını belirtmişlerdir.

Araştırmamızda kullanılan görsel memnuniyet skalası, görsel ağrı skalası ve operatörün puanlandırmış olduğu kooperasyon skalası sonuçları karşılaştırıldığında hem hastaların hem de operatörün deney uygulamasını, kontrol uygulamasına istatistiksel olarak anlamlı oranda tercih ettikleri görülmektedir. Bu durum, remifentanil kombinasyonunun midazolamın tek başına sağladığı sedasyona oranla daha çok kabul gören bir sedasyon ve ağrı kontrolü sağladığını göstermektedir. Hasta tercihlerine bakıldığında %80 oranında deney uygulamasının tercih edildiği, hastaların %20'sinin kararsız olduğu ve iki uygulama arasında tercih yapamadıkları ve hiçbir hastanın kontrol uygulamasını tercih etmediği görülmektedir.

Araştırmamızda deney uygulamalarında 1 hastada işlem sırasında başlayan ve sonrasında devam eden hafif bulantı görülmüştür. Remifentanilin bilinen bir yan etkisi olan hafif bulantının^{9,38,55,62} hastayı fazla rahatsız etmemesi nedeniyle tedaviye gerek duyulmamıştır. Aynı hastanın kontrol uygulamasında ise baş ağrısı şikayeti olmuştur. Pinsker ve Carroll⁵⁵ yaptıkları çalışmada remifentanilin bulantı-kusma üzerine anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Başka bir hastamız deney uygulamasında işlemden hemen sonra baş dönmesi şikayeti bildirmiş ve işlemden sonraki günde halusinasyon gördüğünü ifade etmiştir, kontrol uygulamasında ise yine baş dönmesinden şikayetçi olmuştur. Midazolamın en sık görülen yan etkisi baş dönmesidir⁹. Aynı hastada her iki işlemde de bu şikayetin görülmüş olması yan etkinin midazolamdan kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir. Araştırmamıza dahil edilen 20 hastadan sadece 2'sinde kullanılan ilaçlara yönelik şikayet olmuştur. Diğer hastaların verilen ilaçları iyi tolere edebildikleri görülmektedir.

Ağrının, stresin ve anksiyetenin değerlendirilmesinde kullanılacak fizyolojik parametrelerden biri de hormonlar ve metabolitleridir⁵⁵. Stres hormonları düzeyindeki değişiklikler ağrı, anesteziye cevap ve cerrahiye karşı stres yanıtının şiddeti ile ilgilidir⁵⁵. Cerrahi işlemlere vücudun verdiği yanıt araştırmacılar için hep bir merak konusu olmuştur. Cerrahi işlemlerde stres yanıtı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipofiz hormonlarının salınımı ile başlamaktadır⁸⁹. Hipofizden salgılanan ACTH hedef organlardan aldosteron, renin, adrenalin, noradrenalin salınımını sağlar⁸⁹. Araştırmamızda bu bilgiler ışığında, sedasyon ve ağrının değerlendirilmesinde stres

hormonu olarak ACTH, renin ve aldosteron düzeylerinin operasyon öncesi, diş çekim dakikası ve işlem sonrası değişimleri incelenmiştir. farklı Bu hormonların değerleri gün içerisinde dinlenme haline, yapılan aktiviteye, alınan sodyum ve potasyum oranlarına, ayrıca bireylere göre farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle zamanlarda gerçeleştirilmiş olan uygulamalar arası hormon seviyelerinin direk olarak karşılaştırılması mümkün olamamaktadır. Zira aynı bireyin ilk ameliyatındaki bazal değeri ile ikinci ameliyatındaki bazal değeri birbirinden farklı olmaktadır. Çalışmamızda, gruplar arası karşılaştırma yapabilmek için preoperatif kan örneğindeki hormon değerleri bazal değer olarak kabul edildi. Elde edilen intraoperatif ve postoperatif hormon değerleri ile bazal değerler arasındaki farklar dikkate alınarak işlem süresindeki değişimler deney ve kontrol uygulamaları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Daha önce yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde araştırmacıların daha yoğun olarak kortizol⁹⁰⁻⁹⁹, epinefrin^{92,93,96,97,99}, norepinefrin^{90,92,93,96,97,99}, ACTH^{93-96,98,99} seviyeleri ile stres ve ağrının ilişkisini incelediği; daha az sayıda çalışmanın da aynı amaçla aldosteron^{98,99}, renin⁹⁷, büyüme hormonu^{93,94}, prolaktin^{93,94,96,99}, beta-endorfin⁹⁸, dopamin^{93,99} gibi diğer hormon seviyelerini araştırdığı görölmektedir.

Fiselier et al⁹⁷, çocuk ve bebeklerde venöz yol girişlerinin yarattığı stres yanıtını incelemek amacıyla düzenledikleri araştırmalarında renin, epinefrin, norepinefrin ve kortizol seviyelerini 0, 5 ve 60. dakikalarda inceleyerek ulaştıkları sonuçta renin yanıtının, 0 ve 5. dakikalar arasında anlamlı olarak arttığını, 5.dakika ile 60. dakika arasında ise anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar diğer hormon düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptayamadıklarını rapor etmişlerdir.

Seitz⁹⁹, cerrahi işlem için uygulanan genel anestezide endokrin yanıtı incelemek amacıyla düzenlediği ve 10 farklı hormonun değişimlerini incelediği araştırmasında, ağrı kontrolünün endokrin cevabı bir miktar baskıladığını ancak önleyemediğini bildirmiştir. Araştırmacı endokrin sistemin çok karmaşık bir yapısı olması nedeniyle, farmakolojik etkenlerin yanında cerrahi ve anestezinin direkt ve indirekt etkileri gibi farklı sebeplerle etkilenebileceğini öne sürerek bu sisteme bağlı stres yanıt değişikliklerinin değerlendirilmesinde tek başına hormon değişimlerinin dikkate alınmasının yetersiz ve yanıltıcı olabileceğini kaydetmiştir.

Friedrich et al⁹⁶, laparoskopi ile laparotomi operasyonları arasında stres-ağrı yanıtı olarak adrenalin, noradrenalin, kortizol, ACTH, ve prolaktin hormon değişimlerini incelemiş ve laparoskopik uygulamalarda anlamlı olarak endokrin yanıtın azaldığını rapor etmiştir.

Le Blanc-Louvry et al⁹⁸, kapalı ve açık kolesistektomi ameliyatlarındaki endokrin yanıt değişikliklerini (ACTH, aldosteron, kortizol, beta-endorfin) inceledikleri ve hangi yöntemin daha invaziv olduğunu bulmayı amaçladıkları araştırmalarında, hormon düzeylerinin anlamlı ölçüde değiştğini ve sonuç olarak laparoskopik girişimin daha az invaziv olduğu sonucuna ulaşabildiklerini rapor etmişlerdir.

Araştırmamızda, deney ve kontrol uygulamalarındaki aldosteron değişikleri incelendiğinde her iki uygulamada da aldosteron seviyelerinin normal kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu ve çekim dakikasında bu hormon seviyesinde bazal seviyeye göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir. Deney uygulamasında bu düşük seviyenin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde postoperatif döneme kadar devam etmiş olduğu ancak kontrol uygulamasında postoperatif dönemde tekrar hafif bir yükselmenin olduğu dikkati çekmektedir. Aldosteron değişimlerinin gruplar arası karşılaştırmasında ise herhangi bir anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. Aldosteron seviyesinin her iki uygulamadaki cerrahi dış çekimleri sırasında da bazal değerlere göre anlamlı düşüş göstermesi, her iki uygulamada da sedasyonun stres yanıtı baskılamış olduğu şeklinde yorumlanabilir. Deney uygulamasında, remifentanil infüzyonu ve PCA ile uygulanan remifentanil dozları sonucunda sedasyonun devam ettiği ve bu nedenle aldosteron düzeyinin kontrol uygulamasında olduğu gibi tekrar anlamlı yükselme eğilimine girmediği görülmektedir. Her ne kadar iki uygulama arasında aldosteron değişimlerinde anlamlı fark bulunamamışsa da çekim dakikasındaki aldosteron değişimleri göz önüne alındığında remifentanil uygulamasının daha etkin sedasyon ve ağrı kontrolü yapmış olduğu sonucuna varılabilir. Aldosteron değişimlerinden elde edilen bu bulgular, Ramsey sedasyon skalası, kooperasyon skalası, görsel memnuniyet skalası, görsel ağrı skalası gibi subjektif değerlendirme sonuçlarını destekler niteliktedir. Ancak belirtilen subjektif bulgularla iki uygulama arasında klinik açıdan saptanan anlamlı farkın aldosteron seviyelerine tam olarak yansımadağı açıktır.

Renin seviyesindeki değişikliklere bakıldığında, her iki uygulamada da renin seviyesinin fizyolojik sınırlar içerisinde seyretmiş olduğu görülmektedir. Her iki

uygulamada da diş çekim dakikasında, bazal değerlere göre anlamlı bir artış olduğunu ve işlemden sonra renin seviyesinin işlem sırasındaki değerlere göre tekrar anlamlı ölçüde azaldığını görmekteyiz. Ancak işlemden sonra elde edilen renin düzeyi her ne kadar düşme eğiliminde ise de bazal değerlere göre anlamlı olarak yüksek kalmıştır.

Fiselier et al⁹⁷, yapmış oldukları çalışmada renin değerlerindeki artışları stres ve ağrıya yanıt olarak yorumlamışlardır. Araştırmamızda kaydedilen renin seviyesindeki değişiklikler, elde etmiş olduğumuz subjektif klinik bulgular ve aldosteron ile ACTH değişimleri ile çelişir niteliktedir. Tüm diğer bulgular remifentanilin sedasyon ve ağrı kontrolüne pozitif katkılar yaptığını desteklerken, renin değişiklikleri deney grubunda daha fazla stres-ağrı yanıtının olduğunu gösterir niteliktedir. Ancak, renin düzeyindeki bu artış, çalışma esnasında hastalarda meydana gelmiş olan hipotansiyona tepki olarak olmuş olabilir⁶⁹. Zira çalışmamızda hem deney hem de kontrol grubunda kan basıncında anlamlı azalma meydana gelmiştir. Perfüzyon ve kan basıncında azalma, prostoglandin artışı, ACTH salınımının artışı ve beta adrenerjik stimülasyon plazma renin aktivitesinde artışa neden olmaktadır⁶⁹. Çalışmamızda ACTH artışı olmadığından plazma renin aktivitesindeki (PRA) artışa neden olmayacağı düşüncesindeyiz. İşlem sırasındaki kalp atım hızı değerleri beta adrenerjik stimülasyon olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla PRA'ndeki artış beta adrenerjik stimülasyon ile ilişkilendirilemez. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki azalma ve prostoglandin II artışı PRA'nde artışa neden olmuş olabilir.

Renin seviyesindeki değişiklikler gruplar arasında incelendiğinde deney uygulamasında diş çekim dakikası renin seviyesinin kontrol uygulamasına göre daha fazla arttığı, işlemden sonra da çekim dakikasındaki değerlere göre daha fazla düştüğü ve bu değişikliklerin anlamlı olduğu görülmektedir. Bu karşılaştırma da renin seviyesindeki değişimlerin remifentanilin sedasyona ve ağrı kontrolüne herhangi bir olumlu katkısını destekler nitelikte olmadığını göstermektedir ve diğer subjektif bulgularımızla çelişmektedir. Plazma renin aktivitesi değerlerinin hastanın konumlanması, işlem sırasındaki minimal farklılıklar, diyet, açlık vb. pek çok parametreden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Klinik bulgular ile saptanan sedasyon düzeyi ve ağrı kontrolünün plazma renin seviyelerine efektif olarak yansımadağı, dolayısıyla ağrı-stres yanıtının değerlendirilmesinde uygun bir parametre olmayabileceği düşünülebilir.

Stres ve ağrıya verilen yanıtın değerlendirilmesinde ACTH değişimleri daha önce yapılan pek çok araştırmada dikkate alınmıştır^{93-96,98,99}. Ancak bu çalışmaların hiçbiri oral ve maksillofasial cerrahi uygulamaları sırasındaki hormon değişimleri ile ilişkili değildir. Ağız, diş ve çene cerrahisi alanında bu konuyla ilgili herhangi bir araştırma yayımlanmamıştır.

Ön hipofizden salgılanan, renin ve aldosterondan farklı olarak hedef organ yanıtından daha önce plazma konsantrasyonundaki değişimleri beklenen ACTH, her iki uygulamada fizyolojik sınırlar içerisinde seyretmiştir. Her iki uygulamada da dış çekim dakikasında ACTH düzeyinde, bazal değere oranla anlamlı düşüş görülmüştür. Ancak bu düşüş deney grubunda daha fazladır; ayrıca deney uygulamasında bu düşüş postoperatif dönemde sürerken kontrol uygulamasında çekim dakikası değerine göre anlamlı bir düşüş olmadığı görülmektedir. Her iki uygulamada da postoperatif ACTH değerleri bazal değerlere göre anlamlı ölçüde düşmüştür.

Gruplar arası karşılaştırmalarda ise iki uygulama arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır. ACTH çekim dakikası değerleri ile bazal değerler arasındaki mutlak değişimler deney uygulamalarında stres yanıtın daha fazla baskılanmış olduğunu gösterse de iki uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Ağrı-stres hormonal yanıtının, hipofiz ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile hedef organlardan diğer hormonların salınımı sonucunda oluştuğu bilinmektedir⁸⁹. Fiziksel ve psikolojik stresler (ağrı, kanama, hipoglisemi, eter anestezisi, immobilizasyon, zorlu egzersizler, gürültü, korku) ACTH seviyesinde artışa neden olmaktadır⁶⁹.

ACTH hipofiz ön lobundan salgılanan primer bir hormondur. Renin böbreklerin özelleşmiş hücrelerinden ve aldosteron ise adrenal korteksten salınan sekonder hormonlardır. Dolayısıyla ACTH'nın dolaşımdaki değişimi daha çabuk görülürken, renin ve aldosteronun dolaşımdaki değişimleri hedef organların cevabına bağlı olarak daha geç görülebilmektedir. Yanıt mekanizmasının yavaş işlemesi veya hedef organın yetersiz yada aşırı yanıtı alınan kan örneklerindeki hormon düzeylerini etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar, stres yanıtı sırasında ACTH artışının en önemli sebebinin kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) olduğunu göstermiştir. Bu da stres yanıtın merkez uyarıyla gelmesiyle aldosteron ve reninde olduğu gibi değişken fizyolojik sebeplerden etkilenme olasılığının az olduğunu göstermektedir⁶⁹. Aldosteron

için kuvvetli bir salgılatıcı olan ACTH'nin azalmasının aldosteron düzeylerine de etki etmiş olabileceği ve aldosteron salınımını azaltmış olabileceği unutulmamalıdır. Sodyum ve potasyum gibi vücutta sürekli aktif değişime sahip iki iyonun dengelenmesinde görev alan aldosteronun değişimlerinin yorumlanması oldukça karmaşık olabilmektedir.

Renin ve aldosteron değişimlerinin stres-ağrı yanıtı olarak incelenmesi karmaşık ve tutarsız yanıtlar elde edilmesine yol açabilmektedir. Araştırmamızda renin-stres ilişkisi yönünde elde edilen bulgular bu görüşü desteklemektedir. Nitekim dolaşımdaki renin değişimleri gerek klinik gerekse aldosteron ve ACTH bulgularına ters düşecek sonuçlar vermiştir. Aldosteron değişimleri klinik bulgularımızı kısmen desteklemekte, ACTH değişimleri ise tamamen paralellik göstermektedir. ACTH'nin stres-ağrıya yanıt olarak direkt hipofizden salınan bir hormon olması özellikle çekim dakikasında alınan kan örneklerinde daha gerçekçi sonuçların görülmesini sağlamıştır. Renin ve aldosteron değişimlerinin büyük bir olasılıkla çekim dakikasını takip eden diğer dakikalarda kan düzeylerine yansımış olabileceği, ancak araştırmamızda alınan kan örneğinin çekimi takip eden ilk dakikada alınmış olması bu iki hormondaki değişimlerin tam olarak saptanamamış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları midazolam ve remifentanilin birlikte kullanılmasının sıklıkla uygulanan gömülü üçüncü molar çekimlerinde intraoral lokal anestezi enjeksiyonu ve işlem sırasında oluşan ağrıyı elimine edebileceği ve etkili bir sedasyon sağlayarak hastaların daha konforlu bir operasyon süreci geçirebileceklerini göstermiştir.

6. SONUÇLAR

* Lokal anestezi ile gerçekleştirilecek gömülü üçüncü molar cerrahisinde gerek lokal anestetik madde enjeksiyonu ve gerekse dişin hareketlendirilmesi sırasında ağrı meydana gelmektedir.

* Deney uygulamalarında hastaların hiçbiri lokal anestezi enjeksiyonu sırasında ağrı reaksiyonu vermezken (% 0), kontrol uygulamalarında 11 hastanın ağrı reaksiyonu göstermiş olması (% 55) midazolam sedasyonuna remifentanil ilave edilmesinin lokal anestezi enjeksiyon ağrısını elimine edebildiğini göstermiştir.

* Hastaların deney uygulamaları sırasında kontrol uygulamalarına oranla PCA cihazına anlamlı ölçüde daha az boş komut vermiş olmaları remifentanilin etkin ölçüde işlem sırasındaki ağrıyı azalttığı görüşünü desteklemektedir.

* Sedasyon skalası ölçümleri incelendiğinde, deney uygulamalarında kontrol uygulamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha derin sedasyon elde edildiği belirlenmiştir.

* Kalp atım hızı incelendiğinde her iki uygulamada da işlem sırasındaki ortalama kalp atım sayılarında önemli değişiklik gözle çarpmazken kontrol grubunda diş çekim dakikasında kalp atımında istatistiksel olarak anlamlı artış meydana gelirken aynı artışın deney uygulamasında oluşmamış olması, remifentanilin dişin hareketlendirilmesi sırasında oluşan ağrı ve bası hissini elimine ederek sempatik aktivasyon oluşmasını önlediğini göstermektedir.

* İşlem sırasındaki ortalama kalp atım sayıları deney ve kontrol uygulamaları arasında karşılaştırıldığında deney uygulamalarında kontrol uygulamalarına göre kalp atım sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Dolayısıyla midazolam sedasyonuna remifentanil ilave edilmesi hastalarda daha etkili sedasyon meydana getirmiştir.

* Kan basıncı ölçümleri incelendiğinde, her iki uygulamada da işlem sırasında preoperatif değerlere göre sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı düşüş meydana geldiği görülmüştür.

* Solunum sayıları incelendiğinde her iki uygulamada da işlem sırasındaki ortalama solunum sayısında preoperatif değerlere göre anlamlı ölçüde azalma olduğu görülmüştür.

* Oksijen saturasyon değerlerine bakıldığında deney uygulamasında işlem sırasında anlamlı azalma görülürken kontrol uygulamasında düşüş gözlenmemiştir. Remifentanilin istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak normal sınırların içerisinde kabul edilen solunum depresyonuna yol açtığı saptanmıştır.

* Kooperasyon skalası, görsel ağrı skalası, görsel memnuniyet skalası skorları ile hasta tercihleri incelendiğinde deney uygulamasının kontrol uygulamasına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde üstün bulunduğu gözlenmiştir.

* Amnezi değerlendirilmesinde deney uygulamalarında lokal anestezi enjeksiyonunun anlamlı ölçüde daha az hatırlandığı, bunu takip eden sürede amnezi açısından iki uygulama arasında herhangi bir fark olmadığı görülmüştür.

* Aldosteron düzeyleri incelendiğinde çekim dakikasında her iki uygulamada da aldosteron seviyesinin preoperatif bazal değere göre anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Postoperatif dönemde deney uygulamalarında bu düşük seviye korunurken kontrol uygulamalarında ilk bazal değere oldukça yaklaşmış olduğu görülmüş, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

* Plazma renin aktiviteleri incelendiğinde, işlem sırasında renin aktivitesinde artış olduğu görülmüştür. Bu artışın deney uygulamasında kontrol uygulamasına göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır.

* ACTH düzeyleri incelendiğinde, işlem sırasında bu hormon seviyesinde preoperatif bazal değere göre anlamlı düşüş olduğu ancak deney ve kontrol uygulamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

*Gömülü 3. molar cerrahi çekimlerinde intravenöz midazolam sedasyonuna ilave olarak remifentanil kullanılması lokal anestezi enjeksiyonu ve dişin hareketlendirilmesi sırasında oluşan ağrıyı elimine ederek hastalar için daha konforlu bir operasyon süreci sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Peterson LJ.** Principles of management of impacted teeth. In: Peterson LJ, Ellis III E, Hupp JR, Tucker MR, editors. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. 3rd edition, St.Louis: Mosby-Year Book, Inc, 1998: 215-48.
2. **Weaver J.** Management of pain and anxiety. In: Peterson LJ, Indresano AT, Marciani RD, Roser SM, editors. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 125-136.
3. **DeForest A.** The policies of the American Dental Association in the past and its plans for the future. *Anest Prog*, 1986; 33: 206-212.
4. **Runes J, Ström C.** Midazolam IV conscious sedation in oral surgery – a retrospective study of 372 cases. *Swed Dent J*, 1996; 20: 29-33.
5. **Mills MP.** Periodontal implications: anxiety. *Ann Periodontol*, 1996; 1(1): 358-389.
6. **Friedman N.** Iatrosedation: The treatment of fear in the dental patient. *J Dent Educ*, 1983; 47: 91-95.
7. **Friedman N, Cecchini JJ, Wexler M, Pitts WC.** A dentist oriented fear reduction technique: the iatrosedative process. *Compendium Continuing Educ Dent*, 1989; 10: 113-118.
8. **Kwon PH, Laskin DM.** *Clinician's manuel of oral &maxillofacial surgery*. Second edition, Illinois: Quintessence Publishing Co, 1997; 251-270.
9. **Malamed SF.** *Sedation – a guide to patient management*. Third edition, St.Louis: Mosby-Year book, 1995.
10. **Loeffler PM.** Oral benzodiazepines and conscious sedation: A review. *J Oral Maxillofac Surg*, 1992; 50: 989-997.
11. **Giovannitti JA, Trapp LD.** Adult sedation: oral, rectal, IM, IV. *Anesth Prog*, 1991; 38: 154-171.
12. **Hardeman JH, Sabol SR, Goldwasser MS.** Incidence of hypoxemia in postanesthetic recovery room in patients having undergone intravenous sedation for outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 1990; 48: 942-944.
13. **Krippachné JA, Montgomery MT.** Morbity and mortality from pharmacosedation and general anesthesia in the dental office. *J Oral Maxillofac Surg*, 1992; 50: 691-698.
14. **Rosenberg MB, Campbell RL.** Guidelines for intraoperative monitoring of dental patients undergoing conscious sedation , deep sedation, and general anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991; 71: 2-8.
15. **Ljungman G, Kreuger A, Andryeasson S, Gordh T, Syorensen S.** Midazolam nasal sprej reduces procedural anxiety in children. *Pediatrics*, 2000; 105: 73-78.

16. **Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhert J.** Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology*, 1991; 74(2): 233-236.
17. **Bergman SA, Wynn RL, Roth-Schechter BF, Requa-Clark B, Holroyd SV.** The benzodiazepines, sedative-hypnotics, and central muscle relaxants. In: Holroyd SV, Wynn RL, Requa-Clark B, editors. *Clinical pharmacology in dental practice*. Fourth edition, St Louis: Mosby, 1988: 81-103.
18. **Fraser AD, Bryan W, Isner AF.** Urinary screening for midazolam and its major metabolites with the Abbott ADx and TDx analysers and the EMIT d.a.u. benzodiazepine assay with confirmation by GC/MS. *J Anal Toxicol*, 1991; 15(1): 8-15.
19. **Wandel C, Böcker R, Böhler H, Browne A, Rügheimer E, Martin E.** Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *British Journal of Anaesthesia*, 1994; 73: 658-661.
20. **Bauer TM, Ritz R, Habertshur C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE.** Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*, 1995; 346(8968): 145-147.
21. **Nadin G, Coulthard P.** Memory and midazolam conscious sedation. *British Dental Journal*, 1997; 183(11/12): 399-407.
22. **Ghoneim MM, Mewaldt SP.** Benzodiazepines and human memory: A Review. *Anesthesiology*, 1990; 72: 926-938.
23. **Zacharias M, Hunter KM, Luyk NH.** Patient controlled sedation using midazolam. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1994; 32: 168-173.
24. **Polster MR, Gray PA, O'Sullivan G, McCarthy RA, Park GR.** Comparison of the sedative and amnesic effects of midazolam and propofol. *Br J Anaesthesia*, 1993; 70: 612-616.
25. **Forster A, Gardaz JP, Suter PM.** Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, 1980; 53: 494-497.
26. **Rodrigo MRC, Fung SC.** Comparison of two techniques of patient controlled sedation with midazolam. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1999; 37: 472-476.
27. **Nileshkumar P, Smith CE, Pinchak AC, Sidhu T, Morscher A, Podugu RR, Hagen JF.** Desflurane is not associated with faster operating room exit times in outpatients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1996; 8: 130-135.
28. **Jensen AG, Møller JT, Lybecker H, Hansen PA.** A random trial comparing recovery after midazolam – alfentanil anesthesia with and without reversal with flumazenil, and standardized neurolept anesthesia for major gynecologic surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1995; 7: 63-70.
29. **Avramov MN, Smith MB, White PF.** Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anesthesia care. *Anesthesiology*, 1996; 85: 1283-1289.
30. **Platten HP, Schweiser E, Dilger K, Mikus G, Klotz U.** Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1998; 63(5): 552-560.

31. **Parworth LP, Frost DE, Zuniga JR, Bennett T.** Propofol and fentanyl compared with midazolam and fentanyl during third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998; 56: 447-453.
32. **Shafer A.** Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med*, 1998; 25(5): 947-956.
33. **Stanley TH.** Opiate anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 1987; 15 : 18-22.
34. **Jaffe JH, Martin WR.** Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. Eighth edition, New York: Pergamon press, 1990.
35. **MacPherson RD.** The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology & Therapeutics*, 2000; 88: 163-185.
36. **Swift JQ.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids:safety and usage concerns in the differential treatment of postoperative orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg*, 2000; 58(10 supp2): 8-11.
37. **Edgin WA, Ford ML, Mansfield MJ.** Alfentanil for general anesthesia in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg*, 1989; 47(10): 1039-1044.
38. **Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B, Knape JA, Noronha D, Upadhyaya BK.** A randomised blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg*, 1997; 85: 1014-1019.
39. **Litman RS.** Conscious Sedation with remifentanil during painful medical procedures. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2000; 19(6): 468-471.
40. **Smith I, Avramov MN, White PF.** A Comparison of propofol and remifentanil during monitored anesthesia care. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1997; 9:148-154.
41. **Mingus ML, Monk TG, Gold MI, Jenkins W, Roland C, Remifentanil3010 study group.** Remifentanil versus propofol as adjuncts to regional anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1998; 10: 46-53.
42. **Natalini G, Fassini P, Scramondi V, Amicucci G, Toninelli C, Cavaliere S, Candiani A.** Remifentanil vs fentanyl during interventional rigid bronchoscopy under general anesthesia and spontaneous assisted ventilation. *European Journal of Anesthesiology*, 1999; 16: 605-609.
43. **Holas A, Krafft P, Marcovic M, Quehenberger F.** Remifentanil, propofol or both for conscious sedation during eye surgery under regional anaesthesia. *European Journal of Anesthesiology*, 1999; 16: 741-748.
44. **Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, Fazi L, Mulroy JJ, Woelfel SK, Hannallah RS, Lynn AM, Kurth CD, Moro M, Henson LG, Goodman DK, Decker MD.** A randomised double blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg*, 2000; 90: 863-871.
45. **Reusche Md, Egan TD.** Remifentanil for conscious sedation and analgesia during awake fiberoptic tracheal intubation: a case report with pharmacokinetic simulations. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1999; 11(1): 64-68.
46. **Gesztesi Z, Mootz BL, White PF.** The use of a remifentanil infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg*, 1999; 89: 1282-1287.

47. Greilich PE, Virella CD, Rich JM, Kurada M, Roberts K, Warren JF, Harford WV. Remifentanil versus meperidine for monitored anesthesia care: a comparison study in older patients undergoing ambulatory colonoscopy. *Anesth Analg*, 2001; 92: 80-84.
48. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short acting μ -opioid. *Anesth Analg*, 1996, 83: 646-651.
49. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (GI7084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 893-903.
50. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1993; 79:881-892.
51. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesthesia Analgesia*, 1993; 77:1031-1040.
52. Reitan JA, Stengert KB, Wyomore ML, Martucci RW. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesthesia Analgesia*, 1978; 57: 31-36.
53. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesthesia Analgesia*, 1999; 89: 7-14.
54. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Şavin PD, Kirscher J, Roland CL, Jamerson BD. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesthesia Analgesia*, 1996; 83: 348-353.
55. Erdine S. *Ağrı*. İstanbul: Nobel basımevi, 2000.
56. Pinsker MC, Carroll NV. Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanil in a pediatric population. *Anesth Analg*, 1999; 89: 71-74.
57. Sandler NA, Sparks BS. The use of bispectral analysis in patients undergoing intravenous sedation for third molar extractions. *J Oral Maxillofac Surg*, 2000; 58: 364-368.
58. Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D. *Local Anesthesia of the oral cavity*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 24
59. Walton JG, Thompson JW, Seymour RA. *Textbook of dental pharmacology and therapeutics*. Oxford: Oxford university press, 1994: 66-71, 222-231.
60. Esen E, Tasar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999; 57(10): 1201-1206, discussion 1206-1208.
61. Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi-PCA*. 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, 1998.
62. Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushnie JM, Mather LE. Variables of patient-controlled analgesia 2. concurrent infusion. *Anaesthesia*, 1989; 44: 11-13.

63. **Sidebotham D, Dijkhuizen MRJ, Schug SA.** The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1997; 14(4): 202-209.
64. **Chumbley GM, Hall GM, Salmon P.** Why do patients feel positive about patient-controlled analgesia? *Anaesthesia*, 1999; 54(4): 386-389.
65. **Pettersson PH, Lindskog EA, Öwall A.** Patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000; 44: 43-47.
66. **Black PH, Garbutt LD.** Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002; 52: 1-23.
67. **Yang EV, Glaser R.** Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *International Immunopharmacology*, 2002; 2: 315-324.
68. **Kanter ED, Wilkinson CW, Radant AD, Petrie EC, Dobie DJ, McFall ME, Peskind ER, Raskind MA.** Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 2001; 50: 238-245.
69. **DeGroot LJ.** *Endocrinology*. Second Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 355-367, 1668-1684
70. **Cawson RA, Spector RG, Skelly AM.** *Basic pharmacology and clinical drug use in dentistry*. Singapore: Churchill Livingstone, 1995: 72, 195-209.
71. **Tokgöz M, Yiğitbaşı MR.** *Dişhekimiği ve sistemik hastalıklar*. İstanbul: Nobel, 1994: 154-163
72. **Medlineplus medical encyclopedia/ renin** erişim: [http:// www.nlm.nih.gov/ medlineplus/ency/article/ 003698.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003698.htm)
73. **Salmon FF, Mets B, James MF, Murray AD.** Intravenous sedation for ocular surgery under local anaesthesia. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(10): 598-601.
74. **Ganzberg S, Pape RA, Beck FM.** Remifentanil for use during conscious sedation in outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 60: 244-250.
75. **Roehm KD, Piper SN, Maleck WH, Boldt J.** Prevention of propofol-induced injection pain by remifentanil: a placebo-controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia*, 2003; 58(2): 165-170.
76. **Alper I, Erhan E, Ugur G, Ozyar B.** Remifentanil versus alfentanil in total intravenous anaesthesia for day case surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2003; 20(1): 61-64.
77. **Lauwers M, Camu F, Breivik H, Hagelberg A, Rosen M, Sneyd R, Horn A, Noronha D, Shaikh S.** The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anaesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 134-140.
78. **Bennett J.** Remifentanil for use during conscious sedation in outpatient oral surgery-Discussion *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 60: 250-251.
79. **Gold MI, Watkins WD, Sung Y, Yarmush J, Chung F, Uy NT, Maurer W, Clarke MY, Jamerson BD.** Remifentanil versus remifentanil/midazolam for ambulatory surgery during monitored anaesthesia care. *Anesthesiology* 1997, 87: 51-57.

80. **Lokken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K.** Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8 (3-4): 209-216.
81. **Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding S.** The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(2):179-187.
82. **Chapman PJ.** Postoperative pain control for outpatient oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 319-324.
83. **Gustafsson I, Nyström E, Quiding H.** Effect of preoperative paracetamol on pain after oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 63-65.
84. **Bell GW, Kelly PJ.** A study of anxiety, and midazolam-induced amnesia in patients having lower third molar teeth extracted. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38(6): 596-602.
85. **Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, Maass AB, Upadhyaya B, Moecke H-P, Haigh C, Schüttler J.** Postoperative pain control following remifentanyl-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000; 55: 315-322.
86. **Sinatra RS, Sevarino FB, Paige D.** Patient-controlled analgesia with sufentanil: a comparison of two different methods of administration. *J Clin Anesth* 1996; 8: 123-129.
87. **Conner JT, Katz RL, Pagano RR, Graham CW.** RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57: 1-5.
88. **Malamed SF, Nikchevich D Jr, Block J.** Anterograde amnesia as a possible postoperative complication of midazolam as an agent for intravenous conscious sedation. *Anesth Prog* 1988; 35(4): 160-162.
89. **Desborough JP.** The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-117.
90. **Skosnik PD, Chatterton Jr RT, Swisher T, Park S.** Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. *International Journal of Psychophysiology* 2000; 36:59-68.
91. **Lupien S, King S, Meaney MJ, McEwen BS.** Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 976-980.
92. **Aonu H, Takeda A, Tarver SD, Goto H.** Stress responses in three different anesthetic techniques for carbon dioxide laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anaesth* 1998; 10: 546-550.
93. **Marana E, Scambia G, Maussier ML, Parpaglion R, Ferrandina G, Meo F, Sciarra M, Marana R.** Neuroendocrine stress response in patients undergoing benign ovarian cyst surgery by laparoscopy, minilaparotomy, and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(2): 159-165.
94. **Pertovaara A, Huopaniemi T, Virtanen A, Johansson G.** The influence of exercise on dental pain thresholds and the release of stress hormones. *Physiol Behav* 1984; 33(6): 923-926.
95. **Wiedemann B, Leibe S, Katzel R, Grube U, Landgraf R, Bierwolf B.** The effect of combination epidural anesthesia techniques in upper abdominal surgery on the stress reaction, pain control and respiratory mechanics. *Anaesthesist* 1991; 40(11): 608-613.

96. **Friedrich M, Rixecker D, Friedrich G.** Evaluation of stress-related hormones after surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26(2): 71-75.
97. **Fiselier T, Monnens L, Moerman E, Van Munster P, Jansen M, Peer P.** Influence of the stress of venepuncture on basal levels of plasma renin activity in infants and children. *Int J Pediatr Nephrol* 1983; 4(3): 181-185.
98. **Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotte P.** Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci* 2000; 45(9): 1703-1713.
99. **Seitz W.** Stress and the endocrine system. A contribution to the value of endocrine parameters in anesthesia and surgery. *Anaesthesiol Reanim* 1991; 16(3): 147-158.



EK-1

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ A.D.
TEZ ÇALIŞMA FORMU**

Adı Soyadı	:	
Doğum yeri ve tarihi	:	
Telefon	:	(iş)
	:	(ev)
Adres	:	
Cinsiyeti	:	
Öğrenim durumu	:	
Kilosu	:	

SİSTEMİK DURUMU

Genel sağlık yönünden bilinen rahatsızlığı :
Kullanmakta olduğu ilaçlar :
Alerji sorunu :
Kanama sorunu :

KLİNİK VE RADYOLOJİK MUAYENE BULGULARI

Yapılacak cerrahi işlem :
Dişin Pell ve Gregory'e göre sınıflandırması :
Retansiyonu :
Preoperatif enfeksiyon :
Kullanılan radyografik teknik :
Oral hijyen :

İŞLEM KAYITLARI

Damar yolu açılma zamanı ve kullanılan ven :
Kullanılan sedatif ajan adı ve miktarı :
Bolus doz, infüzyon, total doz remifentanil :
Sedasyon başlama saati :
Operasyona başlama saati :
Kullanılan lokal anestezi madde adı, miktarı :
Anestezi tekniği :
Operasyonun bitiş saati :

Özel notlar

Lokal anesteziye reaksiyon

:
: var yok

• Ramsey sedasyon skalası

Sinirli, ajite ve/veya huzursuz	1
Koopere, oryante ve sakin	2
Sadece emirlere uyuyor	3
Uyuyor, glabellaya vurma veya yüksek sesle komuta hemen yanıt veriyor	4
Uyuyor, glabellaya vurma veya ağrılı uyarana yavaş yanıt	5
Ağrılı uyaranlara yanıt yok	6

• İşlem bitiminden 5 dakika sonra

-enjeksiyonu hatırlıyor mu? E H
-enjeksiyon sayısını hatırlıyor mu? E H
-enjeksiyon yerini hatırlıyor mu? E H

• İşlem bitiminden 5 dakika sonra

-size herhangi bir cisim gösterildi mi? E H doğru yanlış
-kaç tane gösterildi? Hemen gösterilen doğru yanlış
15' gösterilen doğru yanlış
30' gösterilen doğru yanlış

• Vital bulgular

	preop	1 dak	5 dak	10 dak	15 dak	20 dak	25 dak	30 dak	35 dak	40 dak
nabız										
art. sistolik tansiyon										
art. diastolik tansiyon										
solunum sayısı										
SpO ₂										
Bulantı - kusma										
Postoperatif	Nabız	Sist.ta	Diast.ta	solunum	Spo2	Bulantı				

Çekim dakikasında nabız:

SpO₂:

İşlem sırasında minimum SpO₂ :

arteriyel sistolik kan basıncı:

arteriyel diastolik kan basıncı:

- İkinci ameliyattan 5 dakika sonra
-Hangi yöntemi tercih ederdiniz? Birinci İkinci

- **Kooperasyon skalası**

Lokal anestezi veya çekim sırasında hastanın hareketleri işlemi güçleştirdi mi veya işlemi erteletti mi?

- _____ rahatsız edici hareket yok (0)
- _____ minör hareket, baş pozisyonu rahat (1)
- _____ minör hareket, baş konumu bozuluyor, birkaç defa düzeltme gerek (2)
- _____ işlemi engelleyecek kadar hareketlenme var (3)

İşlem sırasında hasta huzursuzluk dile getirdi mi?

- _____ hiç (0)
- _____ çok az konuşma, ama ağrı veya huzursuzluk yok(1)
- _____ ağrı veya huzursuzluk dile getirdi (2)
- _____ işlem sırasında sık sık şikayet dile getirdi(3)

Hasta işlem sırasında hareketleriyle huzursuzluk işaretleri gösterdi mi?

- _____ hiç (0)
 - _____ hafif huzursuzluk, ara sıra yüz buruşturma (1)
 - _____ ileri huzursuzluk, el-ayaklarda gerilme, gözyaşı (2)
 - _____ işlem sırasında belirgin huzursuzluk (3)
- tüm değerleri topla – kooperasyon skalası _____

Görsel memnuniyet skalası (VAS)

çok kötü 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 mükemmel

Görsel ağrı skalası (VAS)

Ağrı yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 çok ağrılı

- **Modifiye Steward Derlenme Skalası**

A = Bilinç Düzeyi

- Bilinçsiz 0
- Kulağının sıkılmasına cevap veriyor 1
- Sesli uyarıya gözünü açıyor 2
- Hafif uykulu, gözler ara sıra açılıyor 3
- Tam uyanık, gözler açık, sohbet + 4



**T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU**

**Büro :
Sayı :
Konu :**

ADANA

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
21	05.12.2001

KARAR NO 2- Ç.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında Prof. Dr. Önder Kıvanç yönetiminde Araş.Gör. Dr. Yakup Üstün tarafından doktora tez çalışması olarak yürütülmesi öngörülen "Alt yunus yaş cerrahisinde IV Midezolam solüsyonu ile hasta kontrollü analjezi" yöntemiyle Remifentanil uygulamasının güvenilirlik ve klinik etkinlik yönünden değerlendirilmesi" başlıklı proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi, toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN

Prof. Dr. İltis UZEL

ÜYELER

Prof. Dr. İrfan TUNCER

Prof. Dr. Mehmet SATAR

Prof. Dr. Nurten DİKMEN

Doç. Dr. Ömer ALABAZ

Doç. Dr. Abdullah TULI

Doç. Dr. Cemil GÖÇMEN

Yar. Doç. Dr. Murat SERT

Toplantıya katılmadı

Toplantıya katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu

BALCALI 01330 ADANA

Telefon 322.3386060/3465 , Faks 322.3386572

ÖZGEÇMİŞ

01/09/1973'de Tarsus'ta doğdu. İlköğrenimini 1984'de Tarsus Atatürk İlkokulu'nda, ortaöğrenimini 1991'de Tarsus Amerikan Lisesi'nde tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 1996 yılında mezun olarak 1998 yılına kadar Ankara Etimesgut 600 Yataklı Hava Hastanesi Oran Dispanseri'nde askerlik hizmetini tamamladı. 1998 yılı Mart ayında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı.

2000 yılında İsrail'de "The Hebrew University-School of Dental Medicine, Dept. Oral and Maxillofacial Surgery"de ve 2003 yılında Macaristan'da "Simmelweis University – Faculty of Dentistry, Dept. Oral and Maxillofacial Surgery"de çalışmalarda bulundu.

Evli ve bir çocuk babasıdır.

RESMİ MANTASİYON MERKEZİ