บทที่ 2

วิธีการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก (experimental clinical trial) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการสงบประสาทของยาไมดาโซแลมเจลชนิดเตรียมใช้ทันทีบริหารใต้ลิ้นในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดฟันคุด ฟันฝัง ฟันเกินและ ควักถุงน้ำขนาดเล็กในขากรรไกรเปรียบเทียบกับการสงบประสาทด้วยยาไมดาโซแลมรับประทานที่ขนาดยามากกว่าครึ่งหนึ่ง โดยประเมินจากระยะเวลาในการออกฤทธิ์สงบประสาท ระดับการสงบประสาทและปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่ระยะเวลาต่างๆหลังได้รับยา ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลศาสตร์ การเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพในระหว่างการผ่าตัด ได้แก่ ความดันโลหิต ชีพจร อัตราการหายใจ ค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือด ระยะเวลาในการฟื้นจากฤทธิ์ยา ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างทำการผ่าตัด รวมถึงความพึงพอใจของผู้ป่วยในการใช้ยาไมดาโซแลมเจลอมใต้ลิ้นในการสงบประสาท

2. ขนาดตัวอย่างในงานวิจัย

จากการศึกษาการใช้ไมดาโซแลมชนิดเม็ด ขนาด 15 มิลลิกรัม ให้อมใต้ลิ้นเปรียบเทียบกับการรับประทานยา ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง 3 คน (Fujii J, 1988:206-209)

ค่าเฉลี่ยไมดาโซแลมในพลาสมาของการบริหารยาใต้ลิ้น = 63 ±11.68 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ค่าเฉลี่ยไมดาโซแลมในพลาสมาของการรับประทานยา = 37.67±27.51 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

จากข้อมูลนำมาหาขนาดตัวอย่างที่ความเชื่อมั่น 95% โดยคำนวณจากสูตร

$$n = (Z_{(1-\beta)} + Z_{(1-\alpha)})^2 \times (SD_1^2 + SD_2^2) / (X_2 - X_1)^2$$

$$= (1.96+1.285)^2 \times (27.51^2 + 11.68^2) / (63-37.67)^2$$

$$= 15.62$$

$$= 16$$

ดังนั้นการศึกษานี้ใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 16 คน

3. จริยธรรมในการศึกษา (Ethics)

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ผ่านการอนุมัติจาก คณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัย (Research Committee) ประจำคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

4. **วิธีการวิจัย** (Material and Method)

4.1 ขั้นตอนการเตรียมยา

4.1.1 สถานที่ในการศึกษา

ห้องปฏิบัติการ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

4.1.2 ระยะเวลาที่ทำการศึกษา

2 เดือน ตั้งแต่เดือน มีนาคม – เมษายน 2546

4.1.3 เครื่องมือและวัสดุในการเตรียมยา

- ยาไมดาโซแลมซนิดฉีด (Dormicum® 15 มิลลิกรัม/3มิลลิลิตร)
- สารก่อเจลไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลส (hydroxyethylcellulose)
- น้ำต้มสุก ใช้สำหรับเตรียมเจล
- สารแต่งกลิ่นสตอเบอรี่
- หลอดฉีดยาชนิดใช้แล้วทิ้ง (disposable syringe) ขนาด 5 และ 10 มิลลิลิตร
- อลูมิเนียมฟอยล์
- เครื่องโฮโมจิไนเซอร์ (homogenizer)
- เครื่องชั่งละเอียดทศนิยม 4 ตำแหน่ง

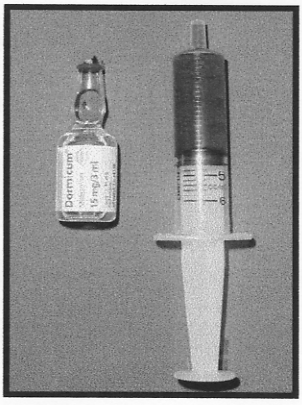
4.1.4 การเตรียมเจลซนิดเตรียมใช้ทันที (extemporaneous gel)

เตรียมสารละลายเจล 100 มิลลิลิตร โดยชั่งผงไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลส ด้วยเครื่องชั่งละเอียดทศนิยม 4 ตำแหน่ง ปริมาตร 4 กรัม โปรยลงในน้ำต้มสุกทีละน้อย คนให้ไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลสละลายและกระจายตัวจนทั่ว แล้วปรับปริมาตรด้วยน้ำต้มสุกให้ได้ 100 มิลลิลิตร จากนั้นนำมาทำให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยเครื่องโฮโมจิไนเซอร์ (homogenizer) ที่ความเร็ว 2,000 รอบ/นาที (RPM) เป็นเวลา 5 นาที นำมาวัดค่า pH ได้ pH 5.9 ตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมงก่อนนำมาใช้ เพื่อให้เจลเป็นเนื้อเดียวกัน (เก็บเจลที่เตรียมไว้ในตู้เย็นเพื่อใช้ในผู้ป่วย 3 รายใน 1 สัปดาห์และเตรียมเจลใหม่ทุกสัปดาห์)

4.1.5 การเตรียมไมดาโซแลมเจล (extemporaneous midazolam gel)

บรรจุสารละลาย 4% ไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลสเจลลงในหลอดฉีดยาชนิดใช้แล้วทิ้ง (disposable syringe) ขนาด 5 มิลลิลิตร ดูดยาไมดาโซแลมซนิดฉีด (Dormicum® injection 15มิลลิกรัม/3 มิลลิลิตร) ที่ขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม คำนวณตามน้ำหนักผู้ป่วย ปริมาณยาไมดาโซแลมสูงสุดที่ผู้ป่วยจะได้รับไม่เกิน 12.5 มิลลิกรัม จากนั้นนำไมดาโซแลมที่คำนวณได้ตามน้ำหนัก ใส่ลงใน 4% เจลไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลสที่เตรียมไว้ ปริมาตร 3 มิลลิลิตร คนจนเป็นเนื้อ

เดียวกัน จะได้ไมดาโซแลมเจลเข้มข้นตามน้ำหนักผู้ป่วย ทำการกลบกลิ่นยาไมดาโซแลมด้วยสารแต่งกลิ่นกลิ่นสตอเบอรี่ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วจึงบรรจุไมดาโซแลมเจลลงในหลอดฉีดยาชนิดใช้แล้วทิ้ง (disposable syringe) ขนาด 10 มิลลิลิตร (รูปที่ 7)



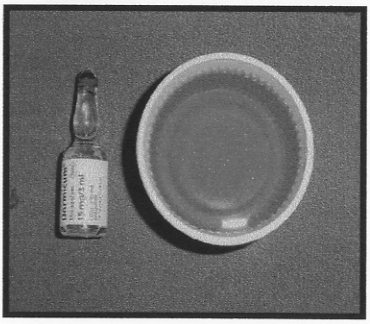
รูปที่ 7 ยาฉีดไมดาโซแลม (Dormicum® injection 15 มิลลิกรัม/3มิลลิลิตร) และ 4%ไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลสเจล

4.1.6 การเตรียมยาน้ำหลอก (placebo)

หยดสารแต่งกลิ่นสตอเบอรี่ ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ลงในน้ำปริมาตร 20 มิลลิลิตร คนให้เข้ากันจะได้น้ำกลิ่นสตอเบอรี่ปริมาตร 21 มิลลิลิตร ใส่ในแก้วพลาสติก

4.1.7 การเตรียมยาน้ำไมดาโซแลม (oral midazolam)

นำยาไมดาโซแลมชนิดฉีด (Dormicum® injection 15 มิลลิกรัม/3 มิลลิลิตร) ขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ขนาดไมดาโซแลมสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับจะไม่เกิน 22.5 มิลลิกรัม ใส่ลงไปน้ำที่ใส่กลิ่นสตอเบอรีปริมาตร 21 มิลลิลิตร คนให้เข้ากัน (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 ยาฉีดไมดาโซแลม (Dormicum®15 มิลลิกรัม/3 มิลลิลิตร) และน้ำแต่งกลิ่นสตรอเบอรี่

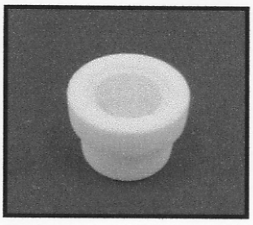
4.2 การทดสอบการละลายของยาไมดาโซแลมจากไฮดรอกซีเอทธิลเซลลูโลสเจล

4.2.1 วัสดุอุปกรณ์

1. ตลับใส่สารขนาด 2x2x2.8 ลูกบาศก์เซนติเมตร
2. แผ่นกรอง (membrane) ขนาด Mwco 6,000-8,000, เส้นผ่าศูนย์กลาง 20.4 มิลลิเมตร
3. น้ำกลั่น (sterile water for injection)
4. เครื่องวัดการละลาย(Dissolution test HANSON Model SR2 USA)
5. เครื่องวัดปริมาณไมดาโซแลม TDx® (Abbott Laboratories USA)

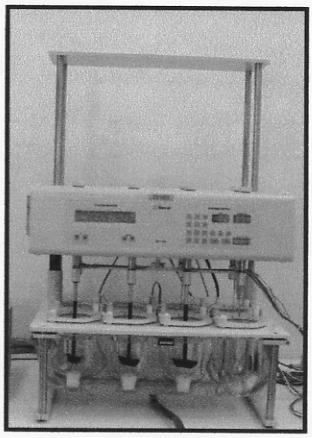
4.2.2 วิธีทดสอบการละลาย (dissolution test)

1. นำตัวอย่างไมดาโซแลมเจลปริมาตร 7.5 มิลลิลิตร มีปริมาณไมดาโซแลม 12.5 มิลลิกรัมใส่ในตลับคลุมด้านบนด้วยแผ่นกรอง จำนวน 3 ตัวอย่าง (รูปที่ 9)



รูปที่ 9 ตลับใส่เจลขนาด 2x2x2.8 ลูกบาศก์เซนติเมตร ด้านบนคลุมด้วยแผ่นกรอง

2. ใส่ตลับที่มีเจลลงในภาชนะที่มีน้ำกลั่นปริมาตร 900 มิลลิลิตร
3. อุ่นน้ำกลั่นให้มีอุณหภูมิ 37±0.5 องศาเซียลเซียส ปรับระดับ paddle ให้อยู่สูงจากตลับใส่เจล ประมาณ 2.5 เซนติเมตร กำหนดให้หมุนที่ความเร็ว 50 รอบต่อนาที (รูปที่ 10)



รูปที่ 10 เครื่องวัดการละลาย (Dissolution test HANSON Model SR2, USA)

4. เก็บตัวอย่างโดยใช้หลอดดูดสารละลายทั้ง 3 ตัวอย่างขึ้นมาครั้งละ 1 มิลลิลิตร แล้วใส่น้ำกลั่นกลับคืนไป 1 มิลลิลิตร ทุกครั้งที่ดูดสารละลายขึ้นมา เก็บตัวอย่างที่เวลา 5,10,15,30 นาที และ1,6,12,24 ชั่วโมง
5. นำตัวอย่างสารละลายที่เวลาต่างๆไปหาปริมาณไมดาโซแลมโดยเครื่อง TDx® (Abbott Laboratories, USA) แสดงผลดัง ภาคผนวก ก

4.3 การเก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิก

4.3.1 สถานที่ในการศึกษา

โรงพยาบาลทันตกรรม คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

- คลินิกศัลยกรรมช่องปาก
- หอผู้ป่วยใน
- ห้องปฏิบัติการกลาง

4.3.2 ระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2546 จำนวน 32 คน

4.3.3 วัสดุอุปกรณ์

1. ยาไมดาโซแลมเจล ยาน้ำไมดาโซแลม เจลหลอก และยาน้ำหลอก ที่เตรียมไว้แล้ว
2. ยาฟลูมาซีนิล (flumazenil) สำหรับแก้ฤทธิ์ยาไมดาโซแลม โดยใช้ฟลูมาซีนิลปริมาตร 5 มิลลิลิตร ขนาด 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยเริ่มจากขนาด 200 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำประมาณ 1 นาที จนสามารถแก้ฤทธิ์ของยาไมดาโซแลมได้ โดยขนาดที่ใช้สูงสุดคือ 1 กรัม
3. ยาที่เตรียมใช้กรณีฉุกเฉินในชุดอุปกรณ์ช่วยชีวิตพื้นฐานมี ดังนี้ ยาต้านฤทธิ์ฮีสทามีน (antihistamine) ได้แก่ ยาอีพิเนฟรีน (epinephrine) ยาไดเฟนไฮดรามีนไฮโดรครอไรด์ (diphenhydraminehydrochloride) และ ยาต้านฤทธิ์คลอริเนอจิก (antichlorinergic) ได้แก่ ยาอะโทรพีน (atropine)
4. ชุดสำหรับเปิดเส้นเลือดดำประกอบด้วยสายยางรัด (tourniquet) ท่อแทงหลอดเลือด (intravenous catheter) เบอร์ 20 สารกันเลือดแข็งตัว (heparin 1:100)
5. กระบอกฉีดยาใช้แล้วทิ้งขนาด 5 มิลลิลิตร
6. หลอดแก้วใส่ตัวอย่างเลือดขนาด 10 มิลลิลิตร
7. หลอดเก็บพลาสมา (cryotube) ในอุณหภูมิ –80 องศาเซียลเซียส ขนาด 1.8 มิลลิลิตร
8. ไปเปตทิป (pipet tip) ขนาด 1 มิลลิลิตร
9. ตู้แช่อุณหภูมิ – 80 องศาเซียลเซียส

10. เครื่องปั่นแยกสารความเร็ว 4,500 รอบ/นาที
11. อุปกรณ์ที่ในการเผ้าระวัง (monitor) ระหว่างการให้ยาสงบประสาทประกอบด้วย
    - เครื่องมือวัดความดันเลือดและชีพจรแบบอัตโนมัติ (Datascope รุ่น Accutorr 4, USA)
    - เครื่องวัดระดับความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดง (Criticare รุ่น 504, USA)
12. อุปกรณ์ช่วยชีวิตขั้นพื้นฐานเตรียมไว้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน
    - ก๊าซออกซิเจนบรรจุในถังที่สามารถต่อกับอุปกรณ์ช่วยหายใจ
    - ท่อช่วยหายใจ (Endotracheal tube)
    - เครื่องตรวจส่องกล่องเสียง (Laryngoscope)
    - อุปกรณ์ช่วยหายใจมีหน้ากากครอบ (Self inflating bag)
    - เครื่องมือเปิดทางเดินหายใจชนิดใส่ทางปากและทางจมูก (oropharyngeal airway / nasopharyngeal airway)

4.3.4 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าในการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. เป็นผู้ป่วยที่มีความวิตกกังวลในการเข้ารับการผ่าตัด ฟันคุด ฟันฝัง ฟันเกิน และ ควักถุงน้ำขนาดเล็กในขากรรไกร ที่มีความยากระดับปานกลาง ภายใต้การใช้ยาชาเฉพาะที่
2. อายุตั้งแต่ 17 – 40 ปี
3. เป็นผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม1(ผู้ป่วยสุขภาพดี ไม่มีความผิดปกติทางสรีระวิทยา สุขภาพจิตดี และโรคที่มารับการผ่าตัดไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบอื่น) ตามการจำแนกของสมาคมวิสัญญีแพทย์อเมริกัน (American Society of Anesthesiologists, ASA)

4.3.5 เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีน
2. มีความผิดปกติทางระบบประสาท ติดสุราหรือยาเสพติด
3. อยู่ในช่วงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีน แอลกอฮอล์ ยานอนหลับ ยาแก้ปวด หรือยารักษาโรคซึมเศร้าภายใน 3 อาทิตย์ ก่อนวันนัดรักษา
5. ผู้ป่วยที่อ้วนมาก

4.3.6 ลักษณะงานที่ทำการผ่าตัด

การผ่าตัดฟันคุดกรามล่างซี่ที่สาม มีความยากระดับปานกลาง โดยมีระดับลึกของฟันคุดอยู่ในขั้นที่สองตำแหน่งบี (class II position B) เป็นอย่างน้อยตามการแบ่งระดับความลึกของฟันคุด และฝังอยู่ในกระดูกโดยมีการเอียงตัวของฟันเข้าหาด้านใกล้กลาง (mesioangular impaction) หรือเอียงตัวในลักษณะนอนในแนวราบ (horizontal impaction) การผ่าตัดมีการกรอ

ตัดกระดูกที่ปกคลุมฟันออก มีการกรอตัดแบ่งฟัน และถ้าเป็นการผ่าตัดฟันฝัง ฟันเกิน และควักถุงน้ำในกระดูกขากรรไกรต้องมีการกรอตัดกระดูกและสามารถทำการผ่าตัดโดยใช้ยาชาเฉพาะที่ควบคุมความเจ็บปวดได้และใช้เวลาในการผ่าตัดไม่ต่ำกว่า 30 นาที

4.3.7 การแบ่งผู้ป่วยเข้ากลุ่ม

ใช้วิธีสุ่มอำพราง 2 ฝ่าย (randomized double blind) ทันตแพทย์ผู้ทำการวิจัยและผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้รับยาวิธีใด จับฉลากผู้ป่วยเข้ากลุ่ม 2 กลุ่ม กลุ่มละ16 ราย ก่อนเริ่มทำการวิจัย วิสัญญีพยาบาลจะเป็นผู้เตรียมยาสงบประสาทแก่ผู้ป่วย โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะได้รับยาไมดาโซแลมเจลอมใต้ลิ้นร่วมกับรับประทานยาน้ำหลอก ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จะได้รับประทานยาน้ำไมดาโซแลมร่วมกับอมเจลหลอก และผู้ทำการผ่าตัดคือทันตแพทย์ผู้ทำการวิจัยเพียงผู้เดียว

4.3.8 วิธีการทดลองและการเก็บข้อมูล

1. เมื่อมีผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด ทำความเข้าใจกับผู้ป่วย และเชิญชวนเข้าร่วมงานวิจัย
2. เมื่อผู้ป่วยตกลงใจเข้ารับการรักษาให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย(ภาคผนวก ข) และลงนามในใบยินยอมเข้ารับการผ่าตัดภายใต้การใช้ยาสงบประสาท (ภาคผนวก ค)
3. ประเมินสภาพร่างกาย ด้วยการสัมภาษณ์ประวัติเกี่ยวกับโรคประจำตัวที่ผู้ป่วยเป็น การใช้ยาและการแพ้ยา ประวัติทางครอบครัว การตรวจร่างกายตามระบบต่างๆ การตรวจสัญญาณชีพ (vital sign examination) ซึ่งประกอบด้วยการตรวจวัดความดันโลหิต การตรวจอัตราการเต้นของหัวใจ และการตรวจอัตราการหายใจ
4. อธิบายกับผู้ป่วยให้งดอาหารและน้ำตั้งแต่คืนก่อนวันผ่าตัดอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการรับประทานยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนก่อนผ่าฟันคุดอย่างน้อย1 สัปดาห์
5. วันนัดทำการรักษา ก่อนการผ่าตัด เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ สกุล เพศ อายุ น้ำหนัก ประเมินระดับความวิตกกังวลก่อนการผ่าตัด (ภาคผนวก ง)
6. จัดผู้ป่วยเข้ากลุ่มตามลำดับการรักษาที่ได้ทำการสุ่มไว้แล้วล่วงหน้า ผู้ป่วยทั้ง 32 ราย จะได้รับยาทั้งสองวิธีเหมือนกันคือรับประทานยาน้ำก่อนแล้วอมเจลไว้ใต้ลิ้น 10 นาทีแล้วจึงกลืนเจล โดยผู้ป่วยในกลุ่มไมดาโซแลมเจลจะได้ไมดาโซแลม ขนาด 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ปริมาณสูงสุดไม่เกิน 12.5 มิลลิกรัม ผสมในเจล ผู้ป่วยในกลุ่มยาน้ำรับประทานจะได้รับไมดาโซแลม ขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ปริมาณสูงสุดไม่เกิน 22.5 มิลลิกรัม ผสมกับน้ำต้มสุก 20 มิลลิลิตร แต่งกลิ่นด้วยกลิ่นสตอเบอรี โดยวิสัญญีพยาบาลเป็นผู้เตรียมผสมยาที่คำนวณตามน้ำหนักของผู้ป่วย
7. นำผู้ป่วยเข้าห้องผ่าตัดตามมาตรฐานแบบปราศจากเชื้อ (sterile technique) และทำแบบประเมินความรู้สึกตัว Trieger dot test ก่อนได้รับยาสงบประสาท

8. วิสัญญีพยาบาล ทำการเปิดหลอดเลือดดำ เพื่อเก็บตัวอย่างเลือด 1 ครั้ง ก่อนได้รับยาสงบประสาทโดยใช้หลอดเลือดดำบริเวณหลังมือด้านบนหรือบริเวณข้อมือด้านบน (superficial vein of dorsum of hand wrist)

9. ให้ผู้ป่วยได้รับยาสงบประสาทตามกลุ่มที่สุ่ม โดยวิสัญญีพยาบาลเป็นผู้ให้ยา

10. บันทึกระดับการสงบประสาทลงในแบบบันทึกข้อมูลระหว่างผ่าตัด (ภาคผนวก ง) ตั้งแต่เริ่มได้รับยาที่เวลา 0,5,10,15,30,45,60,90 และ 150 นาที พร้อมกับเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาเดียวกัน ครั้งละ 2 มิลลิลิตร จำนวน 9 ครั้ง จากท่อเปิดหลอดเลือดที่แทงเอาไว้ หลังจากดูดเอาตัวอย่างเลือดออกมาแล้ว ป้องกันเลือดแข็งตัวที่ท่อเปิดหลอดเลือดด้วยสารเฮพาริน ปริมาตร 1 มิลลิลิตร เมื่อผ่าตัดเสร็จสิ้น นำตัวอย่างเลือดทั้ง 9 หลอดไปปั่นแยกพลาสมาด้วยเครื่องปั่นแยกสาร 4,500 รอบ/นาที ดูดพลาสมาเก็บลงในหลอดเก็บสาร (cryotube) ขนาด 1.8 มิลลิลิตร แล้วนำไปเก็บในตู้แช่แข็งภายใต้อุณหภูมิลบ 80 องศาเซียลเซียสจนครบจำนวนผู้ป่วย 32 ราย นำตัวอย่างเลือดทั้งหมดจำนวน 288 หลอดไปตรวจหาปริมาณสารเบนโซไดอะซีพีนในพลาสมา โดยใช้วิธี Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) ด้วยเครื่อง TDx® (Abbott Laboratories 1997, USA)

11. การผ่าตัดฟันคุด ฟันฝัง ฟันเกิน และควักถุงน้ำ เริ่มทำการผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยมีระดับการสงบประสาทระดับที่ 2 (ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะง่วงงุน แต่ยังคงลืมตา) หรือเมื่อให้ยาผ่านไป 30 นาที แล้วผู้ป่วยยังไม่เข้าสู่ภาวะสงบประสาทผู้ป่วยสามารถเลือกที่จะรับการผ่าตัดต่อไปโดยไม่มีภาวะสงบประสาท หรือขอรับยาสงบประสาททางหลอดเลือดดำเพิ่ม โดยผู้ป่วยที่ขอรับยาเพิ่มจะได้รับยาไมดาโซแลมซึ่งเจือจางแล้ว ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ค่อยๆให้ยาทางหลอดเลือดในอัตราเร็ว 1 มิลลิกรัม/นาที โดยดูตามการตอบสนองของผู้ป่วยจนเข้าสู่ภาวะสงบประสาทตามต้องการ คือ ระดับสงบประสาทที่ 2 ขึ้นไป ผู้ป่วยที่ขอรับยาเพิ่มจะถูกคัดออกจากการศึกษา

12. ผู้ป่วยทุกคนได้จะรับการผ่าตัดภายใต้ยาชาเฉพาะที่ 2 % lidocaine ทำการผ่าตัดด้วยวิธีมาตรฐาน โดยผ่าตัดเหงือก เปิดแผ่นเหงือก กรอกระดูกที่ปกคลุมฟัน โดยใช้เครื่องกรอร่วมกับสารละลายน้ำเกลือ ขนาด 0.9 % หลังจากผ่าตัดเสร็จเย็บปิดเหงือกด้วยไหมดำขนาด 3-0

ระหว่างการผ่าตัดหากผู้ป่วยมีภาวะสงบประสาทมากเกินไป และมีภาวะกดการหายใจ หรือค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงน้อยกว่าร้อยละ 95 ให้แก้ไขโดยการปลุกเรียกกระตุ้นผู้ป่วยให้หายใจลึกๆหลายครั้งร่วมกับให้ผู้ป่วยสูดดมก๊าซออกซิเจน โดยผ่านทางท่อสอดเข้าทางจมูก อัตรา 2-4 ลิตรต่อนาที หากค่าความอิ่มตัวของก๊าซออกซิเจนในเลือดแดงยังลดลงน้อยกว่าร้อยละ 90 ร่วมกับผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว ปลุกเรียกไม่ตื่น ให้แก้ฤทธิ์ด้วยยาฟลูมาซีนิล ขนาด 5 มิลลิลิตร มีความเข้มข้น 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยเริ่มจากขนาด 200 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอด

เลือดดำแล้วรอประมาณ 1 นาที หากไม่ดีขึ้นให้ยาเพิ่มในขนาดครั้งละ 100 ไมโครกรัม ทุก 1 นาที จนสามารถแก้ฤทธิ์ของยาไมดาโซแลมได้ ขนาดที่ใช้มากที่สุดคือ 1 กรัม ในกรณีที่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดจะถูกคัดออกจากการศึกษา

13. เมื่อผ่าตัดเสร็จ ย้ายผู้ป่วยไปยังห้องพักฟื้น ให้ผู้ป่วยทำ trieger dot test อีกครั้งก่อนกลับบ้าน โดยถ้าผู้ป่วยทำแบบประเมินแล้วลากเส้นได้คล้ายคลึงกับภาวะก่อนได้รับยาสงบประสาท ร่วมกับผู้ป่วยสามารถเดินเป็นเส้นตรงระยะทาง 10 เมตร ได้ด้วยตนเองจึงให้กลับบ้านได้

14. นัดตัดไหม 7 วันพร้อมกับทำแบบประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยในการใช้ยาสงบประสาทและยาไมดาโซแลมเจลอมใต้ลิ้น ประเมินภาวะลืมเหตุการณ์ขณะได้รับยา และ ภาวะการฟื้นตัวเต็มที่จากฤทธิ์ยา โดยใช้แบบสอบถาม (ภาคผนวก จ)

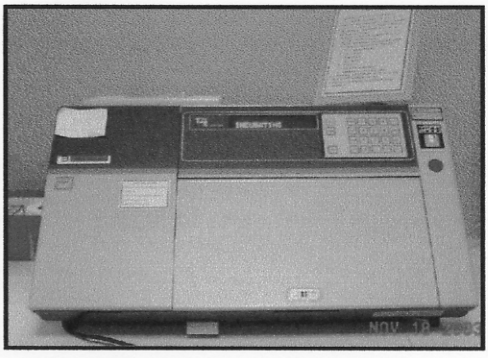
4.4 การตรวจหาปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาในห้องปฏิบัติการ

4.4.1 สถานที่

ห้องปฏิบัติการนิติเวชและพยาธิวิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

4.4.2 วัสดุอุปกรณ์

1. น้ำยาทดสอบสารเบนโซไดอะซีพีนในพลาสมา ประกอบด้วย
   TDx® benzodiazepiene reagent , control , calibator USA
2. Cuvettes ACC FLX
3. Cartridge Sample FLX
4. Buffer Dilution FLX
5. เครื่อง TDx® (Abbott Laboratories 1997 USA) (รูปที่ 11) (ภาคผนวก ฉ)



รูปที่ 11 เครื่อง TDx® (Abbott Laboratories 1997, USA)

4.4.3 วิธีตรวจหาปริมาณยาไมดาโซแลมในพลาสมา

1. นำตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยทั้งหมด 288 ตัวอย่าง ที่ถูกแยกเก็บเฉพาะส่วนของพลาสมาในตู้แช่แข็งอุณหภูมิ – 80 องศาเซียลเซียส ตั้งทิ้งไว้ให้ละลาย เขย่าให้ของเหลวในหลอดเป็นเนื้อเดียวกันด้วยเครื่องเขย่าสาร
2. ดูดพลาสมาใส่ใน Cuvettes ปริมาตร 0.1 มิลลิลิตร เรียงใส่ถาดที่มีตัวอย่างที่ทำการ calibrate ไว้แล้ว นำเข้าเครื่อง TDx® (Abbott Laboratories 1997, USA) เพื่อวัดปริมาณไมดาโซแลม โดยวัดครั้งละ 2 รายแต่ละครั้งในการวัดจะมีจำนวนตัวอย่างของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเท่าๆกัน รายละ 9 ตัวอย่าง ทำจนครบ 32 ราย 288 ตัวอย่าง ใช้น้ำยาทั้งหมด 2 ชุด ในการวัดหาปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมา ทำการ calibrate น้ำยาทั้งสองชุดให้อยู่ในช่วงเดียวกัน ความสามารถในการวัดอยู่ในช่วง 10-1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร
3. นำค่าที่ได้มาวิเคราะห์ต่อไป

4.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

4.5.1 ข้อมูลพื้นฐาน

- เพศ แสดงผลในรูปสัดส่วน เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test
- อายุ น้ำหนัก แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบผล ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Independent sample t-test ใช้ระดับนัยสำคัญที่ p=0.05 เป็นเกณฑ์
- สัญญาณชีพ (ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิก ไดแอสโตลิก อัตราการเต้นของชีพจร ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด) เปรียบเทียบผลในกลุ่มเดียวกันใช้ Repeated Measure Analysis of Variance ระดับนัยสำคัญที่ p=0.05 เป็นเกณฑ์

4.5.2 ปริมาณยาไมดาโซแลมที่ได้รับ ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด และระยะเวลาฟื้นจากฤทธิ์ยา แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มโดยใช้ Independent sample t-test ใช้ระดับนัยสำคัญที่ p=0.05 เป็นเกณฑ์

4.5.3 ระดับการสงบประสาท ที่เวลา 0,5,10,15,30,45,60,90 และ150 นาที แสดงผลในรูปความถี่ ค่ากลางมัธยฐาน เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มโดยใช้ Mann – Withney U test ใช้ระดับนัยสำคัญที่ p=0.05 เป็นเกณฑ์

4.5.4 ปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมาที่เวลา 0,5,10,15,30,45,60,90 และ 150 นาที แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มโดยใช้ Independent sample t-test ใช้ระดับนัยสำคัญที่ p=0.05 เป็นเกณฑ์

4.5.5 ความสัมพันธ์ของปริมาณไมดาโซแลมในพลาสมากับระดับการสงบประสาท แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้ สถิติทดสอบความแปรปรวนและเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างคู่ ใช้ระดับนัยสำคัญที่ p=0.05 เป็นเกณฑ์

4.5.6 ประเมินความพอใจการใช้ยาสงบประสาท การสงบประสาทด้วยไมดาโซแลมเจลอมใต้ลิ้น ภาวะลืมเหตุการณ์หลังได้รับยา การฟื้นจากฤทธิ์ยาสงบประสาท แสดงผลในรูปความถี่ ร้อยละ เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test

4.5.7 ระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) และ เวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด (T_{max}) แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มโดยใช้ Independent sample t-test