

Tanısal amaçlı endoskopik ultrasonografi yapılan hastalarda bilinçli sedasyon: Midazolam ile plaseboyu karşılaştıran randomize, çift kör, kontrollü çalışma

Conscious sedation during diagnostic endoscopic ultrasonography: A randomized, double-blind, controlled trial comparing midazolam with placebo

Dilek OĞUZ, Aydın Şeref KÖKSAL, Bahattin ÇİÇEK, Erkan PARLAK, Burhan ŞAHİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Giriş ve amaç: Endoskopik işlemlerde bilinçli sedasyon uygulanması konusunda henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. Bu prospektif çalışmada tanısal endoskopik ultrasonografi yapılan hastalarda sedasyon gereksinimini belirlemeyi amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tanısal endoskopik ultrasonografi yapılan 80 hasta alındı. Hastalar incelenen bölgele göre özofagus (11 hasta), mide-duodenum (16 hasta) ve pankreatobiliyer sistem (49 hasta) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar midazolam (42 hasta) veya plasebo (34 hasta) almak üzere çift kör randomize edildiler. Midazolam ve serum fizyolojik intravenöz yoldan 0.07mg/kg ve 0.07 ml/kg dozlarında verildi. Hastaların eğitim süreleri, daha önce endoskopi yaptırıp yaptırmadıkları, anksiyete skoru, nabız ve oksijen saturasyonu, sedasyon skoru, hasta ve endoskopist tarafından belirlenen işlem zorluğu, hasta kooperasyonu, işlemi tekrar yaptırma eğilimi, ağrı düzeyi, endoskopi yutma ve toplam işlem süresi ile oksijenasyon ve kalp ritmindeki değişiklikleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Her üç grupta plasebo ve midazolam alan hastaların ortalama anksiyete skorları, eğitim süreleri, bazal nabız ve oksijen saturasyonları ile önceden endoskopi yaptırma oranları benzerdi. Sedasyon skoru midazolam alan hastalarda plasebo grubuna göre daha yüksek olup aradaki fark üçüncü grupta istatistiksel anlamlılık boyutuna ulaşıyordu ($p=0.03$). İşlem zorluğu, hasta kooperasyonu ve hastanın işlemi tekrar yaptırma eğilimi her üç grupta da midazolam lehine idi. Hipoksi ve oksijen ihtiyacı üçüncü grupta midazolam verilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p=0.04$). Grupların ağrı düzeyi, endoskopi yutma ve toplam işlem süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. **Sonuç:** Plasebo ve midazolam alan hastalar arasındaki farklılıkların anlamlı olmamasına dayanarak özofagus, mide ve pankreas-biliyer sistem için yapılan endosonografi işlemlerinin sedasyon uygulanmadan da gerçekleştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Endoskopik ultrasonografi, sedasyon, midazolam

Background/aim: There is no consensus regarding the application of conscious sedation in endoscopic procedures. In this prospective study we aimed to determine the necessity of applying sedation in diagnostic endoscopic ultrasonography. **Materials and methods:** Eighty patients who underwent endoscopic ultrasonography in Türkiye Yüksek İhtisas Hospital Gastroenterology Clinic were included in the study. Patients were separated into three groups depending on the region examined: esophagus (11 patients), stomach-duodenum (16 patients), and pancreas-biliary system (49 patients). Groups were randomized to receive either midazolam (42 patients) or placebo (34 patients) in a double-blind fashion. Midazolam and isotonic saline were administered intravenously at doses of 0.07 mg/kg and 0.07 ml/kg, respectively. The education period, previous endoscopy history, anxiety score, basal pulse and oxygen saturation, sedation score, and difficulty of procedure were determined separately by endoscopist. The patient, cooperation of the patient, willingness to undergo the same procedure again, pain level, intubation time, total procedure time, and the changes in the oxygenation and cardiac rhythm were compared. **Results:** The mean anxiety score, education period, basal pulse and oxygen saturation, and the ratio of a previous endoscopy history of the patients receiving midazolam and placebo were similar in all three groups. Sedation score was higher in patients receiving midazolam compared to those receiving isotonic saline, and the difference was statistically significant in the third group ($p=0.03$). Difficulty of the procedure, cooperation of the patient and willingness of the patient to undergo the same procedure again were in favor of midazolam in all three groups. Hypoxia and the need for oxygen were significantly higher in the third group of patients receiving midazolam ($p=0.04$). There was no significant difference between the pain level, intubation time, and total procedure time of the groups. **Conclusion:** Based on the insignificant differences between the patients receiving placebo and midazolam, we think that endosonography of the esophagus, stomach, and pancreas-biliary system can be performed without sedation.

Key words: Endoscopic ultrasonography, sedation, midazolam

GİRİŞ VE AMAÇ

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi esnasında sedatif ve analjezik ajanların kullanım sıklığı hastaneden hastaneye, şehirden şehire ve ülke-

den ülkeye değişmektedir. Günümüzde bilinçli sedasyon yapan ajanların endoskopik işlemlerdeki rolü ve gereksinimi henüz üzerinde görüş birliği-

ne varılan bir konu olmamakla beraber Batı ülkelerinin bazılarında standart olarak kullanılmakta iken, Amerika ve İngiltere'nin aksine diğer Avrupa ülkelerinin çoğunda, Güney Amerika'da, Asya'da ve Ortadoğu'da gastroskopi, sigmoidoskopi veya kolonoskopi gibi göreceli olarak basit işlemler için genellikle kullanılmamaktadır (1-4). Sedatif ajan gereksinimi kültürel ve bireysel farklılıklardan etkilenebilmektedir. Ekonomik ve yasal düzenlemeler diğer belirleyici unsurlar arasındadır. Hastaya işlemin amacı, tekniği ve yan etkileri hakkında detaylı bilgi vermenin uyumu artırdığı ve sedasyon ihtiyacını azalttığı belirtilmektedir (5). Bu çalışmada tanısal amaçlı endoskopik ultrasonografi (EUS) yapılan hastalarda sedatif ajan gereksiniminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak-Mart 2002 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği EUS Laboratuvarı'nda tanısal amaçlı EUS yapılan 80 hasta alındı. Onsekiz yaşından küçükler, 70 yaşından yaşlılar, ciddi hepatik veya böbrek yetmezliği olanlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, gebeler, günde 2 veya daha fazla sayıda ve haftada 3'den fazla alkol alanlar, benzodiazepinlere allerjisi olanlar, kronik olarak veya son 24 saat içinde sedatif ilaç kullananlar çalışmaya alınmadılar. Dört hasta randevu tarihinde gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. İşlem öncesinde tüm hastalardan yazılı onay alındı.

İşleme başlamadan önce hastaların eğitim durumları (okuduğu okulların toplam süresi; yıl olarak), daha önce endoskopi yaptırıp yaptırmadıkları ve yaptırmışlarsa sedasyon uygulanıp uygulanmadığı, anksiyete skoru (hastanın kendisi 4 puan üzerinden değerlendirdi: 1: Yok, 2: Az, 3: Orta, 4: Aşırı), bazal nabız ve oksijen satürasyonları belirlendi.

Hastalar EUS'de incelenen bölgeye göre özofagus, mide-duodenum ve pankreato-biliyer olmak üzere üç gruba ayrıldı. Daha sonra gruplar endosonografi ünitesi dışında çalışan bir hemşire tarafından kendi içlerinde çift kör olarak iki gruba randomize edildiler. İlaçlar enjektörlere çekilerek üzerlerine hangi gruba ait olduğunu belirten numaralar (1, 2) yazıldı. Birinci gruptaki hastalara (42 hasta) %10'luk xylokain spray ile yapılan topikal farinks anestezisinden hemen sonra 0.07mg/kg dozunda midazolam intravenöz yoldan 2 dakika içinde verildi. İkinci gruptaki hasta-

lara (34 hasta) %10'luk xylokain spray ile yapılan topikal farinks anestezisinden hemen sonra 0.07ml/kg dozunda serum fizyolojik intravenöz yoldan 2 dakika içinde verildi. Randomizasyonu gerçekleştiren hemşire dışında hasta ve EUS işlemini yapan hemşire ile endoskopistin verilen ilaç hakkında bilgisi olmadı. İlaçlar yapıldıktan sonra etkilerinin ortaya çıkabilmesi için 3 dakika beklendi.

EUS işlemleri deneyimli ve yılda yaklaşık olarak 500 EUS işlemi gerçekleştiren iki endoskopist tarafından yapıldı. Endoskopi işlemlerinin hepsi 11,7 mm çaplı Olympus GFUM marka endoskop ile gerçekleştirildi. Hastalar işlem süresince monitörize edilerek EKG ile kardiyak ritimleri, pulse oksimetre ile oksijen satürasyonları takip edildi. Oksijen satürasyonunun %95'in altında olması hipoksemi kabul edildi. Oksijen satürasyonunun %90'ın altına indiği durumlarda hastalara nazal oksijen verildi. Endoskopi yutma süresi (endoskopun ağıza girmesi ile krikofaringeustan geçişi arasındaki süre; saniye olarak) ve tüm EUS işleminin süresi (endoskopun içeride kaldığı süre; dakika olarak) endoskopi hemşiresi tarafından ölçüldü.

İşlem bittikten sonra endoskopist 5 puanlık bir skala üzerinden hastanın işlem esnasındaki sedasyon durumunu değerlendirerek sedasyon skorunu belirledi (1: Uyanık, 2: Uyukluyor, 3: Sözlü uyarılarla uyanıyor, 4: Fizik uyarılarla uyanıyor, 5: Uyanmıyor). Ayrıca 100 puanlık bir skala üzerinden işlemin zorluğunu ve hasta kooperasyonunu değerlendirdi (0: Çok zor, 100: Çok kolay). Hastalar işlem bittikten sonra en az iki saat süre ile izlendiler. İzlem süresinin sonunda muayenenin zorluğunu (0: Çok zor, 100: Çok kolay) ve işleme bağlı duydukları ağrıyı 100 puanlık bir skala üzerinden değerlendirdiler (0: Yok, 100: Çok şiddetli). Doktorlarının gerekli olduğunu belirttiği taktirde EUS işlemini tekrar yaptırıp yaptırmayacaklarını değerlendirdiler (1: Hiçbir durumda yaptırmam, 2: Gerekliyse yaptırmam, 3: Yaptırım).

Her grubun kendi içinde midazolam ve plasebo uygulanan hastaların işlem öncesi anksiyete skoru, işlem öncesi bazal nabız ve oksijen satürasyonu, sedasyon skoru, hasta ve endoskopist tarafından ayrı ayrı belirlenen işlemin zorluğu, hasta kooperasyonu, hastanın gerek duyulur ise aynı işlemi tekrar yaptırma eğilimi, ağrı düzeyi, hastanın endoskopi yutma süresi ve toplam işlem süresi ile oksijenasyon ve kalp ritmindeki değişiklikleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel hesaplamalar için 'Statistical package for social sciences' (SPSS) for Windows paket bilgisayar programı kullanıldı. Bilgisayar ortamında yapılan istatistiksel analizlerde değişkenleri birbiriyle karşılaştırmada Mann Whitney U testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması ($p<0,05$) istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 34'ü kadın 42'si erkek toplam 76 hasta (ortalama yaş: 59 ± 12 yıl) alındı. Hastalar incelenen bölgelere göre 3 gruba ayrıldı (Grup 1: Özofagus, 11 hasta; Grup 2: Mide-duodenum, 16 hasta; Grup 3: Pankreatobiliyer, 49 hasta). Daha sonra gruplar kendi içlerinde çift kör olarak iki gruba randomize edilerek birinci gruptaki hastaların 6'sına midazolam, 5'ine plasebo, ikinci gruptaki hastaların 7'sine midazolam, 9'una plasebo, üçüncü gruptaki hastaların 29'una midazolam ve 20'sine plasebo verildi.

EUS ile incelenen bölgelere göre midazolam ve plasebo uygulanan hastaların yaşları, işlem öncesi anksiyete skorları, işlem öncesi bazal nabız ve oksijen saturasyonları, sedasyon skorları, hasta ve endoskopist tarafından ayrı ayrı belirlenen

işlemin zorluğu, hastaların kooperasyonu, hastanın gerek duyulur ise aynı işlemi tekrar yaptırma eğilimleri, ağrı düzeyleri, oksijenasyon ve kalp ritimindeki değişiklikler, hastaların endoskopu yutma süreleri ve toplam işlem süreleri Tablo 1'de görülmektedir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde tüm gruplarda plasebo ve midazolam alan hastaların cinsiyet dağılımları, ortalama yaş ve eğitim süreleri, önceden endoskopi yaptırma ve sedatif ajan kullanma oranları ile ortalama anksiyete skorları, nabız ve oksijen saturasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sedasyon skoru her üç grupta da midazolam uygulanan hastalarda plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmakla beraber aradaki fark sadece üçüncü grupta istatistiksel anlamlılık boyutuna ulaşıyordu ($p=0.03$). Hasta ve endoskopist tarafından belirlenen işlem zorluğu, hasta kooperasyonu ve hastanın EUS işlemini gerek duyulur ise tekrar yaptırma eğilimi her üç grupta da midazolam lehine fakat istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmıyordu. Hastaların hiçbirinde aritmi gözlenmez iken hipoksemi ve oksijen ihtiyacı sadece üçüncü grupta midazolam verilen hastalarda plasebo verilenlere göre istatistiksel olarak daha fazla idi ($p=0.04$). Endoskopu yutma ve toplam işlem süreleri açısından tüm gruplarda midazolam ve plasebo alan hastalar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 1. İncelenen bölgelere göre midazolam ve plasebo uygulanan hastaların demografik özellikleri, anksiyete skoru, bazal nabız ve oksijen saturasyonu, sedasyon skoru, işlemin zorluğu, hasta kooperasyonu, işlemi tekrar yaptırma eğilimi, ağrı düzeyi, oksijenasyon ve kalp ritmindeki değişiklikler, endoskopu yutma ve toplam işlem süresi

	Grup 1 (Özofagus)		Grup 2 (Mide-duodenum)		Grup 3 (Pankreatobiliyer)	
	SF (5)	Dor (6)	SF (9)	Dor (7)	SF (20)	Dor (29)
Medikasyon (n)						
Yaş (yıl)	64 \pm 20	50 \pm 7	53 \pm 14	48 \pm 22	61 \pm 12	57 \pm 13
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	3/2	3/3	4/5	3/4	8/12	12/17
Eğitim süresi (yıl)	7,6 \pm 6,2	6,5 \pm 6	4 \pm 3,2	6,2 \pm 5,5	4,9 \pm 4,5	5,4 \pm 4,8
Önceden endoskopi yaptırma (%)	100	100	100	100	75	79,3
Önceki endoskopide sedasyon (%)	0	16,6	0	0	10	10,3
Anksiyete skoru	1	1,23	1,33	1,71	1,45	1,62
Bazal sO2 (%)	93	96	95	95	95	95
Bazal nabız	85	82	88	96	89	86
Sedasyon skoru	1,4	2	1,16	1,71	1,2	1,79*
İşlem zorluğu (doktora göre)	86	90	86	92	80	85
İşlem zorluğu (hastaya göre)	82	90	80	90	80	80
Hasta kooperasyonu	86	90	86	93	81	85
Tekrar yaptırma eğilimi	2,2 \pm 0,8	2,8 \pm 0,4	2,2 \pm 0,6	2,4 \pm 0,5	2 \pm 0,6	2,1 \pm 0,5
Ağrı düzeyi	0	0	0	0	0	3,1 \pm 16,7
Hipoksemi (%)	20	0	22,2	14,2	15	41,3*
Oksijen ihtiyacı (%)	0	0	11,1	11,1	15	37,9*
Aritmi (%)	0	0	0	0	0	0
Endoskopu yutma süresi (saniye)	3,8 \pm 1	3,8 \pm 1,3	3,6 \pm 1	4,2 \pm 1,4	3,4 \pm 0,8	3,8 \pm 1,1
İşlem süresi (dakika)	16,4 \pm 5,6	14,1 \pm 3,7	20,8 \pm 6,4	17,1 \pm 8	23,4 \pm 11,2	23,1 \pm 8,1

SF: Serum fizyolojik, Dor: Dormikim, *İstatistiksel olarak anlamlı fark

TARTIŞMA

Günümüzde üst gastrointestinal sistem endoskopisi esnasında bilinçli sedasyon yapan ajanların kullanımı halen tartışılan ve henüz üzerinde görüş birliğine varılamayan bir konudur. Bazı araştırmacılar endoskopinin sedasyon uygulanmadan basitçe gerçekleştirilebileceği fikrindedirler (6, 7). Örneğin Pereira ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir araştırmada 200 hastaya işlemden bir hafta önce endoskopi işlemini anlatan yazılı bilgi vermişler ve işlem günü hastaların sedasyon tercihini sormuşlardır. Anksiyetesi olmayan hastaların çoğu sedasyon almak istememişlerdir. Anksiyetesi olan hastalara sedasyon uygulanması tavsiye edildiğinde bu hastalar arasında sadece boğaz spreyi uygulananların bile işlemi rahatça yaptırabildikleri görülmüştür (8). Bu çalışmanın sonuçlarının aksine batı ülkelerinde endoskopistlerin ve hastaların çoğu endoskopinin sedasyon ile daha rahat tolere edilebildiği görüşündedirler (1, 3, 9). Örneğin, Froehlich ve arkadaşları tarafından yapılan plasebo kontrollü, prospektif bir çalışmada midazolamın 30µg/kg dozunda özofagogastroduodenoskopi toleransını arttırdığı bildirilmiştir. Midazolam alan hastalar arasında tekrar endoskopi yaptırmayı kabul edebileceğini söyleyenlerin oranı midazolam almayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (10).

1999 yılında yayınlanan uluslararası bir araştırmada Asya'daki doktorların %44'ünün sedasyon uygularken, Avrupa'dakilerin %56'sının ve Amerika'dakilerin %72'sinin sedasyon uyguladığı bildirilmiştir (11). Avrupa ve Amerika'daki doktorların üçte ikisi gastroskopi öncesi sedasyon uygulanmasının hastanın konforu için gerekli olduğunu düşünmekte iken Hollanda, İsviçre ve Finlandiya gibi bazı Avrupa ülkelerinde endoskopik işlemlerin çoğu sedasyonsuz yapılmaktadır (3, 4, 12). Asya ülkelerinde sedasyon uygulamasının hasta konforu için gerekli olduğunu düşünen doktorların oranının %50'nin altında olduğu bildirilmiştir (11). Örneğin Tayvan'da 1980'li yılların başlarına kadar benzodiazepinler ve meperidine rutin olarak kullanılmakta iken fleksible endoskopların kullanılmaya başlanması ile bu ajanların kullanımı azalmış ve 1994 yılında yapılan bir araştırmada ülkedeki 60 endoskopistin 50'sinin (%83.3) sedasyona gerek olmadığı fikrinde olduğu görülmüştür. Endoskopistler işlem öncesinde hastalara detaylı açıklama getirilmesinin önemli olduğunun altını çizmişlerdir (5).

Bu çalışmanın sonucunu doğrular nitelikte yine Tayvan'da yapılan bir çalışmada check-up amacı ile üst endoskopi yapılan 191 hasta sedatif (127 hasta) ve non-sedatif (64 hasta) grup olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmişlerdir. Sedasyon uygulanan gruba işlemden yarım saat önce intramüsküler yoldan 25 mg meperidine HCl ve 20 mg hyoscine-N-butylbromide verilirken non-sedatif gruba 20 mg hyoscine-N-butylbromide ve 100 mg vitamin C verilmiştir. Sedatif verilmeyen gruptaki hastalara endoskopi işlemi ve endoskopist ile uyum sağlamanın önemi ve yolları konusunda görsel yoldan detaylı bilgi verilmiştir. Sonuç olarak hasta konforu (geçirme ve ajitasyon) iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. Sedasyon uygulanmayan 64 hastanın 6'sı endoskopu çekme girişiminde bulunurken sedasyon uygulanan hastaların hiçbirisi böyle bir girişimde bulunmamıştır. Sedasyon uygulanmayan gruptaki 3 hastada işlem yarım bırakılmak zorunda kalınır iken sedasyon uygulanan hastaların birinde yarım bırakılmak zorunda kalınmıştır. Subjektif rahatsızlık skoru sedasyon uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre daha fazla bulunmuştur. Sedasyon uygulanan gruptaki hastalar arasında endoskopi işlemini bir daha kabul etmeyeceğini söyleyen hasta oranı (%10,2) sedasyon uygulanmayanlara göre (%7,2) daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak çalışmacılar üst endoskopinin sedasyon uygulanmadan yapılabileceği, hastaya işlemin amacı, tekniği ve yan etkileri hakkında detaylı bilgi vermenin hasta uyumunu arttırdığı ve sedasyon ihtiyacını azalttığı sonucuna varmışlardır (5).

Doktorların sedasyon uygulama konusundaki tercihindeki farklılıklar kültürel davranış, sosyo-ekonomik koşullar ve yasal düzenlemelerden kaynaklanabilir. Bu konuda belirleyici olabilecek diğer faktörler arasında hastanın kişiliği ve endoskopist ile hemşirenin hastanın anksiyetesi karşısındaki tavrı da yer alabilir (13, 14). Bir çalışmada yaş (40 yaşından genç olmak), işlem öncesi yüksek anksiyete skoru, kadın cinsiyet ve önceye ait olumsuz endoskopi tecrübesinin sedasyonsuz yapılan endoskopik işlemlerde kötü tolerans ile ilişkili olduğu ve bu gruptaki hastaların sedasyondan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla fayda gördüğü bildirilmiştir (15). Kanada'da 336 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sedasyonsuz yapılan diyagnostik üst endoskopi işlemlerinin sadece %61'inin konforlu geçtiği, tüm parametreler arasından yalnızca ilerlemiş

yaş ve azalmış faringeal duyarlılığın memnuniyet verici endoskopi ile diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Sonuç olarak bazı endoskopistler işlemin tolerabilitesi ve kalitesine daha önem vermekte ve sedasyona bağlı olarak görülebilen 10000'de 0-5 oranındaki mortaliteyi ve 10000'de 6-54 oranındaki morbiditeyi kabullenmektedirler (17).

Sedasyon amacı ile kullanılan ilaçlar arasında en çok tercih edilen benzodiazepinlerdir (18). Amerika'da endoskopistler genel olarak benzodiazepin ve meperidine kombinasyonunu kullanmaktadır (18). Benzodiazepinlerin anksiyolitik, sedatif, antikonvülfif, amnezi ve kas gevşetici özellikleri vardır (19). Midazolam ve diazepam bu grupta bilinçli sedasyon yapmak amacı ile en çok tercih edilen ilaçlardır. Midazolam benzodiazepin türevi ilaçlar içinde suda çözünen ve genel anestezi induksiyonunda kullanılabilen ilk türevidir. Yarılma ömrü (2-4 saat) diazepamı göre daha kısa olduğu için sedasyon süresi daha kısadır. Antegrade amnezi etkisi açısından diazepamdan 2-3 kat üstündür. Bilinçli sedasyon oluşturmak için 0.03-0.07 mg/kg dozlarında verilir. İntravenöz verildikten sonra etkisi 3-5 dakikada başlayıp 30-60 dakika doruğa ulaşır. Karaciğerde üç ana metabolite yıkılır. Ortaya çıkan metabolitlerin sedatif etkisi yoktur. 1986 ile 1990 yılları arasında 21000 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada midazolam uygulaması sonrasında hastaların 131'inde ciddi kardiyopulmoner yan etkiler görüldüğü ve 73'ünün ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (20). Genellikle psikomotor ve kognitif fonksiyonların geri dönmesi 1 saate kadar uzar. Endoskopik işlem bittikten sonra benzodiazepinlerin etkisinden hastayı kurtarmak ve ayıltmak amacı ile ve benzodiazepin zehirlenmelerinde flumazenil kullanılır. Önerilen dozu 0,2-1mg'dır. Flumazenil bir benzodiazepin reseptör antagonistidir. Bir çalışmada 0.2 mg'dan başlayıp azar azar arttırılarak dozlarda verildiğinde hastaların %79'unda 30 dakika içinde tam psikomotor fonksiyonun bazal duruma geri döndüğü görülmüştür (17).

EUS işlemi uzun süren, koopere, konforlu ve sakin hasta gerektiren bir işlemdir. Bu yüzden bir çok ülkede bilinçli sedasyon veya genel anestezi eşliğinde yapılmaktadır (21, 22). Özofagus ve mideyi incelemek amacı ile yapılan EUS'lerde bilinçli sedasyon kullanımı konusunda ise yeterli bilgi yoktur. Genel olarak EUS aletinin çapı standart endoskoptan daha büyük olduğu için ve distal ucu uzun ve rijit olduğu için aleti yutmak daha zor-

dur. İşlem süresince standart endoskopi işlemine nazaran daha az hava verilmekte ve hareketler daha incedir. Bu yüzden yutma işlemi gerçekleştikten sonra özellikle özofagus ve üst mide incelemelerinde hastanın huzursuzluğu azdır. Bu konuda Hollanda'da Bonte ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada özofagus ve mide için diyagnostik EUS yapılan 111 hasta midazolam ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir (5). Hastaların kendi değerlendirmelerine göre midazolam alan gruptakiler endoskopi daha rahat yutmuş ve işlemi daha iyi tolere edebilmişlerdir. Tolerans, sedasyon ve işlem öncesi anksiyete düzeyi ile ilişkili bulunmuş. Endoskopistlerin değerlendirmelerine göre EUS işleminin kalitesi sedasyondan etkilenmemiştir. Midazolam alan gruptaki hastalar endoskopi biraz daha rahat yutmuşlarsa da tüm işleme kooperasyon açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Endoskopi yutma süresi, toplam işlem süresi ve hastanın aynı işlemi tekrar yaptırmayı kabul etmesi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Çalışmacılar bu veriler ışığında özofagus ve mide EUS'sinin sedasyonsuz da rahatlıkla yapılabileceği, işlemden önce anksiyete düzeyinin bilinmesi ile midazolam uygulamasının toleransı artırma üzerinde faydalı olup olamayacağını kestirilebileceği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada EUS yapılan 76 hasta midazolam ve plasebo gruplarına randomize edildiler. Hastaların değerlendirmelerine göre üç grupta da midazolam alan hastalarda işlem daha kolay gerçekleşmişse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Endoskopistlerin değerlendirmelerinde bütün gruplarda midazolam alan hastalarda işlemlerin daha kolay gerçekleştiği ve hastaların kooperasyonunun daha iyi olduğu belirlenmişse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık boyutuna ulaşmıyordu. Endoskopi yutma süresi, toplam işlem süresi ve hastaların EUS işlemini gerek duyulur ise tekrar yaptırmaya eğilimleri açısından tüm gruplarda midazolam ve plasebo alan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde Bonta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile örtüşmekte idi. Pankreas ve biliyer sistem için yapılan EUS'lerde özofagus ve mide için yapılanlara yakın sonuçlar bulundu. İşlem zorluğu, hasta kooperasyonu ve hastanın işlemi tekrar yaptırmaya eğiliminin her üç grupta da midazolam lehine olmasına rağmen farkın anlamlı olmamasının randomizasyona rağmen her üç grupta da

midazolam alan hastaların anksiyete skorunun plasebo grubuna göre daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, plasebo ve midazolam grupları arasındaki farklılıkların anlamlı olmaması EUS işleminin sedasyon uygulanmadan da gerçekleş-

tirilebileceğini düşündürmektedir. Sedasyon uygulayıp uygulamama kararını verirken hastanın anksiyete skorunun gözönünde bulundurulması gerektiği fikrindeyiz. Bu konuda yapılacak prospektif, kontrollü ve daha geniş serilerin aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Daneshmend TK, Bell GD, Logan RFA. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut* 1991; 32: 12-15.
2. Keefe EB, O'Connor KW. 1989 ASGE survey of endoscopic sedation and monitoring practices. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S13-S18.
3. Nagengast EM. Sedation and monitoring in gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1993; 200: 28-32.
4. Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M. Conscious sedation, clinical relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy* 1994; 26: 231-234.
5. Bonta PI, Kok MF, Bergman JJGH, et al. Conscious sedation for EUS of the esophagus and stomach: a double-blind, randomized, controlled trial comparing midazolam with placebo. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 842-847.
6. Hoare AM, Hawkins CF. Upper gastrointestinal endoscopy with and without sedation: Patient's opinions. *Br Med J* 1976; 2: 20.
7. Al-Atrakchi HA. Upper gastrointestinal endoscopy without sedation: a prospective study of 2000 examinations. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 79-81.
8. Pereira S, Hussaini SH, Hanson PJ, et al. Endoscopy: Throat spray or sedation? *R Coll Physicians Lond* 1994; 28: 411-414.
9. Lieberman DA, Wuerker CK, Katon RM. Cardiopulmonary risk of esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 1985; 88: 468-472.
10. Froehlich F, Schwizer W, Thorens J, et al. Conscious sedation for gastroscopy: Patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterology* 1995; 108: 697-704.
11. Wayne JD. Perspectives: Worldwide use of sedation and analgesia for upper intestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 888-891.
12. Ristikankare KO, Julkunen RJK. Premedication for gastrointestinal endoscopy is a rare practice in Finland: a nationwide survey. *Gastrointest Endosc* 1988; 47: 204-7.
13. Woloshynowich M, Oakley DA, Saunders BP, et al. Psychological aspects of gastrointestinal endoscopy: a review. *Endoscopy* 1996; 28: 763-767.
14. Drossman DA, Brandt LJ, Sears C. A preliminary study of patients' concerns related to GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 287-291.
15. Martin JP, Arlett PA, Holdstock G. Development of a sedation policy for upper GI endoscopy based on an audit of patients' perception of procedure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 355-357.
16. Abraham N, Barjun A, Larocque M, et al. Predicting which patients can undergo upper endoscopy comfortably without conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 180-189.
17. Kankaria A, Lewis JH, Ginsberg G, et al. Flumazenil reversal of psychomotor impairment due to midazolam or diazepam for conscious sedation for upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 416-412.
18. Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, et al. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/US Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 421-427.
19. McCloy RF, Pearson RC. Which agent and how to deliver it? A review of benzodiazepine and its reversal in endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 (Suppl 179): 7-11.
20. FDA's Regulation of the new drug Versed. Hearing before a subcommittee of the Committee on Government operations, House of Representatives, May 5 and 10, US Government Printing Office, Washington DC, 1988.
21. Rizzo J, Bernstein D, Gress F, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial evaluating the cost-effectiveness of droperidol as a sedative medication for EUS. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 178-182.
22. Allescher HD, Rösch T, Willkomm G, et al. Performance patient acceptance appropriateness of indications and potential influence on outcome of EUS; a prospective study in 397 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 737-745.