

# Sirotik Hastalarda Endoskopide Sedasyon

Burçak Evren TAŞDOĞAN, Yüksel GÜMÜRDÜLÜ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana

**S**on dönem kronik karaciğer hastalığı, diğer bir ifade ile karaciğer sirozu, birçok ölümcül komplikasyon ile seyredilebilen ve hastanın klinisyen tarafından yakın takibine gerek duyulan bir durumdur. Bu komplikasyonlardan bir tanesi portal hipertansiyona bağlı gelişen özofagus varislerinde oluşan kanamalardır. Sirozlu hastalarda her türlü nedene bağlı gelişen gastrointestinal kanama ile oluşan mortalite %50'lere kadar varabilmekte birlikte tekrarlayan kanama atakları ile mortalite %30 artmaktadır (1). Son iki dekatta, vazoaktif ilaçlar, antibiyotik profilaksisi ve endoskopik tarama ve tedavi yöntemlerinin giderek artan sıklıkta kullanımı ile bu hastalarda mortalitede üç kat azalma bildirilmiştir (2). Ayrıca endoskopi dışında hangi sirotik hastada özofagus varisi gelişeceğini tayini için güvenilir başka metod bulunmamaktadır (3).

Günümüzde sık uygulanan bir teknik olarak üst gastrointestinal endoskopi sirozlu hastalarda özofagus varis kanaması için varislerin tayini açısından primer profilakside ve tedavisi için de sekonder profilakside endikedir. AASLD kılavuzu Child B ve C karaciğer sirozlu hastalara ve Child A karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon bulguları olan hastalara özellikle trombosit sayısı  $140.000/mm^3$  düşük ve/veya portal ven çapı 13 mm'den geniş ise endoskopik tarama önermektedir (4). Diğer gruplar ise tüm siroz tanısı konulan hastalarda endoskopik tarama önermektedir (5). İlk taramada varis saptanmayan hastalara üç yıllık aralıklarla, küçük varisi mevcut olanlara 1-2 yıllık aralıklarla (5) ve ciddi karaciğer yetmezliği bulguları ve varislerin üzerinde "kırmızı noktalanmalar" gibi

kanama için yüksek risk belirten işaretler olan hastalara yıllık endoskopik inceleme planlanması önerilmiştir (6). Sirotik hastalarda endoskopik yöntemler varislerin tayini için tarama programları dışında dispepsi, kanama, karın ağrısı gibi semptomların araştırılması amaçlı da kullanılmaktadır.

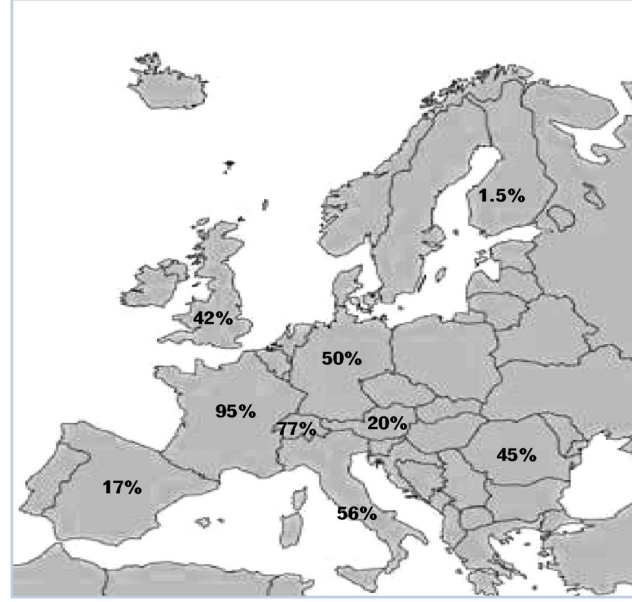
Mortalitesi bu kadar yüksek olan bir komplikasyonun önlenmesi için yapılan endoskopik tarama işleminin komplikasyonları var mıdır? İşlemin kendisinin, herhangi bir girişim olmaksızın, perforasyon ve kanama gibi komplikasyonları yaklaşık 1/1000 oranında olduğu gibi birçok merkezde işlem sırasında uygulanan sedasyonun da çeşitli komplikasyonları mevcuttur (7). Birçok sedatif ilacın karaciğerde metabolize olduğunu düşünürsek karaciğer rezervi sağlıklı insana göre belirgin düşük olan siroz hastalarında sedasyonun yan etkilerinin daha belirgin olacağı açıktır. Bu yazımızda öncelikle endoskopik işlemlerde uygulanan sedasyon hakkında kısaca genel bilgi verilecek ardından sirotik hastalardaki endoskopik sedasyonun etkileri ve dikkat edilmesi gereken noktalardan bahsedilecektir.

## ENDOSKOPİK İŞLEMLERDE SEDASYON

Genel olarak sedasyon ile hastanın ve işlemi yapan doktorun en iyi düzeyde konforunu sağlamak amaçlanır. Sedasyon için kullanılan ilaçların yan etki riskini minimuma indirmek işlem sırasında hedeflenen noktadır. Hafif etkili (anksiyolitik), orta dereceli ve derin sedasyon ve genel anestezi olmak üzere sedasyonun dört evresi vardır. Bu evreler hastanın uyarılara yanıtına göre belirlenmektedir (8). Endoskopik işlemlerde

orta derecede sedasyon hedeflenir fakat ilacın cinsi, hastanın özellikleri, ilacın dozu ve işlemin süresi ile ilişkili olarak klinik tablolar farklılaşabilir. Bu derecede sedasyonda hastadan sözel uyarılarla veya hafif dokunmakla amaca yönelik yanıt alınmakla beraber spontan ventilasyon yeterlidir, kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle normaldir ve hava yolu için girişim gerekmez. Orta derecede sedasyon bazı kritik durumlar dışında endoskopi ünitelerinde bu konuda eğitim almış tıbbi personel tarafından gerçekleştirilebilir (9). Bu bireyler kullandıkları ilacın farmakolojik özelliklerini (farmakokinetik, farmakodinamik, yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimlerini) bilmeli ve sedasyona bağlı hayatı tehdit edici yan etkiler geliştiğinde hızlı ve tereddütsüz bir şekilde hastayı resüste edebilmelidirler (8). Sedasyon öncesi hastanın tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi dikkatle gözden geçirilmeli ve sedasyon açısından risk oluşturabilecek faktörler sorgulanmalıdır (10). İlacın etkileri hastadan hastaya farklılık gösterebilmekle beraber titrasyonu önemlidir. Uygulamaya mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve hastanın ilacın dozuna verdiği tepkiye göre belirli zaman aralıklarıyla ve düşük miktarlarla doz artırılmaktadır. İstenilen sedasyon düzeyine ulaşıncaya kadar titrasyona devam edilir ve sonrasında etkinin sürdürülebilmesi için belirli aralıklarla ilaç tekrarlanır (9).

Günümüzde halen bu amaçla en sık kullanılan maddeler benzodiazepinler ve opioidlerdir. Bu iki genel başlık dışında propofol, daha sık olarak pediatrik yaş grubunda kullanılan ketamin, endoskopik işlemlerde yaygın olarak kullanılmayan nitroz oksit ve ciddi yan etkileri nedeniyle sık kullanılmayan fenotiazin türevi droperidol endoskopik sedasyonda kullanılan diğer ajanlardır (8). Bu ajanların bazılarının özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.



**Resim 1.** Avrupa'daki bazı ülkelerde endoskopide sedasyon uygulanım sıklığı (2)

## Opioidler

Morfin, meperidin ve fentanil gibi ajanları içerirler. Santral ve periferik dokulardaki reseptörlerine bağlanarak analjezi ve sedasyon oluştururlar. Meperidinin başlangıç dozu 25-50 mg'dır ve 2-5 dakikada bir 25 mg ilave dozlar yapılır. Etkisi 3-6 dakikada başlayıp 1-3 saat devam eder. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı ömrü uzayarak nörotoksite oluşturma ihtimali artar. Fentanilin ise başlangıç dozu 50-100 µgr olup 2-5 dakikada bir 25 µgr ilave dozlar yapılabilir. Etkisi 1-2 dakika içerisinde başlayıp 30-60 dakika sürer. Opioidler ile görülen majör yan etki solunum depresyonudur, daha az oranda kardiyovasküler problemler görülebilir. Benzodiazepinler ile birlikte kul-

**Tablo 1.** Endoskopik sedasyonda sık kullanılan bazı ilaçların özellikleri (8)

Sedatif ajan	Etki başlangıç süresi	Minimal etki süresi	Başlangıç dozu	Maksimum doz	Antagonist	Yan etkiler
<b>Meperidin</b>	3-6 dak	1-3 saat	25-50 mg	150 mg	Naloksan	Solunum depresyonu, bulantı, kusma
<b>Fentanil</b>	1-2 dak	30-60 dak	50-100 µg	200 µg	Naloksan	Solunum depresyonu, bulantı, kusma
<b>Midazolam</b>	1-2 dak	15-80 dak	1-2 mg	6 mg	Flumazenil	Solunum depresyonu, disinhibisyon
<b>Propofol</b>	30-45 sn	4-8 dak	10-40 mg	400 mg	Yok	Solunum depresyonu, kardiyovasküler boz.
<b>Flumazenil</b>	1-2 dak	60 dak	0,1-0,2 mg	>5 mg		Ajitasyon
<b>Naloksan</b>	1-2 dak	30-45 dak	0,2-0,4 mg	>2 mg		Narkotik kesilme sendromu

lanıldıklarında sinerjistik etkiyle bu yan etkiler daha belirgin hal alabilir. Diğer doz bağımsız etkileri ise bulantı ve kusmadır. Opioidlerin santral etkilerini antagonize eden spesifik antagonist naloksandır. Solunum depresyonu, analjezi ve sedasyon yapıcı etkilerini antagonize eder. Genellikle 2-4 mg dozunda başlanılarak 2-3 dakikada bir istenilen etki ortaya çıkıncaya kadar uygulanmaya devam edilir, toplam doz 24 mg'a kadar çıkabilir. Yarı ömrü 30-45 dakikadır, istenilen etki ortaya çıktıktan 20-30 dakika sonra ek doz verilmesi gerekebilir (10).

### Benzodiazepinler

Endoskopik sedasyonda bu tür ilaçlardan en sık midazolam kullanılır. Etkisi 1-2 dakika, içerisinde başlayıp 15-80 dakika sürer. Altmış yaş altı sağlıklı bireylerde uygulamaya 1 mg ile başlanmalı ve istenilen sedasyon düzeyi elde edilinceye kadar 2 dakikalık aralıklarla 1'er mg uygulanmalıdır, rutin endoskopik incelemelerde 6 mg dozu aşılmamalıdır. Yaşlı, obez (fizyolojik pH'de yağda çözünür), karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda klirens azalır, bu nedenle dozaj %20'den fazla azaltılmalıdır. Majör yan etkisi solunum depresyonudur, opioidlerle uygulandığında bu yan etki daha belirgin hale gelebilir. İlacın son uygulanan dozundan 30 dakika sonrasında bile apne nöbetleri görülebilir. Daha az görülen yan etkiler ise kardiyak ritm bozuklukları, saldırganlık, öfke atakları ile karakterize disinhibisyon sendromudur (10). Midazolamın spesifik antagonisti flumazenildir. Flumazenilin ortalama etki süresi bir saat olup sedasyon ve amnezi üzerindeki geri döndürücü etkisi solunum depresyonu üzerindeki etkisinden daha belirgindir ve bu etki uygulamadan sonra yaklaşık 2 dakikada başlar. 1-3 mg dozu ile başlanılarak ilave boluslarla sedasyonun tekrardan gelişme riski önlenir (9, 10).

ABD'de endoskopik sedasyon için en sık kullanılan ilaçlar şu anda tek başına midazolam veya midazolamın fentanil veya

meperidin ile kombinasyonudur. Tüm bu ajanların kendine özgü antagonisti mevcut olup ayrı ayrı daha düşük dozlarda uygulanmaları nedeniyle yan etki riskleri daha düşüktür (9).

### Propofol

Sedatif bir ajan olup analjezik etkinliği düşüktür. Etkinliği 30-45 saniyede başlar ve ortalama etki süresi 4-8 dakikadır. Başlangıç dozu 10-60 mg bolus şeklinde olup 20-30 saniye aralıklarla 10-20 mg'lık boluslar yapılabilir. Benzodiazepinler ve opioidlere göre etkisi oldukça kısa sürelidir, birlikte kullanıldığında bu ajanlar propofolün sedatif etkinliğini artırır. Kardiyak inotropik etki ve solunum depresyonu gibi yan etkilere sahip olan ilacın kesilmesiyle bu etkiler hızla normale döner. Siroz ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda ilacın etkinliği değişmemektedir (9). Propofolün prospektüsünde yalnızca genel anestezi uygulama yetkisi olan kişilerce kullanılabilirliği belirtilmiştir (8). Fakat birçok önemli gastroenteroloji kuruluşu anestezi uzmanı olmayan bir gastroenterolog gözetiminde propofol kullanımını desteklemektedir. Bu uygulamada iki model mevcuttur. Birincisi NAPS adı verilen eğitimli bir hemşire tarafından sedasyon amaçlı propofol uygulaması, diğeri ise diğer ilaçlarla kombine şekilde propofol kullanımınıdır (9, 10). Kombine ilaç kullanımında ilaçlar daha düşük dozlarda kullanılarak hedeflenen sedasyon sağlanırken doz ilişkili yan etkileri de minimuma indirilmektedir, bu duruma dengeli anestezi denilmektedir (10). En sık kullanılan kombinasyon: fentanil veya meperidin + midazolam + bolus propofol kombinasyonudur. Sedasyon amaçlı kullanılan bu ajanların maliyeti Tablo 2'te belirtilmiştir.

### MINİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ

Son yıllarda siroz hastalarında sık olarak araştırılan bir konudur da minimal hepatik ensefalopati (MHE). MHE, saptanılan

**Tablo 2.** Sık kullanılan sedatif ajanların piyasadaki ürün özellikleri ve fiyatları

	Piyasa ismi	Dozaj	Adet	Fiyat
<b>Meperidin</b>	Aldolan® amp	100 mg/2 ml	5x2 ml	130,75 TL
<b>Midazolam</b>	Dormicum® amp	5 mg/5 ml	10x5 ml	24,49 TL
	Demizolam® amp	5 mg/5 ml	5x5 ml	9,37 TL
<b>Propofol</b>	Propofol Fresenius® amp	200 mg/20 ml	5x20 ml	29,46 TL
	Pofol® amp	200 mg/20 ml	5x20 ml	25,24 TL
<b>Fentanil</b>	Fentanyl Citrate® amp	0,05 mg/ml	5x10 ml	11,42 TL
	Fentanyl Janssen® amp	0,05 mg/ml	5x10 ml	37,36 TL
<b>Flumazenil</b>	Anexate® amp	0.5 mg/5 ml	5x5 ml	160,20 TL

herhangi bir nörolojik defisit olmaksızın mental fonksiyonda hafif derecede azalmadır ve siroz hastalarında %60-70'lere kadar varan oranlarda izlenilmektedir (12). MHE sadece psikometrik testlerle tayin edilmekte ve hastada araba veya iş makinesi kullanımı gibi motor fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (13, 14). MHE'nin tanısı için uygun olduğu kanıtlanmış ve sık kullanılan iki psikometrik test "Number Connection Test (NCT)" ve "portosistemik ensefalopati sendrom test (PSE)"dir. NCT ile hastanın numaralandırılmış daireleri bir kalem vasıtasıyla sırasıyla birbirine birleştirilmesi istenir ve bu sırada zaman tutulur. Bu testin birkaç kez yapılarak sonuçların ortalamasının alınması genelde çalışmalarda uygulanan bir yöntemdir. PSE ise içerisinde NCT A ve B, "digit symbol test", "line tracing test" ve "serial dotting test" leri içeren bir bütündür. Her bir testin sonucu yaş uyumlu sağlıklı kontrollerde uygulanarak bulunmuş sonuçlarla karşılaştırılarak standart sapmalar elde edilir. Standart sapmaların düzeyine göre hastalara +1 ile -3 arasında puanlar verilir.

Batı dünyasında endoskopik sedasyon amaçlı halen en sık midazolam veya midazolam ve opioid kombinasyonu uygulanmakla beraber bu ajanların hepatik ensefalopati gelişimine neden olduğu veya varolan MHE'yi aşikar hale getirdiği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Nimer ve ark. endoskopi sırasında midazolam ile sedatize edilmiş on sirozlu hastanın işlem öncesi ve işlemden 2 saat sonra uygulanan NCT sürelerini anlamlı olarak uzun bulmuş, sedasyon almayan sirotik hastalar ve sedasyon alan sağlıklı bireylerde NCT sürelerinde işlem öncesi ve sonrası farklılık saptamamıştır. Bu çalışmadaki on sirozlu hastanın sedasyon öncesi bazal NCT süreleri de uzamış bulunmuş ve bu uzamanın hastaların Child Pugh skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (15).

## **SİROZLU HASTALARDA ENDOSKOPİDE SEDASYON**

Sedasyon amaçlı kullanılan intravenöz ajanların solunum depresyonu, anafilaksi, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, paradoksal ajitasyon ve miyokard enfarktüsü gibi her bireyde görülebilecek yan etkileri mevcuttur. Bunun dışında, siroz varlığında sedasyon sonrası komplikasyon gelişme riski artabilmektedir (7). Karaciğer birçok ilacın metabolize ve detoksifiye edilerek atıldığı organdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda ilaçların atılımı, metabolize ve detoksifiye edilmesi azalacak ve böylece yarı ömürleri ve etkinlikleri uzayacaktır. Ayrıca bazı sedatif ilaçların siroz hastalarında hepatik ensefa-

lopati atağını presipite ettiği gözlenmiştir (7). Yapılan bir çalışmada ciddi alkolik sirozu olan hastalarda midazolam uygulanmasından 6 saat sonrasında bile plazmada saptanmıştır (16). Tiyazolamın etkisinin test edildiği başka bir çalışmada, tiyazolam serum seviyesi, sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve buna psikometrik testlerdeki anormal sonuçlar eşlik etmiştir (17). Ayrıca sağlıklı bireyler ve sirozlu hastaların benzodiazepin ile sedatize edilerek yapılan endoskopi işlemi öncesi ve sonrasındaki NCT süreleri baz alınarak yapılmış bir çalışmada, sağlıklı bireylerde işlem sonrası NCT süreleri işlem öncesine göre farklılık oluşturmazken sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak uzamış bulunmuştur (18).

Yarı ömürlerinin uzamasının yanı sıra, sirozlu hastalarda benzodiazepinlerin GABA reseptörlerine bağlandığı alanlarda up-regülasyon saptanmıştır. Böylece ilaca karşı duyarlılık artmaktadır. İndüklenmiş hepatik komalı farelerde benzodiazepinlerin GABA reseptörlerine bağlandığı alanlarda ortalama %40 artış gösterilmiştir (19). Böylece ilacın etki edileceği saha artarak ilaç etkinliği ve yan etkileri artmıştır. Özellikle tekrarlanan kullanımlar sonucu ilaç yeterince metabolize edilemeyerek vücutta birikebilir. Sirozlu hastalarda benzodiazepinler bu nedenlerle uzun aralıklarla ve aynı ağırlık ve yaştaki sağlıklı bireylere göre daha düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Fentanil ve meperidin gibi opioidler santral sinir sistemi üzerinden etkilerini gösterirler, bu nedenle hepatik ensefalopati olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca opioidler ciddi solunum depresyonuna neden olabileceğinden hepatopulmoner sendrom, hepatik hidrotoraks ve masif asit varlığında dikkatle kullanılmalıdır. Sağlıklı bireylerde opioidlerin orta derecede vazodilatasyon yapıcı etkileri vardır. Sirotik hastalardaki mevcut hiperdinamik dolaşım ve düşük vasküler rezistans varlığı ile bu etki belirgin hale gelip hastayı kardiyak dekompanzasyona sokabilir. Bu ilaçlar da karaciğerde metabolize olduklarından dolayı yarı ömürleri uzamıştır. Yan etkileri ve uzamış etki sürelerinden dolayı opioidler de daha düşük dozlar ve uzun aralıklarla, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (7).

Propofolün yaygın olarak endoskopik sedasyonda kullanılmaya başlanmasıyla bu ilaç konusunda da soru işaretleri oluşmuştur. Etkisinin hızlı başlayıp hızlı sona ermesi bir avantajdır. Ayrıca küçük hasta grupları ile yapılmış çalışmalarda bu

**Tablo 3.** Propofolün sirozlu hastaların endoskopik sedasyonunda kullanımına ilişkin çalışmalar

	Çalışma öz.	Hasta grupları	Sonuç	Eksiklikler
<b>Weston ve ark.</b>	Randomize, kontrollü	Propofol (n=10) Meperidin+Midazolam (n=10)	Propofol ile daha iyi sedasyon ve konfor daha kısa ayılma süreleri	Hastaların işlem öncesi ve sonrası bilinç düzeyi, MHE varlığı bilinmiyor.
<b>Riphaus ve ark.</b>	Randomize, kontrollü	Propofol (n=40) Midazolam (n=20) Sedasyon alamayan sağlıklı (n=20)	İşlem öncesi ve 2 saat sonra yapılan NCT süreleri midazolam alan grupta belirgin uzamış, propofol alan grupta öğrenme etkisi ile kısalmış.	
<b>Amparo ve ark.</b>	Kohort	Propofol (n=20) Propofol ile sedatize edilen sağlıklı (n=20)	İşlem sonrası psikometrik hepatik ensefalopati skorunda artış saptanmamış (Hastaların %65'i MHE'li olmalarına rağmen). Hasta grupları arasında yan etki açısından fark bulunmamış.	

ajanın hepatik ensefalopatiyi tetiklemediği veya varolan MHE'yi derinleştirmede öne sürülmüştür. Propofolün farmakokinetik özellikleri yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve diğer bazı hastalıklarla etkilenmekle beraber böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmemektedir (20, 21). Randomize bir çalışmada Weston ve ark. siroz hastalarında endoskopik sedasyon amaçlı propofol ve midazolam-meperidin kullanımını karşılaştırmıştır. Propofol ile induksiyon ve ayılma sürelerinin diğer ajanlarla kıyaslandığında anlamlı olarak kısa olduğu saptanmıştır ve hastalarda propofole bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Fakat bu çalışmada hastaların işlem öncesi ve sonrasındaki mental durumları, MHE varlığı konusunda objektif bir bulgu mevcut değildir (22). Randomize edilmiş üç grup hasta ile yapılan bir çalışmada ise sağlıklı ve sedasyon uygulanmamış, sirotik ve propofol veya midazolam ile sedasyon uygulanmış hastalar ele alınmıştır. İşlem öncesi ve 2 saat sonrasında yapılan portosistemik ensefalopati sendrom testi süreleri midazolam ile sedatize edilen grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak uzamış bulunmuştur. Ayrıca ayılma süreleri ve bu süre içerisindeki hasta konforunun midazolam alan gruba göre diğer gruplarda çok daha iyi olduğu saptanmıştır (23). Tek başına propofolün değerlendirildiği Amparo ve ark. yaptığı bir çalışmada ise %65'inde MHE bulunan 20 sirotik hastada psikometrik testlerle elde edilen hepatik ensefalopati skoru işlem öncesi ve sonrasında farklı bulunmamış, hiçbir hastada aşikar hepatik ensefalopati gelişmemiş ve ilacın önemli bir yan etkisine rastlanmamıştır (12). Propofolün endoskopik sedasyonda kullanımı ile ilgili çalışmalar ve içerikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Yasal açıdan propofol kullanımının anestezi uzmanı olmaksızın yapılması gelişebilecek komplikasyonlar açısından endoskopisti zor durumda bırakabilir. Bu nedenle işlem öncesinde hastaya gelişebilecek riskler ve sedasyonun anestezi uzmanı olmaksızın verileceği sözel ve yazılı olarak bildirilmeli ve yazılı onam alınmalıdır (10).

## ÖNERİLER

Sonuç olarak, son yıllarda "American Gastroenterological Association (AGA)", "American College of Gastroenterology (ACG)" ve "American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)" gibi önemli gastroenteroloji birliklerinin de eğitimli personel tarafından ve uygun koşullarda anestezi uzmanı olmadan gastroenterolog gözetiminde propofol kullanımını desteklemesi bu ilacın endoskopik sedasyon amaçlı kullanımını yaygın kılmıştır. Özellikle yapılan kontrollü çalışmalar benzodiazepinler ve opioidlere karşı propofolün birçok yönden üstünlüğünü göstermiştir. Bu ilaç yan etki ve hasta memnuniyeti açısından, ayılma süresi kısalığıyla ve hepatik ensefalopatiyi derinleştirmede yönündeki yayınlar ile bir üstünlük oluşmaktadır. Bu çalışmaların küçük hasta gruplarıyla yapılması ise bir handikaptır. Daha fazla sayıda hasta içeren, objektif ölçüm parametrelerine dayanan kontrollü randomize çalışmalar daha güvenilir bilgiler verecektir. Eğer endoskopik sedasyon için opioidler veya benzodiazepinler kullanılacaksa aynı yaş ve vücut ağırlığındaki sağlıklı bireylerde kullanılan dozun en az yarısı kullanılmalı ve ilaç dozu kontrollü olarak artırılmalıdır. Ayrıca kardiyopulmoner yan etkiler açısından bu ilaçların antagonistleri acil kullanım için her zaman el al-

tında bulundurulmalıdır (7). Midazolam antagonisti kullanılmadığı zaman propofol ile aynı maliyete sahiptir, fakat antagonist olan flumazenil ile birlikte kullanıldığında maliyet be-

lirgin olarak artmakla beraber gelişebilecek yan etkiler açısından antagonistleri olan midazolam ve opioidlerin kullanılmasının hekimleri yasal açıdan rahatlatacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisolone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-52
2. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-9.
3. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, et al. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002; 35: 501-2.
4. Grace ND, Groszman RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80.
5. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.
6. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small oesophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-72.
7. McGuire BM. Safety of endoscopy in patients with end-stage liver disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 111-30.
8. Yakut M, Kirbaş G, Yusifova A, et al. İntestinal graft versus host hastalığının endoskopik bulgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Endoskopi* 2009; 17: 14-7.
9. Regula J, Sokol-Kobielska E. Sedation in endoscopy: when and how. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 945-57.
10. Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007; 133: 675-701.
11. Luginbühl M, Vuilleumier P, Schumacher P, Stüber F. Anesthesia or sedation for gastroenterologic endoscopies. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 524-31.
12. Amorós A, Aparicio JR, Garmendia M, et al. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 262-8. Epub 2009 Apr 25.
13. Srivastava A, Mehta R, Rothke SP, et al. Fitness to drive in patients with cirrhosis and portal-systemic shunting: a pilot study evaluating driving performance. *J Hepatol* 1994; 21: 1023-8.
14. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 321-8.
15. Assy N, Rosser BG, Grahame GR, Minuk GY. Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 690-4.
16. MacGilchrist AJ, Birnie JJ, Cook A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 190-5.
17. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, et al. Mechanism of excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: Model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987; 7: 629-38.
18. Vasudevan AE, Goh KL, Bulgiba AM. Impairment of psychomotor responses after conscious sedation in cirrhotic patients undergoing therapeutic upper GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1717-21.
19. Fowler JM, Schafer DF. A mechanism for the sensitivity to benzodiazepines in hepatocellular failure: Evidence from an animal model. *Gastroenterology* 1981;80:1359.
20. Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61 Suppl 3: 62-3.
21. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 177-83.
22. Weston BR, Chadalawada V, Chalasani N, et al. Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2440-7.
23. Riphaut A, Lechowicz I, Frenz MB, Wehrmann T. Propofol sedation for upper gastrointestinal endoscopy in patients with liver cirrhosis as an alternative to midazolam to avoid acute deterioration of minimal encephalopathy: a randomized, controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1244-51.



## ÜNİVERSİTELERİN YÜKSELİŞİ

*Salerno Okulu'ndan 11. yüzyıl elyazması resimler, hemoroit (basur) ve bunun polipleri için uygulanan cerrahiye ve kataraktın indirilmesini gösteriyor. British Library, Londra*