

Premedikasyon

Şahin ÇOBAN, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Sedasyon, hasta rahatsızlığını azaltmak için santral sinir sistemi ve reflekslerini baskılamada farmakolojik ve nonfarmakolojik yolların kullanımını içerir. Farmakolojik ajanlarla elde edilen sedasyon iki farklı düzeyde olabilir.

Bilinçli sedasyon: tüm koruyucu reflekslerin sürdürülmesi, hastanın kendi hava yolu açıklığını koruyabildiği, fizik uyarı ve sözlü komutlar ile istenilen yanıtı verdiği medikal olarak deprese edilmiş bilinç halidir. American Society of Anesthesiologists'e (ASA) göre "sedasyon ve analjezi" (bilinçli sedasyon) terimi; yeterli kardiyopulmoner fonksiyonu devam ettiren, komut ve taktik uyarılara amacına uygun cevap vermesine izin veren ve hastanın rahatsızlık verici prosedürleri tolere etmesine olanak sağlayan durumu tanımlar.

Derin Sedasyon: Hastanın sözel uyarılara uygun yanıt veremediği, kooperasyon kurulamadığı durumu ifade eder. Koruyucu refleksler kaybolabilir ve vital bulgular labildir. Solunum desteği gerekebilir. Derin sedasyondan genel anestezie geçiş olabilir. Bir devamlılık söz konusudur. Genel anestezide ameliyathane ortamı dışında istenmeyen bir durumdur. Dolayısıyla, sistemik sedasyon ve analjezi uygulanırken kurallara uymak gerekir (1-4).

Sedasyon uygulamasındaki amaçlar şu şekilde sıralanabilir; anksiyete, korku ve endişeyi gidermek, ağrı veren ya da hasta için korkutucu olan girişimlerde istenmeyen psikolojik cevapları en aza indirmek, istenmeyen motor davranışı kontrol etmek, amnezi oluşturmak, hastanın hareket kontrolünü sağlamak, istenildiğinde hasta ile koopere olabilmek, otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı hemodinamik değişiklikleri minimize etmek (2,5).

Modern tıp sıklıkla diagnostik ve terapötik gayeler için küçük invaziv müdahaleleri içerir. Bu tip işlemler ağrı ve rahatsızlık oluşturmaktan başka korku ve anksiyeteye yol açabilir. Taşikardi, hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite riskli gruplarda yer alan hastalarda miyokardiyal iskemiyi hatta infarktüsü presipite edebilir. Bu tip müdahalelerde artmış işlem güvenliği, işlem başarısı ve konforu için sıklıkla sedasyona ihtiyaç duyulur. Bu nedenlerle son zamanlarda sedasyona talep artmıştır. Sedasyon hastalar için anlamlı riskler taşır. Bu riskler özellikle eğitilmemiş ve deneyimsiz personel tarafından uygun olmayan tekniklerin kullanımı ile artar. Sedasyonu vermek ve hastayı monitörize etmek için, eğitilmiş ve becerikli bir personel işlem boyunca hazır bulunmalıdır. Anestezistler güvenli sedasyon yapmak için gerekli bilgi ve becerilere sahiptirler fakat her zaman bir anestezist bulundurmamak mümkün değildir. Sedasyon yapan nonanestezistler sedasyon fizyolojisi, sedatif ve analjeziklerin farmakolojisi, hastaların monitörizasyonu, hava yolu desteği ve kardiyopulmoner resusitasyon yönünden tam olarak eğitilmelidir. İyi sedasyon işlemi; sedasyon öncesi değerlendirme, hastaların optimal seçimini, dikkatli izlemi, deneyimli personel desteğini, uyanma ve taburculuk kriterlerine uymaya bağlılığı içerir (1, 6).

Gastrointestinal endoskopi pratiğinde bir çok diagnostik ve terapötik işlemler yer alır ve intravenöz sedasyon çalışmaların için mükemmel kaynak sağlar. Sedasyonla ilgili nonanestetik çalışmaların ve literatürün çoğu gastroenterologlar tarafından oluşturulmuştur. Gastrointestinal endoskopide bilinçli sedasyonun rolü hala tam olarak çözülmemiş bir problemdir. Sedasyonun pratik uygulamasında ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır. Bazı batı ülkelerinde üst ve alt endoskopi için standart ola-

rak sedasyon uygulanır (İngiltere’de %80’nin üzerinde). Buna karşın Asya, Ortadoğu, Güney Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde üst gastrointestinal endoskopi, sigmoidoskopi ve kolonoskopi gibi rölatif olarak basit işlemler için sedasyon genellikle kullanılmaz. Bu farklılık kültürel davranış, sosyo-ekonomik koşullar ve yasal düzenlemelerden kaynaklanabilir. Her hasta bilinçli sedasyon için bireysel bir davranışa sahiptir. 258 hastalık bir çalışmasında Cataldo kolonoskopinin sedatize edilmemiş hastalarda iyi kabullenildiğini, etkili ve güvenli olduğunu ileri sürmüştür (7). Buna rağmen bu prosedürün sedatize hastalarda daha rahat yapıldığını iddia eden çalışmalar da vardır. Özofagus dilatasyonu, özofageal stent yerleşimi, perkutan endoskopik gastrotomi ve ERCP gibi ağırlı ve güç işlemlerde genelde sedasyon ve analjezi tercih edilir (8-10). Anksiyetesi olmayan hastaların çoğu diagnostik endoskopi için sedasyon istemez iken anksiyetesi olanlar sedasyon yönünde tercih kullanırlar. Batı toplumunda hastalar kadar doktorlarda hastaların sedatize olduğu zaman endoskopiye daha iyi tolere ettiklerine inanırlar ve bu yüzden sedasyonu tercih ederler. Koopere ve rahat hastalarda sedasyon gerekmez. Ancak huzursuz, problemlı hastalarda ve zor girişimsel işlemlerde değişik düzeylerde sedasyon ve analjezi gerekebilir (2, 11).

Sedasyonun Endikasyonları

1. Ciddi anksiyete
2. Rahatsız ortam
3. Kapalı yer korkusu
4. Uzamış işlem
5. Sedoanaljezi için lokal anestezi ile kombinasyonda veya analjezik ilaçlarla kombinasyonda
6. Bir yaşından küçük çocukların ağrısız işlemlerinde
7. Ağrılı işlemler süresince

Sedasyon için kullanılan ilaçlar oral, rektal, intramusküler, inhalasyonla ve intravenöz yol ile verilebilir (12, 13).

İntravenöz sedasyonun avantajları

1. Etkinin başlangıcının hızlı olması
2. Titrasyon olanağının bulunması
3. Teknik etkinliğinin yüksek olması
4. Uyanma zamanının diğer tekniklere (IM, oral) göre daha kısa olması

5. Bulantı ve kusmanın sık olmaması
6. Tükürük salgısının kontrol edilebilmesi
7. Öğürme refleksinin azalması

İntravenöz sedasyonun dezavantajları

1. Damar yolu açılması gereklidir
2. Damar yolunun açıldığı sahada komplikasyon oluşabilir (Flebit, hematoma vb)
3. Yoğun monitörizasyon gerektirir
4. Uyanma tam olmadığı için hastaya yardımcı olacak personel gerektirir

İntravenöz Bilinçli Sedasyonun Teknikleri

İntravenöz sedasyon hastanın durumu ve yapılacak işleme göre değişik metodlar ile uygulanabilir (6,14).

1. Manuel
 2. İnfüzyon pompaları
- a. İntermittent hasta kontrol sedasyon
- Anestezist tarafından yönlendirilen
 - Gerçek hasta kontrol
- b. Devamlı
- Bolus dozu takiben manuel olarak devamlı infüzyon
 - Target kontrol infüzyonlar (plazma kan konsantrasyonları tesbit edilerek)

NON-ANESTEZİSTLER TARAFINDAN UYGULANAN BİLİNÇLİ SEDASYON İÇİN ASA KRİTERLERİ (15)

1. Hastanın değerlendirilmesi: Hastalara organ bozuklukları, daha önceki sedasyon ve analjeziye istenmeyen bir cevap gelişip gelişmediği, sürekli kullandığı ilaçlar, ilaç allerjisi, en son yediği yemeğin zamanı ve içeriği, sigara, alkol ve bağımlılık yapan maddelerin kullanımı sorulmalıdır. Sedasyon ve analjeziye geçmeden önce özellikle kalp, akciğer ve havayolu (kısa boyun, küçük mandibula, büyük dil) muayenesi yapılmalıdır.

2. İşlem öncesi hazırlık: Hastalar veya onların yakınları uygulanacak sedasyon ve analjezi hakkında bilgilendirilmelidirler. Uygulamayı kabul etmelidirler. Elektif girişim uygulanacak hastalar, mide boşalması için uygun bir süre aç kalmalıdır.

3. Monitorizasyon

a. Bilinç düzeyinin monitorizasyonu: Monitorizasyonda amaç; uygun analjezi ve sedasyonu sağlamak ve komplikasyonları tespit etmektir. Hasta ile sağlık ekibi arasında iletişim mutlaka bulunmalıdır. Bu interaktif monitörizasyon sayesinde ortaya çıkabilecek yan etkiler çok erken tespit edilebilir ve komplikasyon riski çok aza indirilebilir.

b. Pulmoner ventilasyon monitorizasyonu: Sistemik sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılan ajanların tamamına yakınının solunum depresyonu yapıcı etkileri vardır. Solunum fonksiyonları direkt gözlem ve/veya oskültasyon ile değerlendirilir. Sedasyon ve analjezi verilecek tüm hastalarda pulse-oksimetre izlemi gereklidir. Pulse-oksimetre, arteriyel oksijen saturasyonunu ve kalp hızını gösteren invaziv olmayan bir yöntemdir.

c. Hemodinamik monitorizasyon: EKG monitorizasyonu bir çok hastada ek bir yarar sağlamasa da, yaşlı hastalarda, bilinen ya da şüpheli koroner arter hastalığı olanlarda veya ritm bozukluğu beklenen hastalarda gereklidir. Sedasyon uygulaması süresince ve işlem sonrası seri kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır.

4. Monitorize edilmiş olan parametrelerin kayıt edilmesi: Bilinç durumu, solunum durumu, oksijenizasyon, hemodinamik değişkenler ve genel duruma ilişkin bilgiler girişim öncesinde, girişim süresince düzenli aralıklarla kaydedilmelidir. Kayıtlar girişim öncesi, sedatif ve analjezik ilaçların uygulanmasından sonra, girişim süresince, uyanma döneminde ve taburcu edilirken yapılmalıdır.

5. Yardımcı personel: İşlemi yapan hekim dışında deneyimli bir personel de işlem sırasında hazır olmalıdır. Bu kişi işlem süresince hastayı izlemelidir. Hasta derin sedasyon düzeyinde ise bu kişiye izlem dışında ek görev verilmemelidir. Endoskopi ekibi "yan anestezi" sayılır.

6. İşlemi yapacak personel: Sedasyondan sorumlu olan bireyler ilaçların farmakolojisini ve farmakolojik antagonistlerinin rollerini bilmelidir. Hastanın monitorizasyonunu sağlayabilmelidirler. Açık bir havayolu sağlayabilecek, pozitif basınçlı ventilasyon uygulayabilecek ve ek yardım çağırabilecek bir kişinin varlığı gereklidir. Ayrıca derin sedasyonun gelişmesi durumunda yaşam kurtarıcı acil müdahaleleri yapabilecek beceride olmalıdır.

7. Acil girişim setinin bulunması: Sedasyon ve analjezi uygulamasının yapıldığı ortamlarda acil

müdahale sağlayacak ekipman hazır bulunmalıdır. Bunlar; farmakolojik antagonistler, uygun boyutlarda havayolu malzemeleri, oksijen ve ileri havayolu desteği için gereken malzemeler içerir ve kardiyak hastalığı olan hastalarda sedasyon ve analjezi uygularken daima bir defibrilatör hazır bulundurulmalıdır.

8. Lüzumu halinde oksijen desteği için gerekli malzemeler hazır bulundurulmalıdır.

9. Sedatif ve analjezik ajanların kombinasyonları: Sedatif ve analjezikler verilirken hastanın durumu ve yapılacak işlem göz önünde bulundurulmalıdır. İdeal olarak her ajan istenen etkinin sağlanması için tek başına uygulanmalıdır (uyanıklığı ve anksiyeteyi azaltmak için sedatifler, ağrıyı azaltmak için analjezikler). İlaç dozları belirlenirken ilaç etkileşimleri (solunum depresyonu) dikkate alınmalıdır.

10. İntravenöz sedatif ve analjezik ajanların doz titrasyonu: İntravenöz sedatif ve analjeziklerin çok yavaş uygulanması gerekir. Hızlı verilirse, kardiyopulmoner depresyon ya da arrest gelişebilir. İstenen etkiyi elde etmek için küçük dozlar halinde verilmelidirler. Ardışık doz verilmeden önce bir önceki dozun etkisinin tam olarak ortaya çıkması için yeterli süre beklenmelidir. Titrasyon şeklindeki uygulama hastanın kilo ve yaşına göre hesaplanan tek dozluk uygulamalara göre daha etkili ve güvenlidir.

11. Damar yolu açıklığının devamlılığı: Sedasyon ve analjezi için intravenöz ilaç verilen hastalarda, kardiyopulmoner riskler göz önünde bulundurularak işlem boyunca damar yolu açıklığı sürdürülmelidir. Damar yolu açıklığının sürdürülmesinde oluşabilecek problemleri çözmek için eğitilmiş bir personel bulunmalıdır.

12. Spesifik antagonistler: Intravenöz sedatif ajan olarak benzodiazepin kullanıldığında flumazenil, analjezik ajan olarak da opioid kullanıldığında naloxone daima hazır bulundurulmalıdır. Sedasyon ve analjezi süresince hipoksemik ve apneik olan hastalar farmakolojik antagonistlerin verilmesinden önce ve verildiği dönemde derin soluma için teşvik edilmeli, oksijen desteği sağlanmalı ve eğer spontan solunum yetersiz ise pozitif basınçlı solunuma geçilmelidir.

13. Uyanma döneminde izlem: Sedasyon ve analjezi alan hastalar bilinçleri normale yaklaşıncaya kadar ve kardiyopulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri ortadan kalkıncaya kadar eğitilmiş

bir ekip tarafından izlenmelidir. Hastalar taburculuk için uygun duruma gelinceye kadar solunum ve dolaşım monitörize edilmelidir.

14. Özel durumlar: Hastanın altta yatan önemli bir hastalığı varsa sedasyon verilmeden önce anestezi konusunda eğitilmiş bir uzmana danışılmalıdır. Özellikle ciddi obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda uygun ilaç seçimi için bir anestezi uzmanına danışılmalıdır (1).

İNTRAVENÖZ SEDASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

1. BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinler benzen ve yedi köşeli diazepin halkasından oluşurlar. Benzodiazepinlerin bir kısmının diazepin halkasının beşinci pozisyonunda ikinci bir benzen halkası mevcuttur ve buradaki farklılık ilacın terapötik özelliklerini belirler. 1956'da ilk benzodiazepin sentez edildi. 1977'de santral sinir sisteminde (SSS) benzodiazepin reseptörlerinin tarif edilmesinden sonra benzodiazepinlerde önemli gelişmeler olmuştur. İki tip benzodiazepin reseptörü tarif edilmiştir (BZ1, BZ2). BZ1 reseptörleri özellikle uykuya aracılık eder. BZ2 reseptörleri kognisyon, bellek ve motor kontrolle ilişkilidir (12,16).

Benzodiazepinlerin terapötik indeksleri geniştir ve beş temel etkileri vardır; anti-anksiyete, sedasyon, antikonvülzan etki, kas gevşemesi ve amnezi. Karaciğerde metabolize edilirler ve metabolitleri de aktiftir. Eliminasyon yarı ömürleri bireyler arasında geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bunun nedeni kişilerin biyotransformasyon kapasiteleri ve ilaç dağılım hacimleri bakımından fark göstermeleridir. Değişkenlikte rol oynayan bir faktör de yaştır. Yaşlılarda yanlanma ömrü belirgin olarak daha uzundur. Benzodiazepinler güvenlik indeksi yüksek olan ilaçlardır. Alkol ve SSS'i depresanları ile birlikte alınırsa nispeten kolay bir şekilde intoksikasyon ve koma oluştururlar. Teratojenik etkisi nedeniyle gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır (10,16,17).

a. Diazepam: 1959'da sentez edildi. Etki başlangıcı hızlıdır ve etki süresi 2-4 saattir. Suda çözünmez. Karaciğerde metabolize olur. Yanlanma süresi yaklaşık otuz saattir. Aktif metabolitlerinin yanlanma süreleri ise, 36-90 saat arasındadır. Dolayısıyla, sedasyon amacıyla tekrarlı uygulanımı ya da infüzyonu uygun değildir. Akut sedasyon temininde

yeni ajanlara karşı bir üstünlüğü yoktur. İntravenöz doz aralığı 2-10 mg'dır. Küçük dozlarda (2-3 mg) titre edilerek, yavaş olarak verilebilir. Anksiyolizis için 2.5 mgr i.v. olarak, yavaş şekilde kullanılabilir. Yaşlılarda, çocuklarda ve belirgin karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Anterograd amnezi oluşturur nadiren retrograde amnezi oluşturur. Solunum depresyonu ve hipotansiyona yol açabilir. Opioidlerle kullanıldıklarında doz azaltılmalıdır (12,16).

b. Midazolam: İmidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Klinik olarak kullanılan benzodiazepinler içinde suda çözünen ve genel anestezi induksiyonu için kullanılan ilk türevidir. 1980'lerde klinik kullanıma çıktı. Midazolam karaciğerde 3 major metabolitine yıkılır. Midazolamın major metabolitleri farmakolojik olarak aktif değildir. Metabolitlerinin aktif olmaması ve yarı ömrünün kısa olmasından dolayı rebound etkisi yoktur. Kan-beyin bariyerini hızlı geçer. İntravenöz verildikten sonra 2-5 dakika içinde pik etki gözlenir. Midazolamın dağılım yarı ömrü 4-18 dakikadır. Eliminasyon yarı ömrü ise 1-4 saat kadardır. %94 oranında başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Midazolam anterograd amnezi yapar. Anterograd amnezi açısından diğer benzodiazepinlere üstündür. Midazolam retrograde amnezi oluşturmaz. Yanlanma ömrü kısa olmasından dolayı midazolam ile gözlenen klinik sedasyonun süresi diazepamdan oldukça kısadır. Sedasyonun öncelikli olduğu durumlarda diazepam daha etkili bir ajandır. Midazolam alışılmış dozlarda kardiyopulmoner sistem üzerinde minimal etkiye sahiptir. Midazolam etki başlangıcının hızlı olması ve kardiyopulmoner sistem üzerinde çok az etkiye sahip olmasından dolayı iskemik kalp hastalığı olan bireyler için bir induksiyon ajanı olarak tercih edilir (12, 16, 18).

Diazepam ve midazolam solunum sistemi üzerinde benzer etkiye sahiptir. Solunum sistemi üzerinde depresif etki yapar ve apne oluşturabilirler. Bu nedenle intravenöz midazolam resüsitasyon olanakları olan yerlerde yapılmalıdır. Solunum sistemi depresyonu, solunum arresti ile sonuçlanabileğinden midazolam tüm hastalarda yavaş olarak titre edilmelidir (12, 13).

Midazolam tedavisinden sonra sık olarak baş dönmesinden şikayet edilmiştir. Conner ve arkadaşlarının bir çalışmasına göre hastaların %46'sı baş dönmesinden şikayet etti. Buna rağmen hastaların %92'si midazolamın etkisinden memnundu ve

%100'ü bir başka operasyon gerekirse bu ilacı tercih edeceklerini belirttiler (19).

Midazolam diazepamdan 2-4 kat daha potent bir ajandır. Bilinçli sedasyon oluşturmak için 0.03-0.07 mg/kg dozlarda verilir. Sağlıklı bireylere anestezi indüksiyonu için 0.15-0.30 mg/kg dozlarda verilir. Bununla birlikte geniş cevap varyasyonu nedeniyle premedikasyon yapılmamış hastalarda anestezi indüksiyonu için 0.1 mg/kg'dan 0.7 mg/kg kadar yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Klinik olarak gerekli olan sedasyon, ilacın yavaş titrasyonu ile elde edilmelidir. Başlangıç dozu ve arızık tüm dozlar asla bolus olarak verilmemeli en az 2 dakikada verilmelidir. Sedatif etkisini değerlendirmek içinde en az 2 dakika beklenmelidir (13,14,16,20).

Yaşlı hastalarda debil hastalarda, narkotik ilaçlar veya diğer SSS deprecanslarını alan hastalarda düşük dozlarda kullanılmalıdır. Solunum depresyonu ve hipotansiyon yapabilir (12).

c. Lorezepam: Antianksiyetik ve sedatif etkisi olan bir benzodiazepindir. Suda çözünmez. İntravenöz verilmesinden sonra etkisinin başlangıcı yavaştır. Etki süresi uzundur. Titre edilme imkanı yoktur. Bu nedenlerle ayaktan sedasyon uygulamalarında çok tercih edilmez. Ortalama sedatif dozu 2 mg'dır, bir defada en fazla 2 mg olarak verilebilir ve günlük total doz 4 mg'dır. Hospitalize hastalar için mükemmel bir sedatif ajandır (12, 16).

d. Flunitrazepam: Suda çözünebilir bir benzodiazepindir. İntravenöz verildikten sonra 1-3 dakika arasında klinik etki oluşturur ve 5 dakika içinde pik etkiye ulaşır. Etki süresi 10 ile 60 dakika arasındadır. Eliminasyon yarılanma ömrü 34 saattir. Sedasyon için uygulanan doz 1.4-2 mg kadardır. Yan etkileri diğer benzodiazepinlere benzer. Flunitrazepam kullanımından sonra 24 saat araba ve alkol kullanımı yasaklanmalıdır (12).

e. Klordiazepoksid: Benzodiazepin türevi anksiyolitik ilaçların en eskisidir. Etki süresi diğer benzodiazepinlerden daha uzundur. İntravenöz sedasyonda çok nadir olarak kullanılır (12).

2. BARBİTÜRATLAR

Barbitüratlar, barbitürik asit deriveleridir. Barbitüratlar anestezi indüksiyonunda daha çok intravenöz olmakla beraber bazen rektal ve intramusküler olarak uygulanabilir. Barbitüratlar alkalik yapıda ve lipofilik ajanlardır. γ -aminobütirik asit (GABA) kompleksi üzerinden etki gösterirler. Karaciğerde suda eriyen ve aktivitesi olmayan maddele-

re dönüşürler. Doza bağlı olarak derin sedasyon, hipnoz, amnezi ve antikonvülf etki yaparlar. Analjezi yapmazlar. Tiopental ve metohexital, sedasyon ve genel anestezi indüksiyonunda en sık kullanılan barbitüratlardır. Çok kısa etkili barbitüratlar olarak adlandırılırlar. Metohexital'in etki süresinin kısalığı, hızlı uyanma zamanı, lokal komplikasyonların rölatif olarak azlığı, stabil solüsyon olması ve amnezi oluşturması nedeniyle diğer barbitüratlardan üstündür. Etki süresi 4-7 dakikadır. Ortalama sedasyon dozu 10-20 mg'dır. İşlem süresinin ortalama 20 dakika kadar olduğu girişimler için uygundur. Fraktür redüksiyonlarında, apsenin insizyon ve drenajı gibi prosedürlerde tiopental ve metohexital gibi preparatlar kullanılabilir. Yan etkileri arasında dolaşım depresyonu, tromboflebit, laringospazm, bronkospazm, iskelet kaslarında hiperaktivite gözlenebilir. Bu ajanlarda yüzeysel sedasyon, derin sedasyon ve genel anestezi arasındaki sınırlar ya da aralıklar oldukça dar olabilir. İntravenöz sedasyonda kullanılan diğer barbitüratlar pentobarbital, secobarbital'dir (12, 21).

3. PROPOFOL

Propofol iki isopropil grubu bağlanmış bir fenol halisidir. Propofol yalnızca intravenöz olarak kullanılır. Etki başlangıcı hızlıdır ve etki süresi kısadır. Bilinçli sedasyonda, genel anestezinin indüksiyonunda ve sürdürülmesinde kullanılır. Anestezi sonrasında kalıcı etki oluşturmazlar. Yaşlılarda dağılım hacmi az olduğu için doz azaltılmalıdır. Propofol %82 oranında karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir. Propofolün ameliyathane dışında kullanımı giderek artmaktadır. Bunun nedeni kullanımının kolay olması, etkili olması ve güvenli profile sahip olmasıdır. Ayrıca etkinin çok çabuk başlaması, hızla metabolize olması, ayılmanın çabuk olması ve antiemetik aktivite göstermesi gibi diğer bir takım avantajlara da sahiptir. Tek başına kullanıldığında bilinçli sedasyon oluşturmak için 0.75-1.0 mg/kg dozda kullanılırken genel anesteziyi indüklemek için 2-3 mg/kg dozda verilmesi gerekir ve her 5-6 dakikada bir doz tekrarı gerektirir. Propofolün kesilmesinden sonra 10-20 dakika içinde uyanma gerçekleşir. Midazolamda olduğu gibi propofol de analjezik etkiye sahip değildir. Sedasyon ve analjezi için fentanil gibi kısa etkili bir opioid ile kombinasyonu sık tercih edilir. Respiratuvar ve kardiyak depresyon yapar. Ani ve derin hipotansiyon ve bradikardi yapabilir. Bunların dışında myoklonus, tromboflebit ve enjeksiyon yerinde ağrı yapabilir. Küçük venlerden verildiğinde %28,

büyük venlerden verildiğinde %6 oranında enjeksiyon sahasında ağrı yapar. Lignocain ile beraber kullanılarak bu etkisi azaltılabilir (12,17,22).

Endoskopi prosedürleri süresince propofol uygulama protokolü (1)

Hasta monitöriizasyonu:

1. Propofol alan tüm hastalar oksijen saturasyonu, kalp hızı, kan basıncı, EKG, CO₂ seviyeleri ve solunum sayısı için monitörize edilmelidir. Bu muayene sırasında hem endoskopistin hem de hemşirenin sorumluluğu altındadır.

2. Göğüs inspeksiyonu ve respiratuar fonksiyon, endoskopi hemşiresi tarafından monitörize edilecektir.

3. Oksijen desteği rutin olarak uygulanmaz. Oksijen saturasyonu %90'ın altına düşerse çene veya yanak uyanısı yapılmalıdır. Oksijen saturasyonu 30 saniye %90'ın altında kalırsa oksijen desteği 4 L/dakika olarak sağlanmalıdır.

4. Resüsitasyon ekipmanı eksiksiz olarak endoskopi odasında hazır bulundurulmalıdır.

Sedasyon için protokol

1- Meperidin ve midazolam uygulaması:

70 yaş ve altı: meperidin 50 mg (veya fentanyl 75 mcg), ve midazolam 1 mg IV.

70 yaş üzeri: meperidin 25 mg (veya fentanyl 50 mcg) ve midazolam 0,5 mg IV.

2- Propofol uygulaması:

Propofol (10 mg/mL konsantrasyonda) 5 veya 10 mL enjektör içinde verilmelidir. Genellikle 70 yaşın altındaki sağlıklı bir hastada 10 mL, 70 yaşın üzerindeki hastalarda ise 5 mL kullanılır. Başlangıç dozu 10 mg (1 mL) i.v. dır. Ek olarak yeterli sedasyon sağlanana kadar her 30-60 saniyede bir 5-10 mg verilebilir. Bazı durumlarda, hastanın daha önceki daha küçük (5-10 mg) doz cevabına bağlı olarak, 15 mg bolus verilebilir.

Boluslar, aşağıdaki parametrelerle 30-60 saniyelik intervallerle verilebilir:

SaO₂>%90

PCO₂<45 mmHg

Endoskopist, bütün medikasyonlarda doz kararını vermede sorumludur.

4. KETAMİN

Ketamin 1960'ların başlangıcında kullanım alanına girmiştir. Fensiklidin grubu nonbarbitürat intravenöz anesteziiktir. İntravenöz ve intramusküler olarak uygulanabilir. Yağda yüksek çözünürlüğe sahiptir. Karaciğerde metabolize olur. Eliminasyon yarı ömrü 1-2 saattir. Ketamin i.v., i.m., oral, transmukozal ve rektal olarak verilebilir. Farmakodinamik etki uygulama yoluna bağlıdır Ketaminin etkileri sedasyon, hipnoz, disosiyasyon, analjezi ve amnezi olarak sıralanabilir. Analjezik etkisi morfinin 2 katıdır. Midazolam ile aynı seviyede amnestik etki yapar. Ketamin uygulandıktan sonra hasta, trans benzeri bir duruma girer. Hastanın gözü genellikle açıktır, uyanık olarak görünür fakat uyaranlara cevapsızdır, çevreden kopmuş gibidir. Bu tablo disosiyatif anestezi olarak adlandırılır. İşitsel, görsel ya da ağrılı uyaranlar gibi dış uyaranlar korteks seviyesinde algılanamaz. Havayolu ve solunum refleksi korunur. Kardiyorespiratuar stabiliteyi korur. Ketamin kısa etkili işlemlerde kullanılır. İntravenöz olarak 0.5-1 mg/kg 30-60 saniyede verilmelidir. Etki 30 saniyede başlar ve 5-15 dakika kadar sürer. Uygun analjezi ve sedasyonu sürdürmek için, ihtiyaç duyulduğunda 5 ila 10 mg'lık ilave dozlar yapılabilir. İntramusküler dozu 2-4 mg/kg'dır.

Hipersalivasyon ve bronkore yapabilir. Bundan dolayı, özellikle aktif üst solunum yolu enfeksiyonu olanlarda bazen laringospasm ortaya çıkabilir. Hipersalivasyon ve bronkoreyi azaltmak için atropin verilebilir. Derin solunum depresyonu nadirdir. Nadiren kusma görülür. İlacın etkisinden çıkış sırasında halüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Bu yan etki, ilacın i.m. ya da yavaşça i.v. uygulanmasıyla, uyanmanın sessiz bir yerde yaptırılmasıyla, en önemlisi birlikte bir benzodiazepin kullanımıyla önlenir. Benzodiazepinler ketamin uygulandıktan sonra verilmelidir. Böylece ilaçların kümülatif sedasyon etkisi daha iyi tolere edilir. Aksi takdirde solunum depresyonu gelişebilir. Ketamin, intrakranial basınç artışı, iskemik kalp hastalığı ve psikiyatrik hastalığı olanlarda kontrendikedir (12,17).

5. OPIOİD ANALJEZİKLER

Bu gruptaki ilaçlar güçlü analjezik etki ile birlikte SSS üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar. Narkotik analjezikler mutad dozlarda verildiklerinde uyuşukluk veya sedasyon hali ve bazen stupor hali meydana getirirler. Analjezik tesirleri SSS üzerindeki etkilerinin bir sonucudur. Narkotik analjezikler, SSS'deki nöronlarda nöromediyatör

olarak görev yapan endojen peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar. Özellikle ağrınlı işlemlerde tercih edilen ilaç grubudur (12, 17, 23).

a. Morfin: Morfin sülfat klasik narkotik analjeziktir. Ayaktan intravenöz sedasyonda çok nadir olarak kullanılır. Analjezi, öfori ve sedasyon yapar. İ.V. verilmesinden 15-30 dakika sonra zirve analjezik etkisi ortaya çıkar. Morfinin karaciğerde iki metaboliti oluşur. Bir metabolit olan Morfin-6-glukronid morfinden 4 kez daha potenttir. Morfinin metabolitleri böbreklerden atılır ve böbrek yetmezliğinde vücutta birikirler.

Ortalama sedatif doz 5-6 mg'dır. Bu doz 10-15 dakikada bir tekrarlanabilir. Pek çok yetişkinde toplam 10-20 mg ile, maksimum 3-4 saatlik analjezi elde edilir. Analjezi gerektiren durumlarda da kullanılabilir. Çok yavaş verilmelidir. Solunum depresyonu, bulantı, kusma, konstipasyon, biliyer spazm ve idrar retansiyonuna yol açar. Hipotansiyona yol açabilir. İleri derecede sedasyon ve solunum depresyonu oluşursa, intravenöz olarak naloksan kullanılabilir (12,23).

b. Meperidine: Fenilpiperidin türevidir. 1939 yılında geliştirilmiş bir ilaçtır. Kitlesine göre analjezik etkinliği morfininkinden daha düşüktür. Analjezik dozda verildiğinde etkisi morfinden hızlı başlar ve daha kısa sürer. Sedasyon ve öfori yapar. Meperidine intravenöz olarak verildikten 2-4 dakika sonra etkisi başlar yaklaşık olarak 35-40 dakika kadar etkisi devam eder. Etki süresi açısından bireyler arasında anlamlı farklılık olabilir. Etki süresinin kısa olması vücutta çabuk metabolize olması nedeniyledir. Karaciğerde hidroliz ve N-metilasyon yolu ile metabolize edilir. Normeperidine dönüşür. Bu metabolitin analjezik etkinliği düşüktür ancak SSS daha fazla stimüle eder ve konvülsiyon yapabilir. Normeperidinin yanlanma ömrü meperidinden uzun olduğu için meperidinin sık tekrarında vücutta birikir. Böbrek yetmezliği olanlarda bu durum daha hızlı gelişir (12,17,23).

Meperidinin ortalama dozu 50 mg civarındadır. Bu dozda verildiğinde sedasyonun derinliğinde anlamlı bir değişiklik yapmadan iyi bir analjezi sağlar. Meperidine genelde bir sedatif-hipnotik ilaç takiben verilir. 0.5-1 mg/kg i.v. olarak çok yavaş olarak verilir. 5-10 dakika arayla tekrarlanabilir. Total 1.0-3.0 mg/kg ile 2-3 saat süren analjezi elde edilir. Meperidine daima 10 mg/ml aşmayacak konsantrasyonlar şeklinde verilmelidir.

Morfin kadar olmamakla beraber safra yollarında ve oddi sfinkterinde spazm ve safra basıncında yükselme yapar. Morfin kadar belirgin olmasa da spazmojenik etkisi vardır. Konstipasyon etkisi fazla değildir, bunda etki süresinin kısa olmasının rolü vardır. Meperidin öfori, sedasyon, bulantı, kusma ve solunum depresyonu yapar. Direkt miyokard depresyonu etkisi vardır. Histamin serbestleştirici etkisi vardır. Bu nedenle hemodinamik yönden stabil olmayan hastalarda tercih edilmez. Meperidin MAO inhibitörleriyle kullanıldığında ajitasyon, rijidite, hiperpireksi, konvülsiyonlar, solunum depresyonu, hipotansiyon, koma ve ölüme yol açabilir (12, 17, 23, 24).

c. Fentanil: Fentanil ayaktan anestezide çok sık kullanılır. Hızlı başlangıçlı ve kısa etkili narkotik analjeziktir. Morfinden yaklaşık 100 kat daha potenttir. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-4 saattir. İntravenöz olarak verildikten sonra 1 dakika içinde etkisi başlar. 2-3dakikada zirve etkiye ulaşır. Ortalama etkinlik süresi 30-60 dakika kadardır. Kısa işlemlerde analjezik olarak, genel ve bölgesel anestezide yardımcı olarak kullanılabilir. Sedatif ve hipnotiklerle beraber kullanılabilir.

Dozu 1-5 mikrogram/ kg'dır. Çok yavaş verilmelidir. Solunum depresyonu yapabildiği için dikkatli olarak monitörize edilmelidir. Kaşın, bulantı, kusma, hipotansiyona neden olabilir. Histamin serbestleşmesi yapmaz, bu özelliği pulmoner bronkospastik hastalığı olanlar için önemli bir avantajdır. Solunum depresyonu gelişirse oksijen desteği, solunum desteği sağlanmalıdır. Bir opioid antagonist olan naloksan verilir (12).

6. NALOKSAN

Naloksan sentetik tam bir antagonisttir. Morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı etkilerden solunum depresyonu ile birlikte analjeziyi, komayı, miyozisi, konvülsiyonu, gastrointestinal etkileri, biliyer spazmı, hipotansiyonu ve hiperglisemiye antagonistize eder. Naloksan intravenöz yolla verildiğinde etkisi 2 dakika içinde başlar. Vücutta çok çabuk metabolize edilir. Etki süresi kısa olduğu için tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulur. İntamüsküler ve subkutan verildiğinde etkisi 10 dk içinde başlar. Opioid bağımlı komplikasyon gelişmemiş bir girişimden sonra, çabuk derlenme-uyanma sağlamak için kullanılmaz. Naloksan alışımlı dozlarda kullanıldığında belirgin bir yan tesir oluşturmaz. Bağımlılık ve tolerans geliştirmesini engeller. Naloksan bunun dışında narkotik analjezik bağımlılığının tedavisinde kullanılır (12, 23).

7. FLUMAZENİL

Benzodiazepinler tarafından oluşturulan sedatif etkileri kompetitif mekanizmalar ile geri çevirir. SSS üzerinde etkileri minimaldir. Ağız yolu ile verildiğinde hızlı abzorbe edilir ve yüksek hepatik klirense sahiptir. Yanılama ömrü 54 dakikadır. Plazma proteinlerine %40 oranında bağlanır. %0.2'den daha azı değişmeden ekstrakte edilir. İntravenöz verildikten sonra doza bağlı olarak etki süresi 15 ile 140 dk arasındadır. Flumazenil sedasyon sırasında sözlü iletişim kaybolursa, apne oluşursa, paradoksal reaksiyonlar gelişirse ve hastanın genel durumunu bozacak istenmeyen durumlar olursa sedasyonun acil olarak geri çevrilmesine olanak tanır. İstenen etki oluşuncaya kadar her 1-2 dakikada bir 0.1-0.2 mg i.v. verilebilir. Uzun etki süreli bir benzodiazepin alınmışsa tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulabilir. İntravenöz olarak 100 mg kadar iyi tolere edilir. Benzodiazepin bağımlısı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Flumazenil, benzodiazepinlere bağlı solunum depresyonu, hemodinamik instabilite gibi komplikasyonlarda kullanılır. Komplikasyon gelişmeyen hastaların sedasyondan çıkarmak için kullanılmamalıdır (12,17,25).

ANTİSPAZMODİKLER

Antikolinergik ilaçlar (atropin, hyoscine butylbromide ve hyoscyamine sulphate gibi) endoskopik premedikasyonda sıklıkla kullanılır. Buna karşın, bu ilaçların kardiyovasküler sisteme, gözlere, üriner sistem, ve tükürük sekresyonuna yan etkileri olabilir. Bu nedenle kardiyak hastalığı olan hastalara, dar açılı glokom veya prostatik hipertrofil hastalara tavsiye edilmez.

Glukagon alternatif olarak kullanılabilir. Ancak bu ilaç gecikmiş reaktif hipoglisemiye neden olabilir. Yaşlı hastalarda etkileri tam olarak değerlendirilmemiştir. Hashimoto ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada glukagon, hem kardiyak hastalığı olanlarda hem de olmayan yaşlı hastalarda üst gastrointestinal endoskopi için butylscopolamine bromide'den daha etkili ve güvenli olarak bildirilmiştir. Altmış yaşın üzerindeki 240 hasta 10 mg butylscopolamine bromide i.v. veya 1 mg glukagon i.v. için randomize edilmişler. Butylscopolamine bromide'den sonra kalp hızında devamlı bir artış gözlenmiş ama glukagondan sonra gözlenmemiştir. Pulse oksimetre ile ölçülen kan basıncı ve oksijen saturasyonu her iki grupta benzer bulunmuştur. Muayeneden 1 saat sonra iki glukoz tableti uygulanması glukagon ile meydana gelen hi-

poglisemi ile ilişkili semptomları anlamlı olarak düzeltmiştir (26).

ÇÖZÜM BEKLEYEN SORUN

Bilinçli sedasyon, günümüzde endoskopik işlemlerde batı toplumunda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Fakat bu sedasyonu kimin vereceği konusunda bir fikir birliği oluşmuş değildir. Propofol kısa etkili sedatif ve hipnotik bir ilaç olarak genellikle genel anesteziyi indüklemek için kullanılmakta iken günümüzde en güvenilir sedasyon yapıcı ajan olarak kabul edilmektedir. Propofolün etkisinin hemen başlaması ve etkisinin kısa sürmesi tercih nedenidir. Enjeksiyon yerindeki geçici yanma hissi dışında önemli bir yan etkisi yoktur. Hasta işlemi hatırlamaz ve dakikalar içinde normale döndüğünden evine gidebilmektedir. Hatta hasta işine dönebilmektedir. Çünkü ilaca bağlı sersemlik görülmez.

Fakat propofolün terapötik penceresi dar olduğundan bazen genel anesteziyi tetikleyebilir ve solunum depresyonu ortaya çıkar. Bu durumda anesteziste gereksinim doğar. Bu nedenle sedasyonu anestezistin vermesi gerektiğini ileri süren araştırmacılar vardır. Elbetteki endoskopi salonunda bir anestezistin olması arzu edilir fakat bu oldukça pahalı bir çözümdür. Ayrıca anestezistlerde genel anestezi uygulamasında kalmayı tercih etmektedirler. Bu nedenle özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok eyalet eğitilmiş anestezi hemşirelerinin endoskopi ünitelerinde sedasyon yapmalarına izin vermiş bulunmaktadır. Bu konuda binlerce olguyu içeren çalışmalar yayınlanmaktadır. Eğitilmiş hemşirelerin sedasyon vermesinin hiçbir önemli komplikasyona neden olmadığını, bu araştırmalar ortaya koymaktadır. Bununla birlikte endoskopiye bağlı ölümün nadir de olsa ölüm görülen olgularda nedenin %40'ının anesteziye bağlı olması nedeni ile anestezistler sedasyonun kendi alanları içinde kalmasını savunmaktadırlar. Ancak sorunun nasıl olacağını onlarda bilmemektedir çünkü endoskopi alanına hizmet verecek insan gücü yoktur.

Diagnostik endoskopi ve girişimsel endoskopide sedasyonun kullanımının gün geçtikçe artacağı düşünüldükten yeni önlemleri bizler de almak zorundayız. Bu konunun çözümü için Anesteziyoloji ve Gastroenteroloji uzmanlık dernekleri gayret sarfetmek durumundadır. Amaç hastalarımıza daha güvenli hizmet vermektir. Sedasyonu anestezi servislerinde eğitilmiş hemşire veya hekimlerin vermesi

gerekmektedir. Bu konuda eğitimi belgelenmiş insan gücüne acilen gereksinim vardır. Az bilgili kişiler daha zararlı olacağından çok iyi yetiştirilmiş

yeterli bilgiye sahip insanlara ihtiyacımız olduğu açıktır. Onlar endoskopi ekibinin olmazsa olmazları olacaktır.

KAYNAKLAR

1. The American Society of Anesthesiologists: Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-17.
2. Minocha A, Srinivasan R. Conscious Sedation. *Dig Dis Sci* 1998; 43(8): 1835-44.
3. Whitwam JG. Anxiolysis, Sedation and Anaesthesia. In: Principles and Practice of Sedation. 1st ed. Whitwam JG, McCloy RF (eds). United kingdom. Blackwell Science. 1998. s3-7.
4. Kohsy G, Nair S, Norkus EP, Hertan HI, Pitchumoni CS. Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6): 1476-9.
5. Innes G, Murphy M, Nijssen-Jordan C, et al. Procedural sedation and analgesia in the emergency department. Canadian Consensus Guidelines. *J Emerg Med* 1999; 17: 145-56.
6. Hung CT, Chow YE, Fung CF, Koo CH, Lui KC, Lam A. Safety and comfort during sedation for diagnostic or therapeutic procedures. *HKMJ* 2002; 8(2): 114-22.
7. Cataldo PA. Colonoscopy without sedation: a viable sedative. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 257-61.
8. McCloy RF. Gastroenterology. In: Principles and Practice of Sedation. 1st ed. Whitwam JG, McCloy RF (eds). United kingdom. Blackwell Science. 1998. pp 119-25.
9. Daneshmend TK, Bell GD, Logan RFA. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: result of a nationwide survey. *Gut* 1991; 32: 12-5.
10. Lazzaroni M, Porro GB. Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy* 1998; 30: 53-60.
11. Lieberman DA, Wuerker CK, Katon RM. Cardiopulmonary risk of esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 1985; 88: 468-72
12. Malamed SF. Pharmacology. In: Sedation A guide to patient management. Malamed SF(ed). Missouri. Mosby Company. 1989; s330-379.
13. Malamed SF. Techniques of intravenous sedation. In: Sedation A guide to patient management. Malamed SF(ed). Missouri. Mosby Company. 1989; s379-401.
14. Whitwam JG, McCloy RF. Techniques for Conscious Sedation. In: Principles and Practice of Sedation. 1st ed. Whitwam JG, McCloy RF (eds). United kingdom. Blackwell Science. 1998. s54-72
15. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. <<http://www.asahq.org/>>
16. Reves GJ, Glass PSA, LubWarsky DA. Nonbarbiturate intravenous Anesthetics. IN: Anesthesia. 5th. ed. Miller RD (ed). Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, s228-72.
17. Whitwam JG, Ma D. Pharmacology. In: Principles and Practice of Sedation. 1st ed. Whitwam JG, McCloy RF (eds). United kingdom. Blackwell Science. 1998. s8-54
18. Sanders LD, Davies-Evans J, Rosen M, Robinson MR. Comparison of diazepam with midazolam as i.v. sedation for outpatient gastroscopy. *Br J Anaesth* 1989; 63: 726-31.
19. 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.
20. Lindahl SGE. The use of midazolam in premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 79-83.
21. Fragen RJ, Avram MJ. Barbiturates. IN: Anesthesia. 5th. ed. Miller RD (ed). Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, s209-27.
22. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42: 3-6.
23. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetic. In: Anesthesia. 5th. ed. Miller RD (ed). Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, s228-72.
24. Sherman S, Gottlieb K, Uzer MF, Smith MT, Khusro QK, Earle DT, Brunelle RL, Hawes RH, Lehman GA. Effects of meperidine on the pancreatic and biliary sphincter. *Gastrointest Endosc* 1996; 44(3): 239-42.
25. Whitwam JG. Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *BMJ* 1998; 22: 297-8.
26. Hashimoto T, Adachi K, Ishimura N, et al. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study with butylscopolamine bromide. *Gastrointest Endosc* 2002; 16: 111-18.