



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOSKOPİK SUBMUKOZAL ADRENALİN ENJEKSİYONUNUN
KARDİYAK YAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK KURTOĞLU**

DÜZCE-2020



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOSKOPIK SUBMUKOZAL ADRENALİN ENJEKSİYONUNUN
KARDİYAK YAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK KURTOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERKAN TORUN**

DÜZCE-2020

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Serkan TORUN'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Onur EŞBAH, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Doç. Dr. Türkay AKBAŞ, Dr. Öğr. Ü. Kürşad ÖNEÇ, Dr. Öğr. Ü. Attila ÖNMEZ ve Dr. Öğr. Ü. Salih TOKMAK'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Dahiliye Servisi, Gündüz Tedavi Ünitesi, Diyaliz Ünitesi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşime,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Burak KURTOĞLU

ÖZET

Giriş: Endoskopi, günümüzde tanıdan tedaviye çok farklı amaçlarla ve sık olarak uygulanan bir işlemdir. Adrenalinin hemostazı sağlama konusunda etkili ve kullanımı kolay olması nedeniyle, klinik pratikte gastrointestinal sistem kanamaları, polipektomiler, endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon sırasında farklı dozlarda ve titrelerde adrenalin submukozaya enjekte edilmektedir. Ancak bu uygulamanın kardiyak açıdan etkileri ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu tezin amacı gastrointestinal traktus submukozasına klinik pratikte yıllardır rutin olarak uygulanmakta olan adrenalin enjeksiyonunun kardiyak açıdan güvenilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda; Ağustos 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında endoskopi yapılan, 18 yaş üstü hastalarla prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 1:1000, 1:10.000 ve 1:20.000 titrelerinde adrenalin uygulanan gruplar ve adrenalin uygulanmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 146 hasta dahil edilmiştir. İşlemler sırasında değişen konsantrasyonlar ile verilen adrenalinin sistemik etkilerini araştırmak için 0. 3. 6. 9. ve 12. dakikalarda nabız (atım/dakika), sistolik ve diastolik kan basıncı (mmHg) ölçülerek kayıt altına alınmıştır. Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 05.08.2019 tarihli, 2019/162 karar numaralı izin alınarak ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Cinsiyet, yaş, komorbid hastalık varlığı, beta bloker kullanımı, kalsiyum kanal blokeri kullanımı ve diğer anti-hipertansif ilaç kullanımı açısından gruplar homojendir. Sistolik, diastolik kan basıncı ve nabız verileri incelendiğinde; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp hızı parametrelerinde, farklı titrelerde adrenalin uygulanan dört kolda, adrenaline bağlı anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak her gruba kendi içinde bakıldığında, diastolik kan basıncı ve kalp hızında zamanla anlamlı bir artış olduğu bulunmuş, sistolik kan basıncında ise artış görülmemiştir.

Sonuç: Yaptığımız çalışma, günlük klinik pratikte uygulanan doz ve titrelerin üzerine çıkılmasının gerektiği durumlarda, adrenalinin kardiyovasküler açıdan güvenli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bu konuda daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adrenalin, endoskopi, gastrointestinal kanama, kan basıncı, nabız



ABSTRACT

Introduction: Endoscopy is a procedure that is used frequently and for very different purposes from diagnosis to treatment. Adrenaline is injected into the submucosa in different doses and titers during gastrointestinal system bleeding, polypectomies, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection, since adrenaline is effective in providing hemostasis and is easy to use. However, there are not enough studies in the literature regarding the cardiac effects of this application. The aim of this thesis is to investigate the cardiac safety of adrenaline injection to the gastrointestinal tract submucosa, which has been routinely applied in clinical practice for years.

Material and Method: This study was conducted prospectively with patients over 18 years of age who underwent endoscopy between August 2019 - February 2020 in Düzce University Health Application and Research Center Gastroenterology Department. A total of 146 patients were included in the study, including patients who were administered adrenaline at 1:1000, 1:10.000 and 1:20.000 titers, and the control group without adrenaline. Pulse (beats/minute), systolic and diastolic blood pressure (mmHg) were measured and recorded at the 0th, 3rd, 6th, 9th and 12th minutes after injection to investigate the systemic effects of adrenaline given with varying concentrations during the procedures. This study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki by obtaining permission from the Düzce University Ethics Committee, dated 05.08.2019, decision number 2019/162.

Results: The groups were homogeneous in terms of gender, age, presence of comorbid diseases, use of beta blockers, use of calcium channel blockers and use of other anti-hypertensive drugs. When systolic, diastolic blood pressure and pulse data were examined, there was no significant increase in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate parameters due to adrenaline, in four arms of the study, representing different titers of adrenaline. However, when each group was examined within itself, it was found that there was a significant increase in diastolic blood

pressure and heart rate over time, but no increase was observed in systolic blood pressure.

Conclusion: Our study suggests that adrenaline is cardiovascularly safe when it is necessary to exceed the dose and titers applied in daily clinical practice. We believe that our study will shed light on randomized controlled studies to be conducted with a higher number of patients.

Keywords: Adrenaline, endoscopy, gastrointestinal hemorrhage, blood pressure, pulse



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endoskopinin Tanımı ve Amacı.....	2
2.2. Endoskopinin Tarihçesi	2
2.3. Endoskopi ve Radyoloji	3
2.4. Endoskopi Ekipmanları	4
2.4.1. Rijid Endoskoplara	4
2.4.2. Fleksibl Endoskoplara	5
2.5. Endoskopi Aksesuarları.....	5
2.5.1. Biyopsi Forsepsi	5
2.5.2. Sitoloji Fırçası.....	6
2.5.3. ERCP Katateri.....	6
2.5.4. Enjeksiyon Katateri.....	6
2.5.5. Yabancı Cisim Forsepsi	6
2.5.6. Polipektomi Teli (Snare Wire).....	7
2.5.7. Stentler	7
2.5.8. Diğer Aksesuarlar	7
2.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi	8
2.6.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Endikasyonları.....	8
2.6.1.1. Dispepsi.....	8
2.6.1.2. Disfaji ve Odinofaji.....	8
2.6.1.3. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı.....	8
2.6.1.4. Üst Gastrointestinal Kanama.....	8

2.6.1.5. Kusma	8
2.6.1.6. Demir Eksikliği Anemisi	9
2.6.1.7. Diğer Endikasyonlar.....	9
2.6.2. Özofagogastroduodenoskopinin Kontraendikasyonları.....	9
2.6.3. Gereksiz Endoskopi Yapılan Durumlar	10
2.7. Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopisi	10
2.7.1. Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Endikasyonları	11
2.7.1.1. Tanısal Amaçlı Endikasyonlar	11
2.7.1.2. Takip Amaçlı Endikasyonlar	11
2.7.1.3. Tedavi Amaçlı Endikasyonlar.....	12
2.7.2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları	12
2.8. Polipektomiler	12
2.9. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi.....	13
2.9.1. ERCP Endikasyonları	14
2.9.1.1. Koledok Taşı	14
2.9.1.2. Safra Yolu Darlıkları.....	14
2.9.1.3. Postoperatif Komplikasyonlar.....	14
2.9.1.4. Pankreas Hastalıkları.....	14
2.9.1.5. Ampulla Vateri Hastalıkları	14
2.9.1.6. Diğer Endikasyonlar.....	15
2.9.2. ERCP Kontraendikasyonları.....	15
2.10. Endoskopik İşlemlerde Adrenalinin Yeri.....	15
2.10.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları ve Adrenalin	15
2.10.2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları ve Adrenalin.....	17
2.10.3. Polipektomiler ve Adrenalin	17
2.10.4. ERCP ve Adrenalin.....	18
2.10.5. Endoskopik Rezeksiyon ve Adrenalin	19
2.10.6. Perkütan Endoskopik Gastrotomi ve Adrenalin.....	19
2.10.7. Tümör Eksizyonları ve Adrenalin.....	20
2.10.8. İntraoperatif Enjeksiyonlar ve Adrenalin	20
2.11. Adrenalinin Genel ve Kardiyak Etkileri.....	20
2.12. Adrenalin ve Lokal Anestezik Maddeler.....	21

2.13. Adrenalinin Çeşitli Uygulama Yolları Kullanıldığında Oluşan Etkileri (Oral, Portal Ven İçine, Vena Kava İçine, Juguler Ven İçine vb.)	22
2.14. Endoskopik Adrenalin Enjeksiyonları ve Kardiyak Yan Etkiler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Grubu.....	23
3.2. Endoskopik İşlemler.....	23
3.3. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması	23
3.4. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Demografik Veriler	25
4.2. Kan Basıncı	27
4.3. Nabız	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

ALP:	Alkalen Fosfataz
EMR:	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ER:	Endoskopik Rezeksiyon
ERCP:	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ESD:	Endoskopik Submukozal Diseksiyon
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
FAP:	Familyal Adenomatöz Polipozis
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
GİS:	Gastrointestinal Sistem
HNPCC	Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser
MRCP:	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
PEG:	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PPI:	Proton Pompa İnhibitörü

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sistolik kan basıncının çeşitli konsantrasyonlardaki adrenalin enjeksiyonuna bağlı zamana göre değişimi.....	28
Şekil 2. Diyastolik kan basıncının çeşitli konsantrasyonlardaki adrenalin enjeksiyonuna bağlı zamana göre değişimi.....	29
Şekil 3. Nabzın çeşitli konsantrasyonlardaki adrenalin enjeksiyonuna bağlı zamana göre değişimi.....	30



TABLÖLAR

Tablo 1. Demografik veriler.....27

Tablo 2. Sistolik ve diyastolik kan basıncının ve nabzın ortalama değerleri.....31



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopi, günümüzde tanıdan tedaviye çok farklı amaçlarla ve sık olarak uygulanan bir işlemdir. Adrenalin, hemostazı sağlama konusunda etkili ve kullanımı kolay olması nedeniyle; gastrointestinal sistem kanamaları, polipektomiler, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) başta olmak üzere birçok endoskopik işlem sırasında, submukozal enjeksiyon şeklinde sıkça kullanılmaktadır (1,2).

Eski tarihli farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmalar oral verilen adrenalinin mide ya da ince barsak enzimleri tarafından yıkıldığını, portal vene verilen adrenalinin ise karaciğerde yıkıldığını göstermekte ve adrenalinin sistemik etkilerinin olmadığını desteklemektedir. Bununla birlikte, adrenalinin endoskopik submukozal enjeksiyonunu takiben oluşabilecek sistemik hemodinamik değişiklikler bugüne kadar yeterince analiz edilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, gastrointestinal traktus submukozasına klinik pratikte yıllardır rutin olarak uygulanmakta olan adrenalin enjeksiyonunun kardiyak açıdan güvenilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endoskopinin Tanımı ve Amacı

Endoskopi isminin kökeni Yunancaya dayanmaktadır. Yunanca “iç” ve “inceleme” anlamlarına gelen “endo” ve “skopi” kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Endoskopi; özofagus, mide, duodenum, jejunum, ileum, kolon ve rektumun incelenmesi ve gerekli durumlarda tedavi amaçlı işlemlerin uygulanmasıdır (3). Günümüzde, ağız yoluyla özofagogastroduodenoskopi, enteroskopi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), laringoskopi, bronkoskopi gibi işlemler yapılabilirken; anal yoldan da rektoskopi, rektosigmoidoskopi ve kolonoskopi gibi işlemler uygulanabilmektedir.

2.2. Endoskopinin Tarihçesi

Hipokrat'ın muayenelerinde yardımcı bir aparat olarak rektal spekulum kullanması, endoskopinin tarihini Hipokrat'a kadar dayandırmaktadır. Modern anlamda diyebileceğimiz endoskopi ise Bozzini tarafından 1805 yılında Frankfurt'ta geliştirilen kendisinin “Lichtleiter (ışık iletici)” adını verdiği aletin kullanılmasıyla başlamıştır. Mesane taşları ve neoplazmlar, bu alet yardımıyla endoskopik olarak görülebilmektedir. Wolf ve Schindler 1932'de, optik eksenli bükülebilir bir gastroskop cihazı geliştirmişlerdir. Bu gastroskopun sadece distal bölümü bükülebilir özellikte olup, proksimal kısmı rijid durumdaydı. Midenin büyük bir bölümünün endoskopisi, bu alet yardımıyla mümkün olabilmekteydi. Endoskopi alanındaki bu ve benzeri çalışmalarından dolayı, Rudolf Schindler'e “gastrointestinal endoskopinin babası” yakıştırması uygun görülmüştür (4,5). Bununla birlikte, 20. yüzyıl başlarından itibaren özofagoskopi, proktoskopi, laringoskopi, sistoskopi gibi açık kavite için olan endoskopik cihazlar, tıpta kullanılabilir bir hale gelmiştir. Kapalı kavite endoskopisiyse, bu tarihlerde henüz denenmemiştir.

Yaklaşık 30 sene öncesine kadar, özofagus endoskopisi rijid, mide endoskopisi ise semi-fleksibl endoskoplara, yani iki farklı aletle yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1963 yılında anal yoldan kullanılabilen ilk fiberoskop uygulamaya alınmıştır. 1969 yılında Fox, Dean, Shearman ve Overholf, kolonoskopun kolonda nasıl ilerletilmesi gerektiğinin prensiplerini belirlemişlerdir. ERCP işleminin, 1968 yılında ilk defa Amerikalı cerrah Dr. McCune ve arkadaşları

tarafından uygulandığı bildirilmiştir (6). 1974 yılında endoskopik sfinkterotomi (papillotomi) ilk defa Kawai tarafından uygulanmıştır (7). Bu işlem, ilerleyen senelerde stent yerleştirilmesi, darlıkların dilatasyonu ve taş ekstraksiyonu gibi birçok girişim açısından öncü olmuştur.

Ülkelerinde yaygın olan mide kanseri nedeniyle Japonya, özellikle gastroskopi konusunda ileri bir seviyeye ulaşmıştır. Bu nedenle Japonların, endoskopinin ve fiberoptik aletlerin geliştirilmesinde çok büyük katkıları olmuştur. Ancak kolonoskopiye katkıları, kolorektal hastalıkların Japonlarda daha az olması sebebiyle, daha sınırlı olmuştur (8,9).

Günümüz uygulamalarında endoskopi teşhisten öte, aynı zamanda tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Polipektomiler, özofagus varislerine sklerozan madde enjeksiyonu ya da lastik bant tedavisi, ampulladaki benign lezyonlara ampullektomi uygulanması, erken mide kanserlerine EMR veya ESD uygulanması, kanamalara müdahale, yabancı cisimlerin çıkartılması, darlıkların dilatasyonu bu uygulamalardan yalnızca bazılarıdır (4). Bu tedavi uygulamaları sayesinde; gastrointesinal fistüller, akalazya, erken gastrik kanser, pankreatik psödokistler ve nöroendokrin tümörler dahi endoskopik olarak tedavi edilebilmektedir (10).

2.3. Endoskopi ve Radyoloji

Gastrointestinal endoskopi, ulaşılmış olduğu noktada, üst sindirim sisteminin ve kolonun değerlendirilmesi açısından radyolojik tetkiklerin yerini büyük oranda almış durumdadır. Bazı radyolojik tetkikler ucuz olması, komplikasyon ihtimalinin az olması nedeniyle bazı üstünlüklere sahip olsa da; bu tetkikler için en önemli dezavantaj, herhangi bir lezyon görüldüğünde, biyopsi almak için tekrar endoskopik girişim yapılmasını gerektirmesidir.

Endoskopi alanında gelişmeler sürekli olarak devam etmektedir. Endoskopik ultrasonografi (EUS), kolanjiyoskopi, pankreatoskopi gibi uygulamaların yanında, kapsül endoskopisi ve bu endoskopik görüntülemelere alternatif olan manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), virtual (sanal) kolonoskopi benzeri yöntemler kullanıma girmiştir. Tanısal amaçlı kullanımda MRCP, büyük oranda ERCP'nin yerini almıştır. Son 20 yılda, gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde kullanılabilecek mikro-robotik teknolojiler ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup

endoskopi için; tırtıl, yılan, telsiz robotik, hap büyüklüğünde olup yutulan endoskoplar adına alınan patentler bulunmaktadır. Bunlardan “kapsül endoskopisi” gibi bazıları rutin klinik kullanıma da girmiştir. Bu işlem, ince bağırsaktaki şüpheli lezyonların tetkikinde kullanılmakta olup işlemin enteroklizisten üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.4. Endoskopi Ekipmanları

2.4.1. Rijid Endoskoplar

Endoskopi uygulamasında rijid endoskoplar büyük bir öneme sahiptir. Özellikle endoskopinin ortaya çıkışının ilk senelerinde, endoskopiler sırasında rijid endoskoplar kullanılmıştır. Bu rijid endoskoplar, aynı zamanda sonradan yapılacak olan ilerlemelerin de ilk basamağı haline gelmiştir. Günümüz şartlarında, rijid endoskopların yerini büyük oranda fiberoptik ve elektronik endoskoplar almıştır. Ancak bazı alanlarda hala rijid endoskopların kullanımı devam etmektedir. Gastrointestinal sistem açısından rektoskopide, rektosigmoidoskopide, özofagoskopide; gastrointestinal sistem dışında ise bronkoskopide ve sistoskopide hala rijid endoskoplar kullanılmaktadır. Bu tip endoskoplar bazı endikasyonlarda hala önem arz etmektedir (3). Özellikle rijid rektoskopi ve anoskopi, hemoroidlerin tanı ve tedavisinde vazgeçilmezliğini sürdürmektedir. Bununla beraber, fistüllerin ve pilonidal sinüsün değerlendirilmesi amacıyla kullanılan yeni bir tür rijid endoskop da kullanıma girmiştir.

Rijid endoskopik işlemler için ayrıntılı ve uzun bağırsak temizliği gerekmez. Genellikle hazır veya sulu lavmanlar ile kısa süre içerisinde sağlanabilen bağırsak temizliği yeterli olmaktadır. Aynı zamanda bu tip işlemler, önemli bir premedikasyon gerektirmemekte olup hastanın bulunduğu ortamda da yapılabilmektedir. Rijid endoskopların fleksibl endoskoplara göre üstün olduğu bir başka konu ise, lezyonun anal halkaya mesafesini tayin etme konusunda daha doğru sonuçlar vermeleridir. Rektosigmoidoskoplar yaklaşık 25 – 35 cm uzunlukta olup; anal kanal, rektum, sigmoid kolonun distal bölümlerinin değerlendirilmesi için uygundur. Metal veya plastik yapıda olabilen rektosigmoidoskopların metal olanları sürekli kullanıma uygundur. Plastik olanlar ise genellikle tek kullanımlıktır.

2.4.2. Fleksibl Endoskoplar

Fleksibl endoskoplarda görüntü, fiberoptik veya elektronik (video) sistem aracılığıyla sağlanır. Endoskobun bakma bölgesine birbirine yapışık cam lifler aracılığı ile iletilir (6,7). Bu aletlerde aydınlatmayı sağlayan ışık; xenon veya halojen lambalı soğuk bir ışık kaynağından oluşmaktadır. İçerideki iletim ise endoskoptaki fiberoptik lifler sayesinde olmaktadır. Endoskopik cihazlarda, ışığın iletimi için genellikle çift yol bulunmaktadır. Fiberendoskopların iki ucunda bulunan mercekler sayesinde, odaklanması ayarlanarak görüntü sağlanabilmektedir (8,9,11). Özofagogastroduodenoskop (gastroskop ya da panendoskop); özofagus, mide, duodenumun değerlendirilmesi ve bazen de tedavisi için kullanılabilen uçtan görüşlü aletlerdir. ERCP için geliştirilmiş olan duodenoskop ise, yandan görüşlü şekilde tasarlanmış bir endoskoptur.

Fleksibl endoskopun esas özelliği, isminden de anlaşılacağı üzere bükülebilir yapıda olmasıdır. Fiberoptik teknoloji sayesinde bükülebilirlik durumu ve bu bükülmeye rağmen görüntü ve ışık naklinin gerçekleşmesi sağlanmaktadır. Öyle ki, fleksibl endoskopların gövde bölümü, “Gordion düğümü” diye adlandırılan düğümü oluşturabilecek kadar bükülebilmektedir. Fleksibl endoskoplara esas üstünlüğü veren ise son 10 cm’lik kısmının özgürlüğüdür. Aletlerin türüne göre değişebilmekle birlikte, bu uç kısmının genellikle 210° civarı aşağı, 90 - 120° civarı yukarı; 100 - 120° de sağa ve sola bükülebilme yeteneği mevcuttur. Bunun sayesinde endoskoplar, organların içinde neredeyse hiç kör nokta bırakmadan ilerletilebilip, endoskopik görüntü elde edilebilmektedir. Endoskopların baş bölümünde, biyopsi kanalının dış ağzı ile birlikte bir aspirasyon butonu, bir de hava - su vermek için butonlar bulunur. Buradaki fonksiyonlara, sol elin parmaklarıyla komuta edilir. Ayrıca, işlem sırasında görüntüyü sabitleyebilmek için bir kilitleme mandalı da bulunur.

2.5. Endoskopi Aksesuarları

2.5.1. Biyopsi Forsepsi

Biyopsi alınması gereken lezyonlardan histopatolojik değerlendirme amacıyla doku örneği alınmasını sağlayan malzemelerdir. Biyopsi kanalından geçen bir uç ve bir gövde bölümü, ayrıca endoskopun dış tarafında kalan ve bir yardımcı vasıtasıyla kullanılabilen açıp kapama bölümü vardır. Biyopsi alınmak istendiği zaman, biyopsi

kanalından organ lümenine gönderilen forsepsin ucu, endoskoptan görüldüğü anda, hedefe doğru yön verilir ve ucu açılır. Hedef dokuyla açık ucun yeterli teması sağlandığı anda forseps kapatılır. Forsepsin gövdesi geriye doğru çekildiğinde, doku örneği alınmış olur.

2.5.2. Sitoloji Fırçası

Kanaldan geçebilecek çapta plastik bir kılıfı ve bu kılıftan geçebilen metal bir gövdesi bulunur. Gövdenin uç kısmında küçük bir fırçası vardır. Kılıfın içinde olacak şekilde biyopsi kanalından organ lümenine gönderilir. Lümeninde kılıfından çıkarılıp sitolojik değerlendirme yapılması istenen yüzeye sürülür. Daha sonra, kılıfıyla beraber çıkarılan fırçanın taşıdığı sürüntü, sitolojik değerlendirmeye alınır. Bu yöntem özellikle safra yollarına ait lezyonların tanısında yardımcıdır.

2.5.3. ERCP Katateri

Pankreas kanalının ve safra yollarının görüntülenmesi ve kontrast maddeyle doldurulması için geliştirilmiş kateterlerdir. Uçları genellikle 3'er milimetrelik beyaz ve siyah şeritler ile işaretlenmiştir. Ucu standart olanların dışında kanülizasyon işlemini kolaylaştırmak amacıyla uç bölümüne özel bir şekil verilmiş olan fuziform, fuziform metal, konikal, konikal metal ve yuvarlak metal olan tipleri de bulunur (12).

2.5.4. Enjeksiyon Katateri

Bu tür kataterler, genellikle özofagus varislerinin skleroterapisi veya gastrointestinal traktusta kanayan diğer lezyonlar için sklerozan madde ya da adranlin enjeksiyonu amacıyla, bazen de işaretleyici madde enjeksiyonu için kullanılırlar. Uç kısmında 2 - 5 milimetrelik iğnesi bulunan, plastik bir kılıf içine yerleştirilmiş bir sistemdir. Enjeksiyon yapılacak kısmın belirlenmesinin ardından, iğne kılıfından çıkarılıp dokuya girilir. Endoskopun dış kısmındaki ucuna takılı enjektör aracılığı ile de istenen maddenin enjeksiyonu yapılabilir.

2.5.5. Yabancı Cisim Forsepsi

Özofagus, mide ve intestinal sistemdeki tıkanma yapmış lokma, para, kemik, iğne, ameliyat sütürleri, bezoar benzeri yabancı cisimleri çıkartmak amaçlı geliştirilmiştir.

2.5.6. Polipektomi Teli (Snare Wire)

Simetrik ya da asimetrik, ucu hegzagonal veya oval yapıda olabilen aksesuarlardır. Değişik çaplarda bulanabilen bu teller, endoskopun biyopsi kanalından geçebilen plastik bir kılıf içine yerleştirilmişlerdir. Son senelerde imal edilen, polipektomi materyalinin kaybolmasını engelleyen tipleri de mevcuttur. Bu tiptekilerin kendisine bağlı “kese” şeklinde file aparatı vardır. Bu sayede, polipektomi sonrasında kopan materyalin, kesenin içerisine düşürülerek rahatça çıkarılması amaçlanmıştır.

2.5.7. Stentler

Stentler sıklıkla özofagusun ve safra yollarının benign ya da malign darlıklarının aşılması için kullanılır. Bunun yanında daha az sıklıkta mide, duodenum, ince bağırsaklar ve kolon tıkanıklıklarında da kullanılabilir. Metal veya plastik yapıda, değişik çap ve uzunlukta olabilirler.

2.5.8. Diğer Aksesuarlar

Bahsedilen endoskopi aksesuarları haricinde de, endoskopik işlemler sırasında kullanılabilen birçok ekipman bulunmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Dilatasyon balonu
- Hot forseps
- Hemostatik forseps
- Heater probu
- Lazer probu
- Lastik bant aplikatörü
- Endoskopi sfinkterotom
- Taş çıkarma balonu
- Taş çıkarma basketi

2.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

2.6.1. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Endikasyonları

2.6.1.1. Dispepsi

Hasta 50 yaş ve üzerindeyse özofagogastroduodenoskopi yapılmalıdır. 50 yaş altı hastalarda ise, dispepsi varlığında öncelikle konservatif tedavi tercih edilmelidir. Fakat hastada dispepsiyle beraber alarm semptomlarından (ailede gastrointestinal malignite öyküsü, istemsiz kilo kaybı, üst gastrointestinal sistem kanama bulguları, demir eksikliği anemisi, yutma güçlüğü, ağrılı yutma, inatçı kusma, tıkanma sarılığı, batında ele gelen kitle, periferik lenfadenopati) herhangi birisi varsa, hastaya yine endoskopi yapılması gerekir.

2.6.1.2. Disfaji ve Odinofaji

Eğer bir hastada disfaji veya odinofaji varsa bu ciddi bir semptomdur ve ilk yapılması gereken şey özofagogastroduodenoskopidir (13,14). Disfaji özellikle katı gıdalara karşysa ve ilerleyiciyse ivedi davranılması gerekir. Fakat nörolojik nedenlerle gelişen orofarenjiyal disfaji durumunda tanı amaçlı endoskopiye gerek yoktur.

2.6.1.3. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı

Gastroözofajiyal reflü hastalığı, endoskopiye ihtiyaç olmadan tipik olan semptomları sayesinde teşhis edilebilir. Eğer reflü komplike değilse ampirik tedavi direk olarak başlanabilir. Fakat hastada alarm semptomları varsa ya da ampirik tedaviye cevap vermiyorsa yine endoskopi yapılmalıdır (15,16).

2.6.1.4. Üst Gastrointestinal Kanama

Hematemez, melena gibi üst gastrointestinal sisteme ait kanama bulguları olan hastalarda hem tanı hem tedavi amaçlı endikasyon vardır (17,18).

2.6.1.5. Kusma

Kırk sekiz saatten fazla süren kusması olan hastada ve kusmanın başka bir sistemden kaynaklandığı düşünülüyorsa özofagogastroduodenoskopi yapılmalıdır (19,20).

2.6.1.6. Demir Eksikliği Anemisi

Erkek hastalarda demir eksikliği anemisi mevcutsa, özofagogastroduodenoskopinin yanında kolonoskopi de yapılmalıdır. Hasta kadınsa, postmenopozal veya ailede kolorektal kanser öyküsü varsa özofagogastroduodenoskopiye ek olarak yine kolonoskopi de yapılmalıdır. Bu hastalarda kolonoskopinin normal olduğu görülmedikçe aneminin nedeni olarak özofajit veya peptik ülser kabul edilmemelidir (21,22).

2.6.1.7. Diğer Endikasyonlar

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi için yukarıda bahsedilenler dışındaki endikasyonlardan bazıları da şunlardır:

- Üst batin muayenesinde ele gelen şüpheli kitle tespit edilmesi
- Üst gastrointestinal sistemin radyolojik incelemesinde lezyon tespit edilmesi
- Koroziv madde içimi
- Portal hipertansiyon değerlendirilmesi
- Gastrik ve duodenal ülser
- Akalazya
- Gastrik epitelyal polip
- Midede intestinal metaplazi
- Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP)
- Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC): Bu hastalar 30 yaşından başlayarak özofagogastroduodenoskopi ile izleme alınmalıdır (23).
- Özofagus varisleri
- Yabancı cisim çıkarılması
- Beslenme tüpü ve drenaj tüpü yerleştirilmesi
- Benign darlıkların dilatasyonu veya stentlenmesi
- Malign lezyonlara bağlı oluşan darlıkların palyasyonu

2.6.2. Özofagogastroduodenoskopinin Kontraendikasyonları

Özofagogastroduodenoskopi için kesin kontraendikasyon denmesi tartışmalı olmakla beraber, şu durumlarda önerilmemektedir (19,20,24):

- Medikal tedaviye yanıtız akut konjestif kalp yetmezliği

- Agresif resüsitasyona yanıtız hipovolemik şok
- Son üç ay içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü

Şu durumların varlığında ise dikkatli olunmalıdır:

- Geniş Zenker divertikülü (perforasyon açısından)
- Şiddetli solunum yetmezliği
- Torasik aort anevrizması (özellikle özofagusta ilerlerken)
- Servikal özofagus striktürü (perforasyon açısından)

2.6.3. Gereksiz Endoskopi Yapılan Durumlar

Endoskopinin yukarıda bahsedilmiş olan birçok endikasyonu haricinde, bir de gereksiz şekilde endoskopi yapılan durumlar da vardır. Bu durumlardan bazıları şunlardır:

- İrritabl bağırsak sendromunda olduğu gibi, problemin fonksiyonel olduğunu düşündürten GİS semptomlarında
- Primer odağı bulunduğu takdirde bile tedavisi değişmeyecek metastatik kanser varlığında
- Radyolojik olarak tespit edilen, asemptomatik ve komplike olmamış hiyatal herni
- İlaç tedavisine duyarlı ve komplike olmayan radyolojik olarak tespit edilmiş duodenal ülser

2.7. Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Gastrointestinal sistem hastalıklarının tanısında radyografik yöntemlerin yerini, büyük oranda endoskopik işlemler almaya başlamıştır. Bunun başlıca nedenlerinden biri, endoskopik uygulamaların doğru tanı oranlarının, geleneksel radyografik yöntemlere kıyasla daha yüksek olmasıdır. Bununla birlikte, tespit edilen herhangi bir lezyondan histopatolojik çalışma amacıyla hücre ve doku örneği alınabilmesi, belirli bir takım hastalıkların endoskopik yolla tedavisinin yapılabilmesi de ilave üstünlük sağlayan durumlardır. Bütün bu nedenleri hesaba katarsak, kolon hastalıklarında tanı ve tedavi amaçlı kolonoskopi yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolonoskopi işlemi vasıtasıyla kolon ve terminal ileum bölümleri incelenebilmekte

ve bu bölgenin hastalıkları rahatlıkla tanınabilmektedir. Kolonoskopinin tedavi amaçlı olarak kullanılması da giderek artmaktadır.

2.7.1. Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Endikasyonları

Alt gastrointestinal sistemin endoskopi endikasyonları tanı, takip ve tedavi amacıyla olmak üzere üç başlıkta incelenebilir.

2.7.1.1. Tanısal Amaçlı Endikasyonlar

Alt gastrointestinal sisteme ait tanısal amaçlı endoskopi yapılması gereken durumlar şunlardır:

- Alt gastrointestinal sisteme ait semptomları bulunan ancak radyografik görüntülemelerle yapılan sonuçlarda kliniği açıklayabilecek bir patolojiye rastlanamayan hastalar
- Radyografik olarak belirlenmiş olan darlık, tıkanma, tümör, ülser gibi lezyonların teyit edilmesi
- Tespit edilmiş olan bir lezyondan biyopsi alınması veya sitolojik çalışma yapılması
- Kanamada, odağın yerinin ve nedeninin tespiti
- Anemi etiyolojisinin araştırılması
- Alarm semptomlarının varlığında
- Kanseri taraması amaçlı
- Nedeni açıklanamayan kronik ishal durumlarında
- FAP olan ailelerin taranması
- Kronik karın ağrısında

2.7.1.2. Takip Amaçlı Endikasyonlar

Alt gastrointestinal sisteme ait takip amaçlı endoskopi yapılması gereken durumlar şunlardır:

- Daha önceden polipektomi yapılmış hastalarda, yeni gelişebilecek polipleri tespit edebilmek için
- FAP tanısı konmuş ailelerin takibi amaçlı
- Onkolojik operasyon olan hastalarda nüks ve metakron tümörlerin tespit edilmesi amacıyla

- Herhangi bir prekanseröz lezyonun takibi amacıyla
- İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH), displazi ve kanser gelişiminin takip edilmesi amacıyla

2.7.1.3. Tedavi Amaçlı Endikasyonlar

Alt gastrointestinal sisteme ait tedavi amaçlı endoskopi yapılması gereken durumlar şunlardır:

- Polipektomi amaçlı
- İntestinal sistemdeki darlıkların veya anastomozdaki darlıkların genişletilmesi
- Gastrointestinal sistem kanamalarında
- Gastrointestinal sistemde yabancı cisim varlığında
- Tümör veya darlıkların stentle tedavisinde (25,26)
- EMR
- ESD (27)

2.7.2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları

Alt gastrointestinal sistem kanamaları, bütün gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %20–30'unu oluşturmaktadır (28,29). Yaşamın 6. ve 7. dekadlarında daha fazla görülmektedir (30). Son yıllarda, ince bağırsaktan kaynaklanan kanamaların “midgut” kanamalar olarak isimlendirilmeye başlaması nedeniyle, alt gastrointestinal sistem kanamalarının tanımı, ileoçekal kapağın distalinden itibaren kaynaklanan kanamalar olarak değişmektedir (31).

Alt GİS kanama nedenleri olarak şunlar sayılabilir: Divertiküler hastalık, kolorektal tümörler, anjiyoektazi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, iskemik kolit, enfeksiyöz ajanlar, hemoroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Dieulafoy lezyonu, radyasyon koliti, polipektomi sonrası, rektal ülser ve rektal varislerdir.

2.8. Polipektomiler

Polip terimi spesifik olmayan bir anlam ifade etmekte olup, histopatolojik yapısına bakılmadan, intestinal mukozanın yüzeyinden lümene doğru olan çıkıntı olarak tarif edilebilir. Kolonoskopi sırasında, kolorektal polipler kolaylıkla tanınabilmektedir. Kolonoskopi esnasında görülen poliplerin morfolojik dış

görünüşüne bakarak histopatolojisi ile ilgili net bir çıkarımda bulunmak kolay değildir. Kolonoskopi işlemi sırasında çıkarılan polip üzerinde histopatolojik inceleme yapılarak, polipin özelliği tam anlamıyla belirlenmiş olur. Polipoid lezyonlar, mukozanın ve submukozanın dışından lümeni içeriye doğru iten lezyonlardır. Bunun yanında psödopolip terimi ise; genellikle mukozal deformasyon sonrası arada kalan mukoza bölümünün yüksek durmasıdır.

Polipler için esas önemli olan şey histopatolojik sınıflama olduğundan dolayı, endoskopik işlem sırasında görülen tüm polipler çıkartılırlar. Günümüzde standart (cold) biyopsi forsepsi, hot (monopolar) biyopsi forsepsi, snare, EMR, ESD gibi birçok polipektomi tekniği mevcuttur (32). Altı milimetreden küçük polipler, diğer adıyla “diminütif” polipler; koterizasyon, mini-snare veya biyopsi forsepsi ile çıkarılabilir. 6-10 milimetre boyutlu orta büyüklükteki poliplerin snare polipektomi ile çıkarılması gerekir. Büyük polipler (>10 milimetre) ise, tek parçalı veya çok parçalı eksizyonla çıkarılır. Bununla birlikte, flat poliplerde EMR ya da ESD yapılmalıdır.

2.9. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

ERCP pankreas ve safra yolları ile ilgili hastalıkların tanısında ve daha çok tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, ERCP işleminin yapıldığı endoskop cihazı ve radyolojik görüntüleme birlikte ve kombine olarak kullanılmaktadır. Bu işlemin temel prensibi; safra kesesinin, karaciğer safra drenajını sağlayan kanalların ve pankreasın kontrast madde verilerek radyolojik olarak görüntülenmesine dayanmaktadır. Daha önceleri tanısall amaçla da kullanılabilmele beraber, günümüzde daha çok safra yolları hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tanısal amaçlı ERCP'nin yerini, büyük oranda MRCP ve EUS almıştır.

ERCP ileri düzeyde bir endoskopik tekniktir. Bu tekniğin uygulanması karmaşık olup bazı riskleri mevcuttur. ERCP işleminden iyi sonuç alınabilmesi; tecrübeli bir endoskopist, yeterli malzeme, ERCP konusunda eğitilmiş hemşire ve radyologdan oluşmuş bir ekip çalışmasıyla mümkündür. ERCP yapılacak hastaları seçerken endikasyonların çok dikkatle belirlenmesi gerekir. Biliyer striktürler, biliyer kanal taşları, safra taşı pankreatitleri, kolanjitler, pankreatik psödokistler gibi çok

sayıda hastalık, önceleri sadece cerrahi olarak tedavi edilebilirken, günümüzde artan sıklıkla endoskopik yöntemle tedavi edilmektedir.

2.9.1. ERCP Endikasyonları

2.9.1.1. Koledok Taşı

ERCP'nin koledok taşlarındaki tanısal değeri %95 civarı olup MRCP kadardır. Koledok çapı daraldıkça ve taş küçüldükçe ERCP'de tanı değeri düşmektedir. Kolesistektomi öncesinde, safra yolu obstrüksiyonunu gösteren herhangi bir bulgu yoksa ERCP endikasyonu yoktur. Kolesistektomi öncesi ERCP gerektiren durumlar; inatçı ve artış gösteren sarılık ve beraberinde alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), direkt bilirubin artışı ve kolanjit sayılabilir.

2.9.1.2. Safra Yolu Darlıkları

Safra yolunda tespit edilen malign veya benign lezyonların küratif veya palyatif tedavisini, ERCP ile yapmak mümkündür. Safra kesesi ve koledok cerrahilerinden sonra meydana gelen benign darlıklar ERCP sayesinde stent ve dilatasyon uygulamalarıyla tamamen tedavi edilebilmektedir. Pankreas başı, koledok ve hilus (karaciğer) tümörlerinin sebep olduğu malign darlıklarda da ERCP uygulanabilir. Bu hastalardan operabl olanlarda preoperatif, inoperabl olanlarda ise palyatif amaçlı stentleme yapılabilir.

2.9.1.3. Postoperatif Komplikasyonlar

Safra kaçağı; küçük safra yolları veya sistik kanal kaynaklı ise stent veya nazobilyer drenaj ile tedavi edilebilir. Koledokta tam kesi durumlarında da miknatis anostomozu vasıtasıyla tedavi imkanı mevcuttur.

2.9.1.4. Pankreas Hastalıkları

Pankreas kanalından kaçakların, psödokistlerin, pankreatik kanal taşlarının, pankreatik asitin, eksternal fistüllerin, benign pankreatik sıvı koleksiyonlarının değerlendirilmesinde ve tedavisinde ERCP kullanılabilir.

2.9.1.5. Ampulla Vateri Hastalıkları

Oddi sfinkter disfonksiyonu, ampulla vateriye ait adenomların ve malignitelerin değerlendirilmesi ve tedavisi amacıyla ERCP kullanılabilir.

2.9.1.6. Diğer Endikasyonlar

Yukarıda belirtilen durumlar dışında ERCP'nin endike olduğu diğer bazı durumlar şunlardır:

- Koledok kistleri
- Stent değişimi
- Fasciola hepatica

2.9.2. ERCP Kontraendikasyonları

ERCP işleminin uygulanmasının mutlak kontraendike olduğu durumlar; hastanın ERCP'yi kabul etmemesi, hemodinamik açıdan anstabil hasta, gastrointestinal sistemde perforasyon olarak sayılabilir.

Rölatif kontrendikasyonlar ise şunlardır:

- Özofagus, mide veya intestinal sistemdeki bazı yapısal anormallikler (özofajiyel darlık, özofagus divertikülü, paraözofajiyal herni)
- Koagülopatisi olan hastalar (trombosit sayısı $<50.000/\mu\text{L}$ veya INR $>1,5$)

Primer kanülasyon işlemi yapılamayacak olan papillada ya da cerrahi anatominin değişmiş olduğu uygun vakalarda, EUS eşliğinde safra yollarına girilerek yapılabilen kolanjiyopankreatografi, yeni bir yaklaşım yolu olarak tarif edilmiştir (33).

2.10. Endoskopik İşlemlerde Adrenalinin Yeri

Endoskopik birçok işlem sırasında gerek submukozal olarak, gerekse püskürtülerek adrenalin uygulanmaktadır. Özellikle kanama kontrolü açısından önemli bir yeri olan adrenalin; üst ve alt gastrointestinal sistem kanamaları, polipektomiler, EMR ve ESD başta olmak üzere birçok endoskopik işlemde kullanılmaktadır.

2.10.1. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları ve Adrenalin

Endoskopi işlemi, üst gastrointestinal sistem kanamalarında tercih edilen ilk tanı ve tedavi yöntemidir. Yüksek dozda proton pompa inhibitörlerine (PPI) hemen başlanması, endoskopik müdahale gereksinimini ve tekrar kanama riskini azaltarak, tedavi maliyetlerini düşürmektedir. Üst gastrointestinal sistem kanamalarında

adrenalin enjeksiyonu ve bununla birlikte endoklip, heat prob ve hemostatik forseps uygulamaları, başarılı klinik sonuçlar adına iyi bir yoldur.

Kanamamanın durdurulması adına en iyi sonuçlar, endoskopik tedavi ve proton pompa inhibitörlerinin beraber uygulandığı durumlarda elde edilmiştir. Aktif kanaması olan veya kanamayan ancak damarları görünür ve açıkta olan tüm ülserlerde, endoskopik tedavi uygulanmalıdır. Endoskopik tedaviler içerisinde, adrenalin uygulaması tek başına kullanılmamalıdır. Hemostatik forseps, heat prob, mekanik klipsler ve adrenalin enjeksiyonunun beraber kullanımı, daha efektif bir kanama kontrolü sağlar. Endoskopik tedaviden sonra PPI infüzyonunun en azından 72 saat boyunca devam etmesi gerekir. Helikobakter pilori taranmalı, varsa tedavi edilmeli ve sonraki kontrollerle de eradike edildiği doğrulanmalıdır (34,35).

Kanayan ülserin zeminine ve etrafına enjeksiyonda; adrenalin, sklerozan ajanlar, salin çözeltisi kullanılabilir. Bu işlem için endoskopun yanında enjeksiyon kateteri de gereklidir. Adrenalinin lokal tamponad etkisinin yanında vazokonstriksiyon rolü de mevcuttur. Kullanılan tüm maddelerin birbirine belirgin üstünlükleri olmadığı düşünülmektedir. Enjeksiyon, heater prob, hemostatik forseps ve lazer tedavilerinin etkinlikleri uygun hastalarda birbirine benzerdir. Bu alanda yaygın kullanılan yöntem, adrenalin enjeksiyonu ile kanama kontrolünün sonrasında, termal tedavidir (36,37). İlk kanama kontrolünü sağlamak için, kanama alanının etrafına 1:10.000 seyreltilmiş adrenalin enjeksiyonu uygulanır. Bu bağlamda, adrenalin (1:10.000) sulandırılmış olarak ve geri çekilebilir skleroterapi iğnesi (25 gauge) ile uygulanır. Toplamda 10 - 20 mililitre civarında bir hacim, 1 - 2 mililitre kadar dozlar halinde, ülserin dört kadranı da hedef alınarak uygulanır. Bu tedavi metodu; kanamaları, hidrostatik tampon basıncı, vazokonstriksiyon ve muhtemelen sekonder olarak bir enflamasyon reaksiyonu aracılığıyla kontrol etmeyi amaçlar. En sık kullanılan ve en basit yöntemdir. Bu tedavinin avantajı; kolay öğrenilebilmesi ve uygulama için yalnızca skleroterapi iğnesine ihtiyaç duymasındır. Dezavantajı ise; en iyi sonuçları alabilmek için enjeksiyonun doğru yere yapılmasının gerekliliğidir. Çünkü enjeksiyon doğru yere yapılmadığı takdirde, tedavi için görülebilir alan maskelenebilir. Ayrıca, enjekte edilen madde zaman içerisinde kaybolduğundan etkileri kısa sürelidir (38).

Biyopsi alınması sırasında olan kanamaların, hastada kanama - pıhtılaşma bozukluğu yoksa klinik açıdan problem oluşturma ihtimali çok azdır. Ancak, bazen yeterli biyopsi henüz alınmadan, kanama; biyopsi sahasının görüntüsünü kapatabilir. Böyle durumlarda, biyopsi alınacak yüzeye biyopsi kanalından su veya sulandırılmış adrenalin solüsyonu püskürtülür ve alan temizlenir.

Endoskopik işlemlerin başlıca komplikasyonları, perforasyon, kanama ve aspirasyon pnömonisidir. Perforasyon en sık heat prob grubunda, en düşük ise klips ve adrenalin gruplarında görülmüştür.

Endoskopik işlemlere bağlı olarak gelişen kanamalar da, yine endoskopik işlemlerle durdurulabilir. Koter işlemi, kanayan yerde submukozaya adrenalin enjeksiyonu, klip işlemi, kanamayı durdurmak amaçlı kullanılan endoskopik yaklaşımlardan bazılarıdır.

2.10.2. Alt Gastrointestinal Sistem Kanamaları ve Adrenalin

Alt gastrointestinal sistem kanamalarında da aynı üst gastrointestinal sistem kanamalarında olduğu gibi endoskopik girişimler önemli bir yere sahiptir. Kanamanın yerinin tespiti ve bazı durumlarda tedavi amacıyla kolonoskopi yapılmaktadır. Kolonoskopi işlemi; adrenalin enjeksiyonu, görünen damarların koagülasyonu ve klips uygulamasına olanak sağlar.

Divertikülozise bağlı kanamaların kolonoskopik tedavisi; adrenalin enjeksiyonu, kontakt termal modaliteler, hemoklip ve bant ligasyonu uygulanmasıdır. Aktif kanama bölgesine veya görülen açıkta damarın çevresine; birkaç bölgeye olmak üzere 1:10.000'lik sulandırılmış adrenalin solüsyonunun 1 - 2 mililitrelik submukozal enjeksiyonunun yapılması rutin uygulamadır. Görünen damarın, heat prob veya koter ile koagüle edilmesi de mümkündür (39,40).

Soliter rektal ülserde de endoskopik tedavi olarak; ülserin çevresine uygulanan 1:10.000'lik adrenalin enjeksiyonu, bipolar veya heat prob koterizasyon, argon plazma koagülasyonu veya endoklips kullanımı uygundur.

2.10.3. Polipektomiler ve Adrenalin

İnsidental olan vakalarda, düşük nüks olasılığı ile endoskopik snare polipektomi yapılabilmektedir. Polipektomi esnasında, belirgin saplı olmayan

lezyonların kanama ve perforasyon riskini azaltmak için, submukozal olarak adrenalin veya salin enjeksiyonu uygulanabilir.

Polipektomi işleminde, biyopsi forsepsiyle doku tutulup çekilerek, polipektomi telinin halkası içerisinde çadırlandırılır. Polipektomi telini kapatarak doku yakalanır ve ardından koterize edilerek çıkarılır. Bu işlem sırasında kanama riskini azaltmak için ve aynı zamanda mukozanın submukozadan ayrılmasını sağlamak için, submukozaya işlem öncesinde 1:10.000'lik adrenalin enjeksiyonunu tavsiye edenler vardır. Ancak bunun dışında, yalnızca serum fizyolojik enjeksiyonu ile de lezyon submukozadan ayrılarak polipektomi yapılabilir. Bütün bu işlemlerin perforasyon riskinin düşük olduğu kaydedilmiştir ve güvenle uygulanabileceği belirtilmiştir (41,42).

Polipektomi sırasında görülebilen önemli kanamaların çoğunluğu, polibi besleyen arteriyel damardan kaynaklanan kanamadır. Poliplerin kökünün polipektomi teli yardımı ile yeniden yakalanıp koterize edilmesi, poliplerin köküne endoskopik olarak adrenalin enjeksiyonu, heater prob uygulaması ve bunun gibi endoskopik metotlarla kanamanın durdurulması, vakaların çoğunluğunda mümkün olur.

Polipektomi sonrasında kanama, işlemten hemen sonra olabileceği gibi, haftalar içinde de olabilir. Kanama kontrolü amaçlı o bölgeye; heater prob, koter, adrenalin enjeksiyonu yapılabilir (43). Klip uygulamasının da faydası olduğu gösterilmiştir. Fakat en iyi yaklaşım olarak, loop veya klips uygulaması ve ardından adrenalin enjeksiyonu ile önlem almaktır (44,45).

2.10.4. ERCP ve Adrenalin

ERCP işlemleri sırasında da adrenalin uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. ERCP esnasında papilla etrafında herhangi bir kanama olması durumunda, kontrolü için en kolay yöntem, kılavuz tel veya kateter koledoktaysa hemen koledoğa bir balon göndererek balonun şişirilmesi sonucunda papillaya basınç uygulanmasıdır. Bununla birlikte, kanayan kısmın etrafına adrenalin enjekte edilebilir veya serum fizyolojik ile sulandırılarak kanayan yerin üzerine püskürtülebilir.

En sık kullanılan ve çoğunlukla da etkili olan endoskopik girişim; skleroterapi iğnesiyle yapılan, sulandırılmış adrenalin enjeksiyonudur. Adrenalin ile kombine edilen sklerozan madde enjeksiyonu uygulamaları da ayrıca bildirilmiştir (46). Bu ajanların non-selektif enflamatuvar ya da nekrotik etkileri sebebiyle, sklerozan ajanların enjeksiyonu çok dikkatli yapılmalıdır (47). Enjeksiyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir seride, 1304 vakanın %10 kadarında tekrar kanama görülmüştür (48).

2.10.5. Endoskopik Rezeksiyon ve Adrenalin

Endoskopik rezeksiyon (ER), günümüzde cerrahiye alternatif olarak mukozal ve submukozal lezyonlarda ve intramukozal kanserlerde standart tedavi olmuştur. Seçilmiş vakalarda, cerrahi uygulamalar kadar etkilidir. Minimal invaziv bir yöntem olmasının yanında göreceli olarak ucuzdur. ER'nin iki çeşidi olup bunlar EMR ve ESD'dir. EMR; submukozal izotonik veya daha iyi olarak dilüe edilmiş adrenalin enjeksiyonu, ardından lezyonu yakalama ve snare ile kesmekten oluşur (49). Bu metot, 2 santimetreden küçük, uzak organ metastazı olmayan gastrointestinal neoplazmların tedavisinde yaygın bir kabul görmüştür. ESD ise; submukozal sıvı enjeksiyonu, mukozayı lezyonun çevresinden kesme ve sonrasında lezyonun altından submukozal diseksiyon uygulamasından oluşur (50). ESD sayesinde, büyük lezyonlar tek parça halinde çıkartılabilmektedir. ESD'nin EMR'den üstün yanı; büyük veya ülserli lezyonların en-blok şekilde çıkartılabilmesi ve buna ek olarak yüksek küratif rezeksiyon oranıdır (51).

Submukozaya enjekte edilen sıvılar genellikle; salin, adrenalin, glyceol, %50 dekstroz ve hyaluronik asittir. Submukozal enjeksiyonda kullanılan çözeltilerin değerlendirildiği bir çalışmada, lezyonun elevasyon süresinin en kısa olduğu çözeltilerin normal salin veya adrenalin - salin karışımı olduğu (3 dakikadan kısa); %50 dekstroz enjeksiyonunun biraz daha uzun olduğu (yaklaşık 4 dakika); en uzun elevasyon zamanının ise (yaklaşık 22 dakika) hyaluronik asit ile sağlanmış olduğu ortaya konulmuştur (52).

2.10.6. Perkütan Endoskopik Gastrostomi ve Adrenalin

Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) yerleştirilmesi işlemi, genellikle endoskopi ünitesinde yapıldığı gibi, gerektiği durumlarda yatak başında da

yapılabilir. Bu işlem, sedo - analjezi altında gerçekleştirilir (53,54). Genel anestezi uygulanamayan hastalarda; kanül giriş yerine, cilt, cilt altı, fasya tabakalarına lokal anestetik madde olarak adreanalini lidokain kullanılır.

2.10.7. Tümör Eksizyonları ve Adrenalin

Duodenum lümeni içerisine taşma göstermiş olan papilla vateri lezyonları, endoskopik polipektomi işlemine benzer şekilde çıkartılabilir. Lezyonun bulunduğu yerde, duodenum duvarı mukozası altına salın enjekte edilir. Bu sayede, lezyonun duodenum lümenine daha fazla taşması sağlanır. Bu belirginleşme, lezyonun polipektomi teliyle yakalanmasını kolaylaştırır. Kanama riskini ve miktarını azaltmak için, enjekte edilen serum içerisine adrenalin eklenebilir (55).

2.10.8. İntraoperatif Enjeksiyonlar ve Adrenalin

Operasyon sırasında tespit edilen kanamalar, endoskopik yöntemlerle; örneğin adrenalin enjeksiyonu, klip kullanımıyla anında kontrol edilebilir (56).

2.11. Adrenalinin Genel ve Kardiyak Etkileri

Vazokonstriktör madde olarak kullanılan adrenalin, vücutta endojen olarak da bulunan bir moleküldür. Kan dolaşımındaki plazma adrenalinini, adrenal medulla tarafından direkt salgılanan semptomimetik etkili bir hormondur.

Semptomimetik ajanlar; vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon, kalp atımında artış, miyokardiyal kasılma kuvvetinde artış, bronş kaslarının gevşemesi, pupil büyümesi ve intestinal gevşemeye neden olur. Bu olaylar α ve β adrenerjik reseptör aracılığı ile sağlanır. Vazokonstrüksiyon, α adrenerjik etkiyle oluşturulurken; vazodilatasyon, nabızda artış ve miyokard kasılmasının gücündeki artış β adrenerjik etkiyle ortaya çıkar. Adrenalin hem α hem de β reseptörlerini etkiler. Kardiyak kaslardaki β_1 reseptör aktivasyonu, nabız hızında artışa sebep olurken, damar düz kaslarındaki α reseptör aktivasyonu, sistolik kan basıncında artışa neden olur (57).

Direkt olarak veya sempatik sinir sonlanımları yoluyla kalp dokusunu uyardığı bilinmekte olan adrenalin, sinoatriyal nodu ve ventriküldeki özel bir alanı uyarır. Sinoatriyal nod üstündeki direkt etkisi çoğunlukla refleks vagal etkiler nedeni ile maskelenir. Genellikle deri ve splenik bölgedeki damarlarda vazokonstrüksiyon yaparken, kalp ve iskelet kası gibi alanlardaki damarlarda vazodilatasyon görülür.

Böbrek gibi bazı bölgelerdeki damarların vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyonu doz ile ilişkilidir.

Ayrıca adrenalin, glukozun kandaki seviyesinin ayarlanmasında glikojenezisi stimüle ederek önemli bir rol oynar (57).

Bütün bunlar ışığında, adrenalinin genel etkilerini özetleyecek olursak şu şekilde listelenebilir (58):

- Arteriyel kan basıncında artış
- Aktif kasların kan akımında artış
- Anlık olarak ihtiyaç duyulmayan böbrekler ve gastrointestinal sistem organlarında kan akımında azalma
- Bütün vücutta hücrel metabolizmanın artması
- Kan glukoz konsantrasyonunda artış
- Karaciğer ve kaslarda glikolizin artması
- Kas gücünde artış
- Mental aktivitede artış
- Kan koagülasyon hızında artış

2.12. Adrenalin ve Lokal Anestezik Maddeler

Lokal anestezi ile vazokonstrüktörlerin ilişkisi ilk kez Brown tarafından 1901 yılında kokainin içine adrenalin eklenmesiyle başlamıştır. Günümüzdeki uygulamalarda da çoğunlukla anestezik maddelerin içine vazokonstrüktör maddeler katılmaktadır. Vazokonstrüktör maddeler, lokal anesteziklerin vazodilatör etkilerini elimine ederler ve hızlı absorpsiyon etkilerini ortadan kaldırır. Aynı zamanda, anestezinin süresini uzatıp etkinliğini arttırırlar (59,60).

Bir semptomimetik amin olan adrenalin, vazokonstrüktör etkilerini birçok adrenerjik reseptör üzerinden gösterir. Bu reseptörler olarak α , β_1 , β_2 reseptörlerini sayabiliriz. İdeal adrenerjik vazokonstriktör; α antagonisti olmalı ve β aktivitesi olmamalıdır. Pratikte en sık kullanılan vazokonstriktör adrenalindir. Bunun sebebi, α ve β reseptörler üzerindeki potent uyarıcı etkisidir. Adrenalin çözeltisinin enjekte edildiği bölgenin damarlanması, absorpsiyonu etkileyeceğinden dolayı önemlidir.

Adrenalin sistemik emiliminin hızlı olduğu durumlarda, metabolik ve kardiyovasküler değişiklikler hızla ortaya çıkabilir (57).

2.13. Adrenalinin Çeşitli Uygulama Yolları Kullanıldığında Oluşan Etkileri (Oral, Portal Ven İçine, Vena Kava İçine, Juguler Ven İçine vb.)

Oral yolla verilen adrenalinin sistemik bir etki oluşturmadığı genel olarak kabul edilen bir gerçek gibi görünmektedir. Bunun sebebi olarak da gastrik ve intestinal enzimlerle parçalandığı düşünülmektedir. Bu nedenle oral adrenalinden sistemik etkiler genelde beklenmez. Menninger (1927), yalnızca yüksek dozda adrenalin oral yolla verildiğinde, deney hayvanlarının kan basıncı üzerinde bir etkisi olduğunu söylemiştir. Adrenalin normal dozlarda verildiğinde, Herter ve Wakeman (1902) hiçbir etki görülmediğini belirtmiştir (61).

Bununla birlikte klasik beklenen etkilerin dışında, Menninger ve arkadaşlarının bir çalışmasında, gastrointestinal sisteme verilen adrenalinin; tremor, terleme, karın ağrısı gibi belirtilere neden olduğu da ortaya konmuştur (61).

2.14. Endoskopik Adrenalin Enjeksiyonları ve Kardiyak Yan Etkiler

Adrenalin, sistolik kan basıncında artışa neden olurken, kaslara giden kan damarlarında vazodilatasyon yapması sebebiyle diyastolik kan basıncını düşürür. Yüksek dozlarda adrenalin, ventriküler fibrilasyon ve ölüme sebep olabilir. Ancak az miktarda subkutan uygulanan adrenalinin normal şartlarda kutanöz vazokonstriksiyon ve artmış kardiyak output ile yükselteceği kan basıncı, geniş ve yaygın vazodilatasyon nedeniyle gerçekleşmez (57). Bu olay, uygulandığı bölgede lokal iskemiye neden olan vazokonstriktörlerin kendi sistemik emilimini engellemeleri ile de açıklanabilir. Fakat Knoller-Köhler'in yaptığı bir çalışmada, adrenalin uygulamalarının doz ilişkili olarak plazmadaki adrenalin konsantrasyonunu arttırdığı ve kalp ve vasküler sistemde bazı değişikliklere neden olduğu da gösterilmiştir (62). Burada minimum seviyede bir etki görülmesi bile; koroner hastalığı olan hastalarda, kontrol altında olmayan tirotoksikozlu hastalarda, MAO inhibitörü veya trisiklik antidepresan kullanan hastalarda ciddi etkiler gösterebileceğinden; bu durum, böyle hastalarda adrenalin ve benzeri vazokonstriktör kullanımını sınırlamayı gerektirebilir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ağustos 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında endoskopi yapılan hastaların dahil edildiği prospektif bir çalışmadır.

On sekiz yaş altında olan, ciddi kardiyovasküler, pulmoner ya da endokrin (tirotoksikoz, paratiroid hastalığı) hastalık öyküsü olanlar, gebeler ve laktasyon döneminde olan kadın hastalar, bilgilendirilmiş olur vermeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar araştırmaya katılmaya gönüllü olanlardan seçilip, yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Bu çalışma, Düzce Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 05.08.2019 tarihli, 2019/162 karar numaralı izin alınarak ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Endoskopik İşlemler

Endoskopik işlemler, 10 yıllık endoskopi deneyimine sahip tek gastroenterolog tarafından gerçekleştirilmiş olup tüm işlemlerde video endoskopi sistemi kullanılmıştır (Olympus Corporation; Tokyo, Japonya). İşlem öncesi hastalara topikal lidokain spreyi, intravenöz 2 mg midazolam ve 25 mcg fentanil ile sedo-analjezi uygulanmıştır.

3.3. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması

Çalışma için 146 hastanın 0. 3. 6. 9. ve 12. dakikalardaki kan basıncı ve nabız değerlerinin ölçümleri yapılmış, submukozal adrenalin enjeksiyonunun kardiyak güvenilirliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, çalışmayı tamamlayan 146 hasta ile yapılmıştır. Endoskopi sırasında değişen konsantrasyonlar ile verilen adrenalinin sistemik etkilerini araştırmak için nabız (atım/dakika), sistolik ve diastolik kan basıncı (mmHg) 0. 3. 6. 9. ve 12. dakikada ölçülüp kayıt altına alınmıştır. Demografik verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde ‘‘ok Gözlü Ki-Kare Testi’’ kullanılmıştır. Karşılaştırma parametrelerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, zaman içinde farklı konsantrasyonlarda verilen adrenalin enjeksiyonun parametrelerimize etkilerini araştırmak için ‘‘Tekrarlanan lml Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA)’’ metodu uygulanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket program ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmış ve $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 1/1000 titresinde adrenalin uygulanan 38 hasta, 1/10.000 titresinde 34 hasta, 1/20.000 titresinde 39 hasta ve adrenalin uygulanmayan kontrol grubu 35 hasta olmak üzere toplam 146 olgu alınmıştır. Her üç koldaki hastalara toplam 8 ml adrenalin yapılmıştır. Olguların %26'sı (n=38) 1/1000 titresinde adrenalin uygulanan hasta grubundan, %23'ü (n=34) 1/10.000 uygulanan gruptan, %27'si (n=39) 1/20.000 uygulanan gruptan ve % 24'ü (n=35) dispeptik nedenlerle endoskopi yapılan ve adrenalin uygulanmayan kontrol grubundan oluşmuştur (Tablo 1).

Toplam olgularımızın %58'i (n=85) kadın, %42'si (n=61) erkek vakalardan oluşurken; 1/1000 grubunun %63'ü (n=24) kadın, %37'si (n=14) erkek vakalardan, 1/10.000 grubunun %62'si (n=21) kadın, %38'i (n=13) erkek vakalardan, 1/20.000 grubunun %56'sı (n=22) kadın, %44'ü (n=17) erkek vakalardan, kontrol grubunun ise %51'i (n=18) kadın, %49'u (n=17) erkek vakalardan oluşmaktaydı. Cinsiyete bağlı olarak tüm gruplar arasında olguların dağılımı istatistiksel açıdan benzerdi (p=0,736) (Tablo 1).

Tüm grupların yaş ortalaması 60,2±18,9 (18-92), 1/1000 hastalarının yaş ortalaması 60,7±18,5 (20-92), 1/10.000 hastalarının 60,6±20,3 (18-88), 1/20.000 grubunun 61,5±19,8 (18-89) ve kontrol olgularının 57,9±17,7 (22-91) olarak saptanmıştır. Yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,871) (Tablo 1).

Çalışmaya dahil olan hastaların %58'inde (n=85) komorbid hastalık mevcutken, %42'sinde (n=61) herhangi bir kronik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. 1/1000 uygulanan hastaların %55,3'ünde (n=21), 1/10.000 hastalarının %64,7'sinde (n=22), 1/20.000 olanların %59'unda (n=23) ve kontrol grubunun %54,3'ünde (n=19) ek kronik hastalık bulunuyordu. Gruplar arasında komorbid hastalık varlığı açısından istatistiksel fark bulunmamaktaydı (p=0,812) (Tablo 1).

Olgularımızın %19'u (n=28) beta bloker kullanıyordu. 1/1000 kolunda bu oran %21 (n=8), 1/10.000 kolunda %24 (n=8), 1/20.000 olgularında %20,5 (n=8) ve

kontrol grubunda %11,4 (n=4)'tü. Beta bloker kullanımı açısından gruplar benzerdi (p=0,593) (Tablo 1).

Çalışmamızda beta bloker dışında herhangi bir anti-hipertansif ajan kullanan hasta oranı %33'tü (n=48). Alt gruplara bakıldığında, 1/1000 hastalarının %31,6'sı (n=12), 1/10.000 vakalarının %38,2'si (n=13), 1/20.000 grubunun %25,6'sı (n=10) ve kontrol olgularının %34,3'ü (n=12) bu gruptaydı. Çalışmadaki gruplar arasında, beta bloker dışı anti-hipertansif kullanımı açısından fark bulunmamaktaydı (p=0,703) (Tablo 1).

Bütün yaptığımız işlemler; kanama amaçlı endoskopi, polipektomi ve ERCP yapılan hastalar ve kontrol grubu üzerinde uygulanmıştır. Olguların % 28'i (n=41) ERCP, %22'si (n=32) polipektomi, %26'sı (n=38) gastrointestinal kanama ve %24'ü (n=35) dispeptik nedenlerle endoskopi yapılan ve adrenalin uygulanmayan kontrol grubundan oluşmuştur.

ERCP grubunun %61'i (n=25) kadın, %39'u (n=16) erkek vakalardan, polipektomi grubunun %66'sı (n=21) kadın, %34'ü (n=11) erkek vakalardan, kanama grubunun %55'i (n=21) kadın, %45'i (n=17) erkek vakalardan, kontrol grubunun ise %51'i (n=18) kadın, %49'u (n=17) erkek vakalardan oluşmaktaydı. Cinsiyete bağlı olarak tüm gruplar arasında olguların dağılımı istatistiksel açıdan benzerdi (p=0,647).

ERCP hastalarının yaş ortalaması 61,6±18,4 (18-88), polipektomi hastalarının 59,1±20,1 (21-92), kanama grubunun 61,9±20,1 (18-89) ve kontrol olgularının 57,9±17,7 (22-91) olarak saptanmıştır. Yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,775).

ERCP uygulanan hastaların %66'sında (n=27), polipektomi hastalarının %53'ünde (n=17), kanama olgularının %58'inde (n=22) ve kontrol grubunun %54'ünde (n=19) ek kronik hastalık bulunuyordu. Gruplar arasında komorbid hastalık varlığı açısından istatistiksel fark bulunmamaktaydı (p=0,667).

Tablo 1. Demografik veriler.

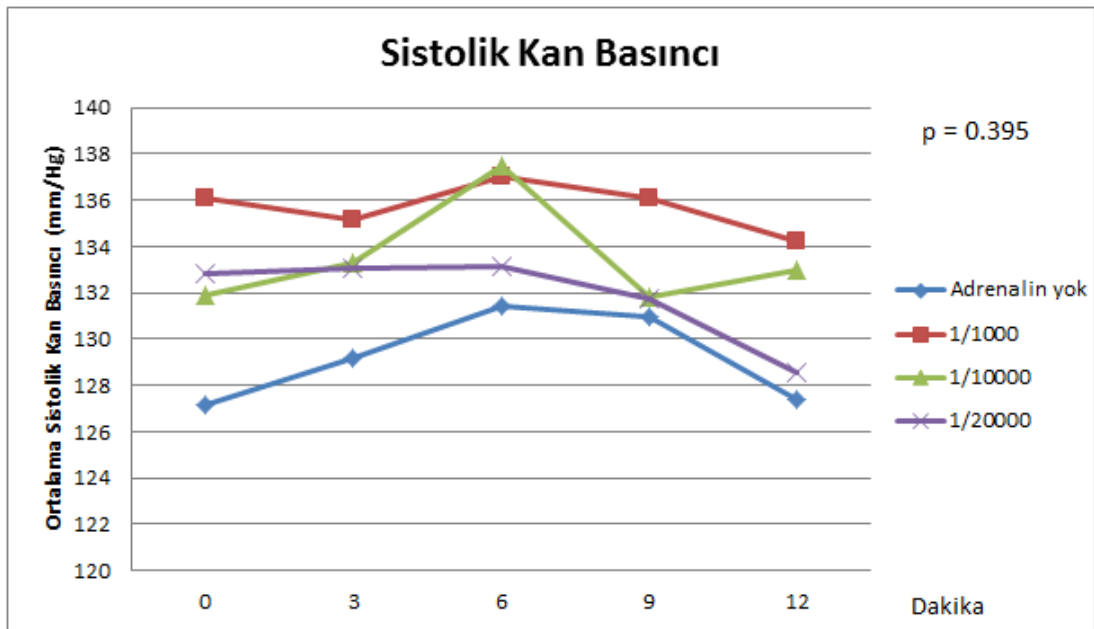
Demografik Veriler	1/1000 (n=38)	1/10.000 (n=34)	1/20.000 (n=39)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=146)	P
Ortalama Yaş	60,7	60,6	61,5	57,9	60,2	0,871
Cinsiyet						0,736
Kadın	24	21	22	18	85	
Erkek	14	13	17	17	61	
Komorbid Hastalıklar						0,812
Yok	17	12	16	16	61	
Var	21	22	23	19	85	
Diyabetes Mellitus	5	5	6	4	20	
Hipertansiyon	15	12	9	13	49	
Koroner Arter Hastalığı	4	6	10	4	24	
Kalp Yetmezliği	1	1	2	1	5	
Disritmi	3	4	5	1	13	
Serebrovasküler Hastalık	1	4	3	3	11	
Kronik Böbrek Hastalığı	0	0	1	0	1	
Pulmoner Hastalıklar	1	0	2	3	6	
Siroz	0	0	0	0	0	
Malignite	1	1	1	2	5	
Beta Bloker Kullanımı						0,593
Yok	30	26	31	31	118	
Var	8	8	8	4	28	
Diğer Antihipertansif Kullanımı						0,703
Yok	16	21	29	23	99	
Var	12	13	10	12	47	

4.2.Kan Basıncı

Hastalar farklı adrenalin konsantrasyonlarının enjeksiyonu sonucunda, sistolik ve diyastolik kan basıncının değişimi bakımından incelendi. Adrenalin enjeksiyonu yapılmayan grupta 0. 3. 6. 9. ve 12. dakikalardaki sistolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla 127±17, 129±17, 131±16, 130±17, 127±16'ydı. Adrenalin titresi 1/1000 olan grupta bu değerler 136±20, 135±19, 137±18, 136±17 ve 134±16'yken, 1/10.000 kolunda 131±18, 133±20, 137±21, 131±20, 132±19'du.

1/20.000 enjeksiyon uygulananlarda ise 132 ± 20 , 133 ± 19 , 133 ± 18 , 131 ± 21 ve 128 ± 21 'di (Tablo 2).

Sistolik kan basıncı için grupların zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde, farklı titrelerde enjeksiyon yapılan grupların zaman ile etkileşiminin anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,786$). Bununla birlikte aynı dakika içinde, adrenalın konsantrasyonu farklı olan gruplar arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,395$). Benzer şekilde, aynı titrede adrenalın yapılan grupların kendi içinde de, zamana göre sistolik kan basıncı değerleri değişimi anlamlı değildi ($p=0,059$) (Şekil 1).

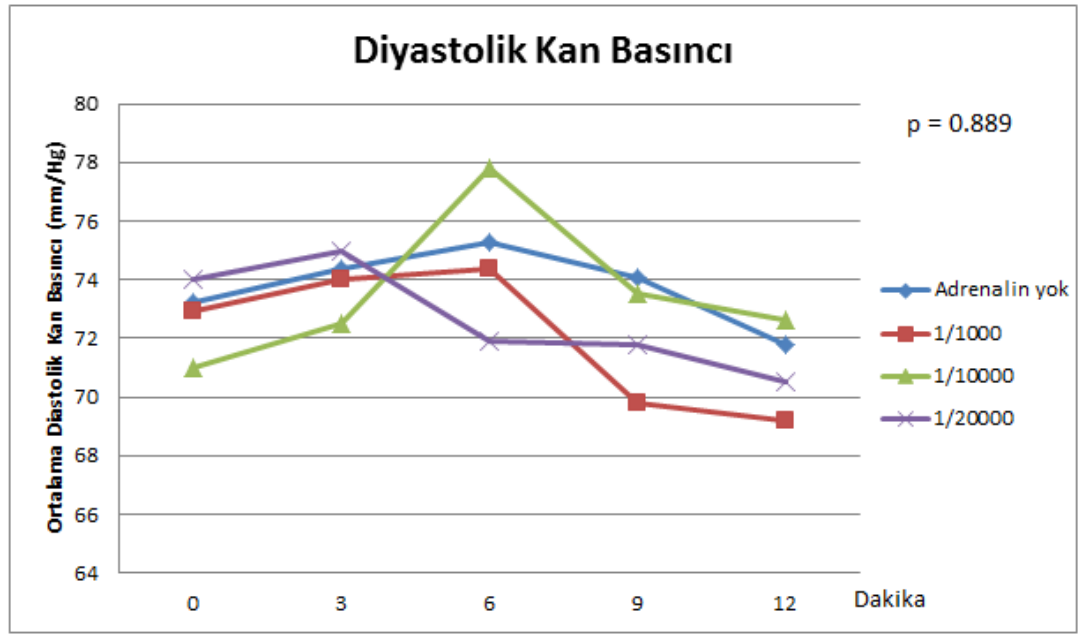


Şekil 1. Sistolik kan basıncının çeşitli konsantrasyonlardaki adrenalın enjeksiyonuna bağlı zamana göre değişimi.

Diyastolik kan basınçları incelendiğinde ise; adrenalın enjeksiyonu yapılmayan grupta 0. 3. 6. 9. ve 12. dakikalardaki diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla 73 ± 7 , 74 ± 9 , 75 ± 9 , 74 ± 9 ve 71 ± 9 'du. Adrenalın titresi 1/1000 olan grupta bu değerler 72 ± 15 , 74 ± 13 , 74 ± 11 , 69 ± 11 ve 69 ± 13 'ken, 1/10.000 kolunda 71 ± 14 , 72 ± 14 , 77 ± 16 , 73 ± 14 ve 72 ± 12 'ydi. 1/20.000 enjeksiyon uygulananlarda ise 74 ± 12 , 75 ± 12 , 71 ± 14 , 71 ± 12 ve 70 ± 13 'tü (Tablo 2).

Diyastolik kan basıncı bakımından, grupların zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde, farklı titrelerde enjeksiyon yapılan grupların zaman ile etkileşiminin

anlamli olmadigi bulundu ($p=0,117$). Bununla beraber ayni dakika icinde, adrenalini konsantrasyonu farkli olan gruplar arasinda da anlamlı bir farklılık olmadı ($p=0,889$). Ancak, ayni titrede adrenalini yapılan grupların kendi icinde, zamanın diyastolik kan basıncı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu saptandı ($p=0,002$). Yani, adrenalini enjeksiyonundan bağımsız olarak tüm kollarda, diyastolik kan basıncının zaman icinde anlamlı olarak arttığı bulundu (Şekil 2).

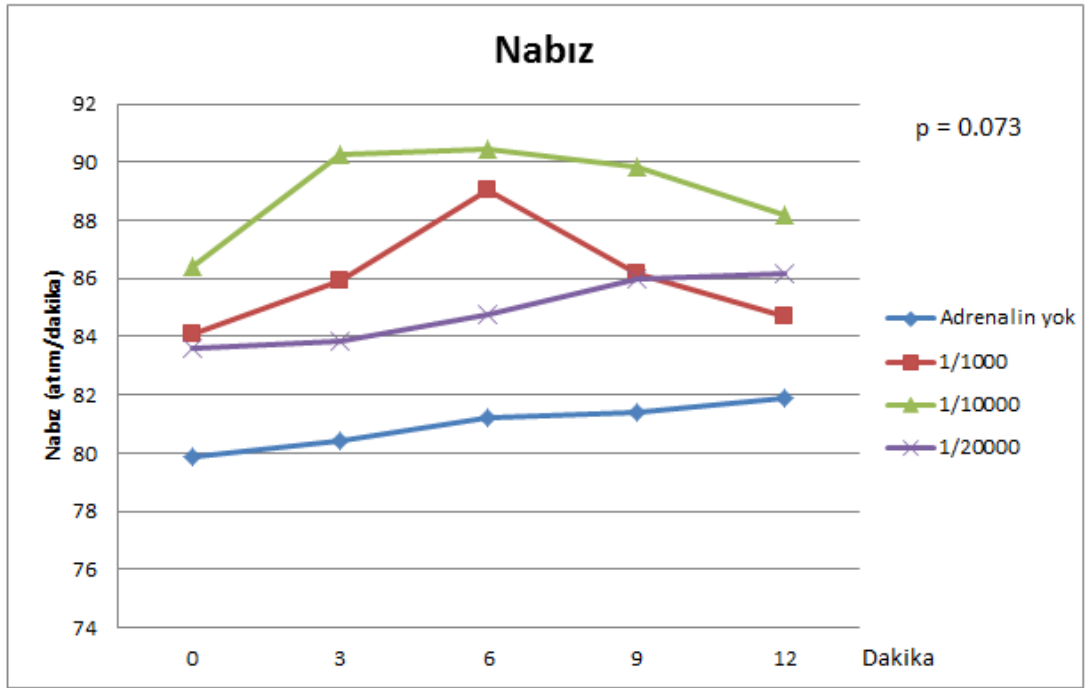


Şekil 2. Diyastolik kan basıncının çeşitli konsantrasyonlardaki adrenalini enjeksiyonuna bağıli zamana göre değişimi.

4.3. Nabız

Değişen konsantrasyonlardaki adrenalini enjeksiyonuna karşı hastaların nabızları belirli dakikalarda takip edildi. Adrenalini enjeksiyonu yapılmayan grupta 0. 3. 6. 9. ve 12. dakikalardaki nabız ortalamaları sırasıyla 79 ± 11 , 80 ± 11 , 81 ± 11 , 81 ± 9 ve 81 ± 8 'di. Adrenalini titresi 1/1000 olan grupta bu değerler 84 ± 14 , 85 ± 13 , 89 ± 15 , 86 ± 14 ve 84 ± 14 'ken, 1/10.000 kolunda 86 ± 15 , 90 ± 15 , 90 ± 15 , 89 ± 12 ve 88 ± 14 'tü. 1/20.000 enjeksiyon uygulananlarda ise 83 ± 15 , 83 ± 18 , 84 ± 16 , 86 ± 15 ve 86 ± 12 'ydi (Tablo 2).

Hastaların nabız değerleri karşılaştırıldığında, farklı titrelerde enjeksiyon yapılan grupların zaman ile etkileşiminin anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,390$). Ayrıca, aynı dakika içinde, adrenalin titresi farklı olan gruplar arasında da anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,073$). Fakat, aynı titrede adrenalin yapılan grupların kendi içinde, zamanın nabız üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu saptandı ($p=0,01$). Yani, adrenalin enjeksiyonundan bağımsız olarak tüm kollarda, nabzın zaman içinde anlamlı olarak arttığı bulundu (Şekil 3).



Şekil 3. Nabzın çeşitli konsantrasyonlardaki adrenalin enjeksiyonuna bağlı zamana göre değişimi.

Tablo 2. Sistolik ve diyastolik kan basıncının ve nabızın ortalama değerleri.

Parametreler	Zaman (dk)	Yapılmadı n=35	1/1000 n=38	1/10.000 n=34	1/20.000 n=39
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	0	127±17	136±20	131±18	132±20
	3	129±17	135±19	133±20	133±19
	6	131±16	137±18	137±21	133±18
	9	130±17	136±17	131±20	131±21
	12	127±16	134±16	132±19	128±21
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	0	73±7	72±15	71±14	74±12
	3	74±9	74±13	72±14	75±12
	6	75±9	74±11	77±16	71±14
	9	74±9	69±11	73±14	71±12
	12	71±9	69±13	72±12	70±13
Nabız (atım/dakika)	0	79±11	84±14	86±15	83±15
	3	80±11	85±13	90±15	83±18
	6	81±11	89±15	90±15	84±16
	9	81±9	86±14	89±12	86±15
	12	81±8	84±14	88±14	86±12

5. TARTIŞMA

Endoskopi, günümüzde tanıdan tedaviye birçok amaçla ve çok sık olarak uygulanan bir işlemdir. Adrenalin de endoskopik işlemler sırasında hemostazı sağlama konusunda etkili olduğu kadar, kullanımı da kolay olan bir ajandır. Adrenalinin submukozal enjeksiyonu, üst gastrointestinal kanama için basit, etkili ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. Bunun sebebi olarak, uygulanan bölgede vazokonstriksiyon oluşturduğu ve muhtemelen arteriyel defekt bölgesindeki pıhtılaşma süreçleri üzerinde doğrudan etkisi olduğu düşünülmektedir (63).

Bu sebeple, kanama kontrolü amaçlı yapılan endoskopik tekniklerde, polipektomi, EMR ve ESD öncesinde submukozal kaldırma ya da endoskopik işlem sonrası kanama profilaksisi amacıyla vakaların çoğunda adrenalin popüler bir ajan haline gelmiştir (64). Çalışmalara bakıldığında, endoskopik adrenalin enjeksiyonu ile ilişkili az sayıda doku nekrozu, intramural hematoma ve mide perforasyonu vakaları bildirilmiştir (65, 66, 67). Bununla birlikte, sistemik dolaşımında oluşturduğu ciddi kardiyak komplikasyonları bilinen adrenalinin, submukozal enjeksiyonunu takiben oluşturabileceği potansiyel hemodinamik etkileri inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Eski tarihli farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar incelendiğinde, oral verilen adrenalinin mide ya da ince barsak enzimleri tarafından yıkıldığı görülmekte, portal vene verilen adrenalinin ise karaciğerde yıkıldığı gösterilmekte ve adrenalinin sistemik etkilerinin olmadığı desteklenmektedir (61,70). Direkt olarak mide içine verilen adrenalinde bile, karaciğerin; ilacın emilim hızıyla aynı hızda adrenalini yıkabildiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte aynı çalışmada, deneklerde kan şekerinde ılımlı bir artış olduğu gözlenmiştir (61).

Sarmento Junior KM ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, nazal endoskopik cerrahi sırasında hastalara değişik konsantrasyonlarda topikal adrenalin uygulanmış ve bunun sistemik etkileri araştırılmıştır. 1:2000 ve 1:10.000 titrelerinde topikal adrenalin uygulanan gruptaki hastalar, kan basıncı açısından diğer grupta (1:50.000 titresinde uygulananlar) karşılaştırıldığında anlamlı bir artış görülmekle birlikte nabız açısından bakıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (68).

Bizim çalışmamızda ise gastrointestinal traktusa submukozal adrenalin uygulanmış ve gruplar arasında kan basıncı ve nabız parametreleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Başka bir çalışmada endoskopik nazal sinüs cerrahisi sırasında, submukozal uygulanan lokal anestezi ve adrenalin kombinasyonunun sistemik etkileri araştırılmış ve 1:100.000 adrenalin ile %2 lidokainin submukozal enjeksiyonu sonrası sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızında anlamlı artışlar kaydedildiği bildirilmiştir (69). Buna karşın, 1:200.000 adrenalin ile %2 lidokain karışımının uygulandığı hastalarda aynı etkinin görülmediği belirtilmiştir (69). Bizim gastrointestinal sistem üzerinde yaptığımız çalışmamızda gözlenmeyen bu etkinin, nazal anatomisinin yüksek vaskülaritesine ve adrenalinin karaciğerde metabolize olmadan vena kava superior vasıtasıyla doğrudan sistemik dolaşıma ulaşmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Endoskopik submukozal enjeksiyon sonrası, adrenalinin sistemik absorpsiyonunun araştırıldığı başka bir çalışmada, hastaların enjeksiyon sonrası belirli zamanlarda plazma katekolamin seviyeleri ölçülmüş, enjeksiyondan hemen sonra plazma seviyelerinde 4-5 kata varan artışlar görülmüş ve 20 dakika içinde bazal seviyelerine döndüğü görülmüştür. Bu çalışmada, kan basıncı ve nabız değerleri kayıt altına alınmamış olmakla birlikte, kardiyovasküler komplikasyon görülmediği belirtilmiştir (70). Çalışma 18 hasta üzerinde yapılmış sınırlı bir çalışma olsa da, özellikle ilk enjeksiyon sonrası kardiyak açıdan dikkatli olunması önerilmiştir (70). Bizim çalışmamızda bulunan 146 hastaya bakıldığında, takip ettiğimiz parametreler açısından, adrenalinin sistemik absorpsiyonunu gösterecek herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiş ve kardiyovasküler bir komplikasyona rastlanmamıştır.

C. Schlag ve ark. yaptığı bir çalışmada, genel anestezi altında hayvanlara endoskopi işlemi uygulanmış ve üç gruba ayrılan hayvanlara işlem sırasında 5 mililitre salin (%0,9 NaCl), 2,5 mililitre ve 5 mililitre adrenalin uygulanmıştır (1:10.000 titrede). Çalışma; özofagus, mide korpus ve antrum olacak şekilde bölümlere ayrılmış ve özellikle özofagusa yapılan enjeksiyonlarda kalp hızı açısından anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir (71).

Bizim çalışmamızda farklı titre ve dozlarda, gruplar arasında kan basıncı ve kalp hızı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki hastalarda, mide ve duodenuma enjeksiyonlar yapılmış olup, özofagusu herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, özofagus ve midenin venöz drenaj yollarının farklı olması ile açıklanabilir. Özofagusun 2/3 proksimal kesiminin drenajı, portal sistemi ve hepatic metabolizmayı atlayarak vena kava superior ile doğrudan sistemik dolaşıma, 1/3 distal kısmının drenajı ise sol gastrik ven vasıtasıyla portal vene olur. Diğer yandan, portal sistem yoluyla olan drenajda, karaciğerdeki katekol - o - metiltransferaz ve monoamin oksidaz enzimleri katekolaminlerin önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğramasına yol açar (72,73).

Birleşik Krallık'ta yapılan başka iki çalışmada ise, endoskopik işlem sırasında adrenalin enjeksiyonunu takiben bir dizi geçici kardiyak aritmi ve hipertansif atak gözlemlendiği bildirilmiştir (2,74). Bununla birlikte, bu çalışmalarda kardiyak yan etki konusunda ayrıntılı bilgi veya kardiyak iskemi kanıtları bildirilmemiştir.

Von Delius S ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 4 kişiden oluşan küçük hasta grubunda, özofagus lezyonu olan üç hastanın ikisinde, enjeksiyon sonrası ciddi hipertansiyon ve birinde belirgin taşikardi ile belirgin hemodinamik değişiklikler gözlemlenmiştir. Ek olarak, bu hastalardan biri endoskopik işlemden sonra (30 ml adrenalin enjeksiyonu ile) akut miyokard enfarktüsü geliştirmiştir (75).

Ayrıca, özofagus lezyonlarında enjekte edilen toplam adrenalin miktarının, yeterli hemostazı sağlayabilecek mümkün olan en düşük hacim kullanılacak şekilde, dikkatlice titre edilmesi önerilmiştir (75). Bizim çalışmamızda gözlenmeyen bu durumun, yine enjeksiyonun lokalizasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Adrenalinin sistemik etkilerini farklı açılardan daha iyi gözleyebilmek adına, özofagus enjeksiyonu kullanılmayan bizim çalışmamızın bu konuda bazı sınırlamaları mevcuttur. Çalışmamızın diğer kısıtlamaları; tek merkezde gerçekleştirilmiş olması, endoskopik işlemlerin tek endoskopist tarafından yapılmış olması, kardiyak indeks ve kardiyak enzim ölçümlerinin, seri EKG takiplerinin yapılmamış olması ve nispeten düşük hasta sayısıdır.

6. SONUÇLAR

Günümüzde endoskopi işlemi sırasında çeşitli amaçlarla submukozal kullanılan adrenalin basit, etkili ve ucuz bir tedavidir. Bu çalışma, özofagus dışı uygulamalarda, günlük pratikte uygulanan doz ve titrelerin üzerine çıkılmasının gerektiği durumlarda, adrenalinin kardiyovasküler açıdan güvenli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bu konuda daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Chung SC, Leung JW, Steele RJ et al. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomised trial. *Br Med J* 1988;296:1631–1633.
2. Steele RJ, Park KG, Crofts TJ. Adrenaline injection for endoscopic haemostasis in non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1991;78:477–479.
3. Göney E. Endoskopik (laparoskopik) cerrahinin tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1994;14:79–86.
4. Modlin IM, Farhadi J. Rudolf Schindler -A Man for All Seasons. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2000;31(2):95–102.
5. Gordon ME, Kirsner JB. Rudolf Schindler, pioneer endoscopist. *Gastroenterology* 1979;77(2):354–61.
6. McCune WS. ERCP –the first twenty years. *Gastrointestinal Endoscopy* 1988;34(3):277–8.
7. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Kohli Y, Nakajima M. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal Endoscopy* 1974;20(4):148–51.
8. Cotton PB, Williams CB. *Basic Endoscopic Equipment Practical gastrointestinal endoscopy: the fundamentals*, 4th ed. John Wiley & Sons,2008.
<http://www.gastrohep.com/ebooks/ebook.asp?book=10003420&id=1>.
9. Barlow GE. Video endoscope. In: Gershman G, Thomson M, editors. *Practical pediatric gastrointestinal endoscopy*. John Wiley & Sons,2012.
10. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994;26:352.
11. Kaymak O. Endoskopların teknik özellikleri, bakım ve oda düzeni. *Güncel Gastroenteroloji* 1997:123–31.
12. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Committee: Technology Status Evaluation Report. Guidewires for use in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;65:571–6.

13. ASGE Standards of Practice Committee: The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer, *Gastrointest Endosc* 2003;57:817–22.
14. Jacobson BC, Hirota W, Baron TH, et al. Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;57:817–22.
15. Standards of Practice Committee, Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, et al. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2007;66:219–24.
16. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:75.
17. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008;359:928–37.
18. Coumaros D, Tsesmeli N. Active gastrointestinal bleeding: use of hemostatic forceps beyond endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol* 2010;16:2061–4.
19. Faigel DO, Eisen GM, Baron TH, et al. Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Preparation of patients for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;57:446–50.
20. Tytgat GNJ. Upper Gastrointestinal Endoscopy, Textbook of Gastroenterology, New York, USA. Lippincott Williams & Wilkins;1999:2668–73.
21. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Gut* 2000;46.
22. Ferri FF. Anemia, Iron Deficiency. *Ferri's Clinical Advisor* 2015:94–5.
23. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the U. S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2014;80:197–220.

24. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. ASGE. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:784–93.
25. Akgün Y, Baç B, Aban N, Boylu Ş, Keleş C. Akut sigmoid kolon volvulusunun tedavisinde sigmoidoskopik detorsiyon. *Turkish Journal of Surgery* 1994;10:364–7.
26. Atamanalp SS, Oren D, Aydinli B, Ozturk G, Polat KY, Basoglu M, Balik A A. Elective treatment of detorsioned sigmoid volvulus. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2008;38(3):227–34.
27. Hülagü S, Şentürk Ö, Korkmaz U, Şirin G, Duman AE, Dindar G, Tarçın O. Endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2013;24:532–40.
28. Gostout CJ. Acute lower GI bleeding. In: Brandt L, editor. *Current medicine: clinical practice of gastroenterology*. Philadelphia: Churchill Livingstone;1998:651–2.
29. Gostout CJ, Wang KK, Ahlquist DA, et al. Acute gastrointestinal bleeding. Experience of a specialized management team. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:260–7.
30. Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;30:377– 407.
31. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy* 2006;38:73–5.
32. Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995;90:24.
33. Perez MM, Serna C, Diez RP, Vila JJ. Endosonography guided cholangiopancreatography as a salvage drainage procedure for obstructed biliary and pancreatic ducts. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:212–22.
34. Laine L, Shah A, Bemanien S. Intra gastric pH with Oral vs. Intravenous Bolus Plus Infusion Proton-Pump Inhibitor Therapy in Patients with Bleeding Ulcers. *Gastroenterology* 2008;134:1836–41.

35. Grino P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, Saez J, Aparicio JR, Grino E, Company L, Perez-Mateo M. Comparison of Stool Immunoassay with Standard Methods For Detection of Helicobacter Pylori Infection in Patients with Upper-Gastrointestinal Bleeding of Peptic Origin. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003;15:525–9.
36. Nur N, Yılmaz A, Yıldız G. Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Özellikleri, Endoskopi ve Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;29:42–6.
37. Sugava C, Steffes CP, Nakamura R, Sferra JJ, Sferra CS, Suqimura Y, Fromm D. Upper GI Bleeding in an Urban Hospital. Etiology, Recurrence, and Prognosis. *Ann Surg* 1990;212:521–7.
38. Memik F. Peptik Ülser Komplikasyonları. İçinde: Memik F, editör. *Klinik Gastroenteroloji. Nobel Tıp Kitabevleri*; 2004:145–9.
39. Petrini JL Jr, Johnston JH. Heat probe treatment for antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 1989;35:324–8.
40. Hokama A, Kinjo F, Fujita J. Hemoclip application for colonic diverticular hemorrhage. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5.
41. Lieberman D, Weiss D, Bond J, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162–8.
42. Macrae F, Tan K, Williams C. Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic or therapeutic colonoscopies. *Gut* 1983;24:376–83.
43. Rex DK, Lewis BS, Waye JD. Colonoscopy and endoscopic therapy for delayed post-polypectomy hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1992;38:127–9.
44. Parra-Blanco A, Kaminaga N, et al. Hemoclipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000;51:37–41.
45. Matsushita M, Hajiro K, Takakuwa H, et al. Ineffective use of a detachable snare for colonoscopic polypectomy of large polyps. *Gastrointest Endosc* 1998;47:496–9.
46. Váscónez C, Llach J, Bordas JM, et al. Injection treatment of hemorrhage induced by endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1998;30:37.

47. Loperfido S, Patelli G, La Torre L. Extensive necrosis of gastric mucosa following injection therapy of bleeding peptic ulcer. *Endoscopy* 1990;22:285.
48. Kim HJ, Kim MH, Kim DI, et al. Endoscopic hemostasis in sphincterotomy-induced hemorrhage: its efficacy and safety. *Endoscopy* 1999;31:431.
49. Fleischer D. Endoscopic mucosal resection: (Not) made in the USA (so commonly). A dissection of the definition, technique, use, and controversies. *Gastrointest Endosc* 2000;52:440–4.
50. Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K, Ono S, Yamamichi N, Koike K. Desirable training of endoscopic submucosal dissection: further spread worldwide. *Ann Transl Med* 2014;2:27.
51. Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751–7.
52. Conio M, Rajan E, Sorbi D, et al. Comparative performance in the porcine esophagus of different solutions used for submucosal injection. *Gastrointest Endosc* 2002;56:513–6.
53. Koç D, Gençosmanoğlu R, Şad O, Tözün N. The effects of sedation with intravenous midazolam in 100 patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Marmara Medical Journal* 2001;14:96–100.
54. Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, Fanelli RD, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Shen B, Stewart L, Khan K, Vargo JJ. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68:205–16.
55. Boyacıoğlu AS. Duodenal ampuller adenomlar ve endoskopik tedavi. İçinde: Şahin B, Parlak E, editörler. *ERCPC*. Ankara: TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti.;2012:190–4.
56. Jamil LH, Krause KR, Chengelis DL, Jury RP, Jackson CM, Cannon ME, Duffy MC. Endoscopic management of early upper gastrointestinal hemorrhage following laparoscopic Roux-en-Y gastric by-pass. *Am J Gastroenterol* 2008;103:86–91.

57. Alanya K., Genel anestezi altında vazokonstrüktörlü lokal anestezi uygulamalarının hemodinamik ve biyokimyasal etkilerinin incelenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetmeliğinin Cerrahi (Diş) programı için öngördüğü Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara,1996.
58. Guyton A.C., Hall J. E., Tıbbi Fizyoloji, Türkçe 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri; 1996:957-970.
59. Anestetik ilaçlar, 13/01/2008. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Rejyonal Blok / Farmakoloji /Lokal Anestetik İlaçlar.
<http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/my%20webs/lokal%20anestetikler.htm>.
60. Johansen Ø.,Comparison of Articaine and Lidocaine Used as Dental Local Anesthetics, Section of Dental Pharmacology and Pharmacotherapy Project Thesis , Institute of Clinical Dentistry, Faculty of dentistry, University of Oslo,2004.
61. G. Giragossintz, H. Mackler, The Oral Administration Of Adrenalin, Endocrinology, Volume 13, Issue 1, 1 January 1929:88–92.
62. E. Knoll-Köhler, M. Knöller, K. Brandt, J. Becker Cardiohemodynamic and serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia: A randomized double-blind parallel group and crossover study, J Oral Maxillofac Surg, 1991;49:957.
63. Arasaradnam RP, Donnelly MT. Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Postgrad Med J 2005;81:92-98.
64. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. Gastroenterology 1992;102:139-148.
65. Hilzenrat N, Lamoureux E, Alpert L. Gastric ischemia after epinephrine injection for upper GI bleeding in a patient with unsuspected amyloidosis. Gastrointest Endosc 2003;58:307-308.
66. Rohrer B, Schreiner J, Lehnert P et al. Gastrointestinal intramural hematoma, a complication of endoscopic injection methods for bleeding peptic ulcers: a case series. Endoscopy 1994; 26:617-621.

67. Bedford RA, van Stolk R, Sivak MV Jr et al. Gastric perforation after endoscopic treatment of a Dieulafoy's lesion. *Am J Gastroenterol* 1992;87:244-247.
68. Sarmiento Junior KM, Tomita S, Kós AO. Topical use of adrenaline in different concentrations for endoscopic sinus surgery. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(2):280-289.
69. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(10):1005-1009.
70. Sung JY, Chung SC, Low JM, et al. Systemic absorption of epinephrine after endoscopic submucosal injection in patients with bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(1):20-22.
71. Schlag C, Karagianni A, Grimm M, et al. Hemodynamics after endoscopic submucosal injection of epinephrine in a porcine model. *Endoscopy*. 2012;44(2):154-160.
72. LeVeen HH, Diaz C, Falk G et al. A proposed method to interrupt gastrointestinal bleeding: preliminary report. *Ann Surg* 1972;175:459-465.
73. Loizou LA, Bown SG. Endoscopic treatment for bleeding peptic ulcers: randomised comparison of adrenaline injection and adrenaline injection + Nd:YAG laser photocoagulation. *Gut* 1991;32:1100-1103.
74. Park KG, Steele RJ, Masson J. Endoscopic injection of adrenaline for benign oesophageal ulcer haemorrhage. *Br J Surg* 1994;81:1317-1318.
75. von Delius S, Thies P, Umgelter A, Prinz C, Schmid RM, Huber W. Hemodynamics after endoscopic submucosal injection of epinephrine in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a matter of concern. *Endoscopy*. 2006;38(12):1284-1288.