

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TANISAL AMAÇLI KOLONOSKOPİDE ALPRAZOLAM
PREMEDİKASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin BAKIR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İhsan TAŞÇI**

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

Kolorektal patolojilerin tanı ve tedavisinde kolonoskopinin yeri her geçen gün daha da artmaktadır. Hastalar için ağrılı ve rahatsızlık verici bir işlem olabilen kolonoskopiyi, daha az ağrılı ve daha konforlu hale getirerek başarı oranını artırmak amacıyla hastalara sedoanaljezi uygulanmaktadır. Ancak sedoanaljezinin olası komplikasyonları ve yüksek maliyeti nedeniyle sedasyonsuz kolonoskopiyi geliştirme çabaları devam etmektedir. Hastaların anksiyeteleri çeşitli yöntemlerle giderildiğinde sedasyonsuz kolonoskopiyi daha iyi tolere ettikleri gösterilmiştir.

Çalışmamızda tanısal amaçlı kolonoskopi yapılacak hastaların anksiyetesinin oral Alprazolam ile giderilerek sedasyonsuz kolonoskopi yapılması amaçlanmıştır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki eğitimim sırasında gösterdikleri ilgi ve destekten dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy'a, tez danışmanım Prof. Dr. İhsan Taşçı'ya, tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Süleyman Demiryas'a, tezimin hazırlanış aşamasında yardımlarına başvurduğum Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ruhi Yavuz ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Nevzat Cem Sayılğan'a, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesi hemşireleri ve tüm personeline teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin BAKIR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZ	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Kolonrektal Anatomi	3
Kolonoskopi	4
Tarihçe	4
Kolonoskopi Endikasyonları	5
Kolonoskopi Hazırlığı	7
Kolonoskopi Tekniği	7
Kolonoskopi Komplikasyonları	8
Kolonoskopide Sedasyon ve Premedikasyon	9
Sedasyonsuz Kolonoskopi	11
Sedanaljezide Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	11
Beck Anksiyete Ölçeği	15
GEREÇ ve YÖNTEM	16
BULGULAR	19
TARTIŞMA	27
SONUÇ	32
KAYNAKLAR	33

TABLÖLAR

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Tanısal Kolonoskopi Endikasyonları.....	5
Tablo 2. Tedavi Edici Kolonoskopi Endikasyonları.....	6
Tablo 3. Kolonoskopik Takip Endikasyonları.....	6
Tablo 4. Kolonoskopi Kontrendikasyonları.....	6
Tablo 5. Sedasyon evreleri.....	10
Tablo 6. Grupların demografik özellikleri.....	19
Tablo 7. Grupların Boy, Kilo, Bel Çevresi ve VKİ Değerleri.....	20
Tablo 8. Grupların BAÖ'ne Göre Anksiyete Düzeyleri.....	21
Tablo 9. Gruplara Göre Çekal Entübasyon Süreleri.....	22
Tablo 10. Gruplara Göre Total İşlem Süreleri.....	22
Tablo 11. Gruplar Arası SpO ₂ Değişimi.....	23
Tablo 12. Gruplar Arası VAS Değerlendirmesi.....	24
Tablo 13. İşlem Zorluk Dereceleri.....	24
Tablo 14. ASGE Skalasına Göre Kolon Temizlik Düzeyleri.....	25

KISALTMALAR

VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
SpO₂	: Periferik Arteriyal Satürasyon
GİS	: Gastrointestinal Sistem
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
İMA	: İnférieur Mezenterik Arter
ASGE	: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği
PEG	: Polietilen Glikol
CORI	: Clinical Outcomes Research Initiative
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
TA	: Tansiyon Arteriyal
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
PO	: Per Oral
İM	: İnter Musküler
İV	: İnter Venöz
VAS	: Visual Analog Skala
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ÖZ

Giriş ve Amaç

Kolonoskopi, kolorektal patolojilerin tanı, takip ve tedavisinde günümüzde vazgeçilmez bir yere sahiptir. Ancak hastalar için ağrılı ve rahatsızlık verici bir işlem olabilmektedir. Kolonoskopiyi daha az ağrılı ve daha konforlu hale getirerek başarı oranını artırmak amacıyla hastalara sedoanaljezi uygulanmaktadır. Hastalarda uygulanan sedoanaljezinin; solunum depresyonu, SpO₂'de azalma, miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül komplikasyonlara sebep olabileceği gösterilmiştir. Hem sedoanaljezinin komplikasyonlarından kaçınmak hem de maliyeti düşürmek amacıyla sedasyonsuz kolonoskopiyi geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Hastaların anksiyeteleri çeşitli yöntemlerle düşürüldüğünde, sedasyonsuz kolonoskopinin güvenle ve başarılı bir şekilde yapılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda, işlem öncesi oral alprazolam ile hastaların anksiyetelerinin giderilerek sedasyonsuz kolonoskopi yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde Eylül-Kasım 2017 tarihleri arasında tanısal amaçlı kolonoskopi yapılan, çalışma dışı tutulma kriteri taşımayan ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu'nu imzalayan 60 gönüllü dâhil edildi.

Gönüllüler minimizasyon (covariate adaptive) yöntemi ile randomize edilerek 30'ar gönüllüden oluşan 2 gruba ayrıldı. 1. gruba (çalışma grubu), oral alprazolam premedikasyonu ile; 2. gruba ise midazolam-meperidin kombinasyonu ile sedoanaljezi uygulanarak kolonoskopi yapıldı. Kontrol grubundan 1 hasta kolonoskopi randevusuna gelmediği için çalışma dışı tutuldu. Çalışma grubu 30 (n=30), kontrol grubu 29 (n=29) hasta ile yürütüldü.

Hastaların demografik özellikleri, VKİ'leri, eğitim düzeyleri, işlem öncesi Beck Anksiyete skorları, çekal entübasyon ve total işlem süreleri, TA, nabız, giriş SpO₂ ve en düşük SpO₂ değeri, SpO₂ düşüş oranları, VAS skoları, endoskopist için işlem

zorluk dereceleri, ASGE kolon temizlik düzeleri kaydedilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular

Grupların demografik özellikler ve VKİ açısından homojen dağıldığı görüldü. Gruplar arasında; işlem öncesi Beck Anksiyete skoru, çekal entübasyon ve total işlem süresi, giriş SpO₂ ve en düşük SpO₂ değeri, VAS skoları, endoskopist için işlem zorluk dereceleri ve ASGE kolon temizlik düzeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0,05).

İşlem sırasında SpO₂ düşüş oranları karşılaştırıldığında; sedoanaljezi ile kolonoskopi yapılan grupta, alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yapılan gruptan daha fazla SpO₂ düşüşü olduğu gösterildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Çalışma grubunda hiçbir hastada komplikasyon görülmezken, kontrol grubunda 2 hastada hipotansiyon, 1 hastada alerjik reaksiyon ve ciltte döküntü, 1 hastada ise sebat eden SpO₂ düşüklüğü meydana geldi.

Çalışma grubundaki hastaların kontrol grubuna göre, işlem sırasında daha az ajite olduğu ve kolonoskopi sırasında yönlendirmelere daha iyi yanıt vererek kolonoskopiye daha iyi uyum sağladığı gözlemlendi.

Sonuç

Sedoanaljeziye oranla SpO₂'de daha az düşüşe neden olması, daha az komplikasyon görülmesi, daha iyi hasta uyumu sağlaması ve daha düşük maliyete sahip olması nedeniyle tanısal amaçlı kolonoskopilerde alprazolam premedikasyonunun güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ancak kolonoskopik premedikasyonda oral alprazolamın etkinliğinin daha iyi ortaya konulması açısından, geniş serilerle ve alprazolam premedikasyonu ile sedasyonsuz kolonoskopinin de karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Background and Aim

Colonoscopy now has an indispensable place in the diagnosis, follow-up and treatment of colorectal pathologies. However, it can be a painful and uncomfortable procedure for patients. Sedoanalgesia is applied to patients to increase the success rate by making the colonoscopy less painful and more comfortable. It is proved that applying sedoanalgesia in patients may cause fatal complications like respiratory depression, decreased peripheral arterial saturation, myocardial ischemia, myocardial infarction, and ventricular fibrillation. Sedation-free colonoscopy is being developed and researched both to avoid complications of sedoanalgesia and to reduce costs. When anxiety of patients is reduced by various methods, many studies have shown that sedation-free colonoscopy can be done safely and successfully. In our study, it was aimed to perform sedation-free colonoscopy by removing the anxiety of patients with oral alprazolam before the procedure.

Material and Methods

60 volunteers, who had undergone diagnostic colonoscopy in the Cerrahpaşa Medical School General Surgery Department Endoscopy Unit between September and November 2017 were included to study. These volunteers did not carry out the exclusion criterion and signed the Informed Volunteer Consent Form

Volunteers were separated into 2 groups of 30, by minimization (covariate adaptive) method. Colonoscopy was performed to group 1 (study group), with oral alprazolam premedication; to group 2 (control group), with sedoanalgesia with midazolam-meperidine combination. One patient from the control group was excluded from the study, for not coming to the colonoscopy appointment. The study group consisted of 30 patients (n = 30) and the control group consisted of 29 patients (n = 29).

Patients' demographic characteristics, BMIs, education levels, Beck Anxiety Scales before the procedure, cecal intubation and total processing times, TA, pulse, initial SpO₂ and lowest SpO₂ value, SpO₂ decline rates, VAS scores, difficulty curve

for the endoscopist, ASGE colon cleansing levels were recorded and comparisons were made between the two groups.

Findings

It was observed that the groups were homogeneously distributed in terms of demographic characteristics and BMI. In groups; there was no statistically significant difference between preoperative Beck Anxiety Scale, cecal intubation and total procedure duration, initial SpO₂ and lowest SpO₂ value, VAS score, difficulty scores for the endoscopist and ASGE colon cleansing levels ($p > 0.05$).

When the SpO₂ decrease rates are compared during the process; the colonoscopy with sedoanalgesia group showed more SpO₂ decrease than colonoscopy with alprazolam premedication group. This difference was statistically significant ($p = 0.001$).

In the study group no complication was observed in any of the patients, but in the control group; hypotension in 2 patients, allergic reaction and skin rash in 1 patient, persistent low SpO₂ degree in 1 patient had occurred.

Patients in the study group were less agitated during the procedure than the control group, and had better cooperation and adaptability with colonoscopy.

Conclusion

We think that alprazolam premedication can be used safely in diagnostic colonoscopies because it causes less decrease in SpO₂ compared to sedoanalgesia, fewer complications, has better patient compliance and cost-effective. However, in order to better demonstrate the efficacy of oral alprazolam in colonoscopic premedication, there is a need for studies comparing large series of alprazolam premedication with non-sedated colonoscopy.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kolonoskopi, gastrointestinal sistem (GİS) hastalıklarının tanı ve tedavisinde vazgeçilemez bir yere sahiptir. Kolonoskopi işleminin tam ve konforlu bir şekilde yapılabilmesi, hastada oluşabilecek anksiyetenin azaltılması ve hastanın işlemi daha kolay tolere edebilmesi için ülkemizde endoskopi merkezlerinde genellikle sedoanaljezi altında kolonoskopi yapılmaktadır. Ancak belirli durumlarda derin sedasyon ve genel anesteziye varan uygulamalar olabilmektedir. Sedoanaljezi farklı ilaçlarla sağlanabilmekle beraber endoskopistlerin birçoğu, bir benzodiazepin ve narkotik analjezik kombinasyonu kullanmaktadır. Midozalam; yarılanma ömrünün kısa olması, anterograd amnezi oluşturması, anksiyolitik etkisi ve sedasyon sağlaması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir benzodiazepindir(1). Hastalarda uygulanan sedoanaljezinin solunum depresyonuna ve periferik arteriyal saturasyonun (SpO_2) azalmasına sebep olabileceği gösterilmiştir(2). Ayrıca miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon gibi ölümlle sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlar bildirilmiş ve sedoanaljezinin güvenliğinin sorgulanmasına neden olmuştur(3-6). Kolonoskopi esnasında kullanılan bir diğer anesteziik propofoldür. Propofol; kısa yarılanma süresi, kognitif ve psikomotor fonksiyonların hızlı geri dönmesi ve daha az yan etkisi nedeniyle görece güvenli bir ajan olarak kabul edilse de, anesteziist dışı sağlık personeli tarafından uygulanması tartışmalıdır. Rutin kolonoskopi sırasında anesteziist bulundurulması ise işlem maliyetini ciddi derecede artırmaktadır. Düşük riskli hastalarda anesteziist eşliğinde propofol ile sedasyon uygulanmasının Amerika Birleşik Devletleri sağlık sistemi için 10 yıllık maliyetinin 3,2 milyar dolar olacağı öngörülmüştür(7, 8).

Sedasyon temel olarak 4 evreye ayrılır. Verilen ilacın çeşidine, dozuna ve hastanın özelliğine göre bu evreler; anksiyolitik etki, orta dereceli sedasyon evresi, derin sedasyon evresi ve genel anestezi evresi olarak sıralanır. Endoskopik işlemlerde hedeflenen sedasyon evresi, orta derece sedasyon evresidir. Ancak hastada hedeflenen sedasyon evresine ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir. Verilen ilacın etkisi çeşitli faktörden etkilenerek hedefin üzerine çıkabilir. Örneğin orta derecede sedasyon hedeflenen olgu, beklenenden daha derin sedasyon veya genel anestezi evresine

girebilir. Bu durumda acil kardiyο-pulmoner sistem desteği ihtiyaçı doğabilir ve yapılamadığı takdirde seyir ۆlۆmcul olabilir(9).

Endoskopik işemler esnasında gelişen komplikasyonların %40-50'si sedasyonla ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 500 tıbbi hatanın yaklaşık 1'i endoskopi esnasında verilen sedasyon nedeniyle gۆrۆlmektedir(10).

Endoskopik işlemlerde uygulanan sedoanaljezi, kardiyο-pulmoner arreste varan komplikasyonlara sebep olabilmekte ve işlem sırasında anesteziist bulundurma ihtiyaçı doğabilmektedir. Işlem sonrası hastanın derlenme ve takip sۆresinin uzamasıyla işlemin maliyeti artmaktadır.

Birçok çalışmada hastalara sedoanaljezi uygulamadan veya sadece gerekli durumlarda uygulayarak da kolonoskopi işleminin gۆvenli ve konforlu bir şekilde yapılabileceği gۆsterilmiřtir(11-14). Hastaların sedoanaljezi olmadan kolonoskopi işlemini tolere etmelerini sağlayan en ۆnemli etkenlerden biri anksiyetenin ortadan kaldırılmasıdır. Gۆrsel ve işitsel çeşitli yۆntemlerle dikkatleri dağıtılarak anksiyeteleri azaltılan hastaların sedasyonsuz kolonoskopi işlemini rahatlıkla tolere ettiği gۆsterilmiřtir(15, 16). Alprazolam, ameliyat ۆncesi anksiyeteyi azaltmak da dāhil olmak ۆzere klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, hastalarda kolonoskopi uygulanacak hastalarda işlem ۆncesi anksiyeteyi tespit etmeyi, sık kullanılan bir anksiyolitik olan alprazolam ile anksiyeteyi ortadan kaldırarak hastalara sedoanaljezi uygulamadan kolonoskopi yapmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KOLOREKTAL ANATOMİ

Kolon ve rektum yaklaşık 150 cm uzunluğunda, segmentlerine göre çapı değişen, tüp şeklinde bir organdır. Kolon proksimalden distale doğru; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak segmentlere ayrılır. Kolonun en geniş yeri çekum, en dar segmenti ise sigmoid kolondur. Kolonun serozal yüzeyinde, aralarında 120 derece olan üç adet tenia coli bulunur. Bunlar appendikste birleşirler ve sakral promontoryum hizasında kaybolurlar. Haustra coli'ler, teniaların kolon duvarını büzmesi sonucu oluşan keseleşmelerdir ve yarım ay şeklindeki plica semilunareslerle birbirinden ayrılırlar. Kolonun temel işlevleri; su emilimi, bazı vitaminlerin üretimi, sindirilmemiş gıdaların depolanması, dışkı oluşumu ve atılımıdır(17-20).

Çekum, yaklaşık 7,5 – 8,5 cm çapında, kolonun en geniş yeridir. Çekumun tüm yüzeyleri periton ile örtülüdür. Distal kolon tıkanıklıklarında perforasyon en sık çekumda meydana gelir. Çekumun iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valvin yaklaşık 2 cm altına appendiks açılır (18-21).

Çıkan kolon yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve çekumdan karaciğer sağ lobunun inferioruna uzanır. Buradan sola doğru dönerek sağ hepatik fleksurayı oluşturur ve transvers kolon olarak devam eder. Periton, çıkan kolonu ön ve yanlardan sararak arka karın duvarına sabitler. Çıkan kolonun anterior ve lateral yüzeyleri intraperitoneal iken arka yüzeyi retroperitonealdir(19, 20).

Transvers kolon yaklaşık 45 cm uzunluğunda, hepatik ve splenik fleksura arasında asılı ve tamamen intraperitonealdir. Splenik fleksura hepatik fleksuradan daha yüksekte ve daha keskin açıdadır Transvers kolon gastrokolik ligaman ve kolon mezosu ile kısmen sabitlenmiştir. Omentum majus transvers kolonun anterior süperior kenarına tutunur. Bu yapışıklar nedeniyle transvers kolon kolonoskopide üçgen şeklinde görünür(17, 20).

İnen kolon yaklaşık 25 cm uzunluğunda, böbreğin ventral komşuluğunda olacak şekilde aşağı doğru iner. Sigmoid kolon uzunluğu değişkendir ve 15 ila 50 cm arasında olabilir (ortalama 38cm). Sigmoid kolon mezosu uzun, intraperitonealdir. Bu

nedenle sigmoid kolon oldukça mobildir. Genellikle pelviste omega şeklinde kıvrık şekilde durur(20).

Rektum, sigmoid kolonla beraber dışkı rezervuarı görevi görür. Rektum 12-15cm uzunluğundadır ve rektum lümeninde Houston valfi olarak adlandırılan 3 ayrı submukozal katlantı mevcuttur. Rektosigmoid bileşke hakkında görüş ayrılığı vardır. Bazı yazarlar sakral promontoryum seviyesinde olduğunu söylerken, bazıları tenyaların birleşim noktasında olduğunu savunur. Rektumun distal sınırını dişli çizgi (dentate line) olarak bilinen collumlar ve skuamoz epitelin birleşim noktası olarak kabul edilir. Dişli çizgi ile anal girim arasındaki bölgeye anal kanal adı verilir(17, 20).

KOLONOSKOPI

Tarihçe

“Skope” Yunanca görmek ya da incelemek anlamına gelir. Bir şeyin içi anlamına gelen “endo” kelimesiyle birleşerek oluşturulan “endoskopi” terimi organların içinin görülmesi, incelenmesi anlamında kullanılır. Kolon ve rektum lümeninin görülmesi, incelenmesi ise “kolonoskopi” olarak adlandırılır(22, 23).

Endoskopinin tarihçesi Hipokrat’a kadar dayanır. Hipokrat’ın rektal muayenede spekulum kullandığı bilinmektedir(22). Modern endoskopi Bozzini tarafından 1805’de Frankfurt’ta geliştirilen yansıtıcı ayna, çift lümenli ventral kanül ve mumdan oluşan, kendisinin "Lichtleiter" adını verdiği aletin kullanılması ile başlamıştır. Bu alet yardımı ile mesane taşları ve neoplazmlar gibi lezyonlar endoskopik yöntemle, indirekt olarak görülebilmıştır(24). Adolf Kussmaul 1869 yılında rijit, düz bir borudan oluşan ilk gastroskopu kullanmıştır. Modern endoskopi ve kolonoskopi 60’lı yıllarda fiberoptik aletlerin geliştirilmesiyle başlamıştır. 1970’lerin başından itibaren fiberoptik (fleksible) endoskopi, gastrointestinal hastalıkların tanısında en önemli araçlardan biri haline gelmiştir. Eskiden açık cerrahi dışında tedavi şansı olmayan birçok gastrointestinal hastalık, endoskopik yöntemlerle tedavi edilebilir hale gelmiştir. Fiberoptik endoskopide meydana gelen teknolojik ve metodolojik gelişmelerin gastrointestinal cerrahi uygulamalarına dâhil edilmesiyle birlikte, sindirim sistemi hastalıklarına çok yönlü bir yaklaşım imkânı ortaya

çıkıştır. Modern cerrahların birçoğu günümüzde bu imkânlardan faydalanmaktadır(23, 25).

Kolonoskopi Endikasyonları

Kolonoskopi en sık kullanılan tanısal yöntemler arsındadır. Birçok kolonik hastalığın tanı ve tedavisinde devrim niteliğinde gelişmeye sebep olmuştur. Endoskopik işlemler geliştikçe GİS hastalıklarının tanısında radyolojik yöntemlerin yerini almıştır. Geleneksel radyolojik yöntemlere göre doğru tanı oranlarının oldukça yüksek olması ve tanı yanında tedaviye de olanak sağlaması endoskopinin radyolojiye en önemli üstünlüğüdür. Kolonoskopinin tanısal ve tedavi edici endikasyonları olduğu gibi bazı hastalıklarda takip amaçlı endikasyonları da mevcuttur. Kolonoskopi endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir(23, 25, 26).

Tablo 1. Tanısal Kolonoskopi Endikasyonları.

-
- Radyolojik yöntemlerle tanı konulamayan gastrointestinal semptomlar
 - Açıklanamayan rektal kanama
 - Radyolojik olarak tespit edilen lezyonların teyidi veya histopatolojik değerlendirilmesi
 - Polip veya kanser takibi
 - İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanı ve takibi
 - Divertiküler hastalık tanı ve takibi
 - Anemi etiyolojisinin belirlenmesi
 - Ciddi organik hastalıkların belirtileri olan iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, bağırsak alışkanlığında değişiklik gibi belirtilerin araştırılması
 - Erken kanser tespiti için tarama
 - Sebebi belirlenemeyen ishal, kabızlık
 - Kronik karın ağrısı
 - Transplantasyon öncesi tarama
 - Klinik araştırma
 - Çeşitli nedenlere bağlı kolit varlığı (radyasyon koliti, iskemik kolit, enfeksiyöz kolit vs)
 - Sıvı veya doku örneği almayı gerektiren durumlar
-

Tablo 2. Tedavi Edici Kolonoskopi Endikasyonları.

-
- Polipektomi yapılması
 - Yabancı cisim çıkarılması
 - Kanama kontrolünün sağlanması
 - Tümör rezeksiyonu (palyatif)
 - Kolon dekompresyonu (volvulus ve pseudoobstrüksiyon)
 - Bağırsak veya anastomoz darlıklarının genişletilmesi (stent veya balon dilatasyonu)
 - Endoskopik mukozal rezeksiyon
 - Endoskopik submukozal disseksiyon
-

Tablo 3. Kolonoskopik Takip Endikasyonları.

-
- Kanser ameliyatları sonrası nüks veya metekron tümör saptanması
 - Ailevi polipozis koli sendromu tanısı almış hastaların takibi
 - Polipektomi yapılan hastalarda sonradan gelişebilecek poliplerin saptanması
 - Üreterosigmoidostomi ve polipozis gibi prekanseröz lezyonların takibi
 - İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında displazi ve kanser gelişiminin takibi
-

Tablo 4. Kolonoskopi Kontrendikasyonları.

-
- Akut kolon inflamasyonu
 - Peritonit
 - Akut solunum ve dolaşım yetmezliği
 - Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve kolon ameliyatları
 - Abdominal aorta ya da dallarında büyük anevrizma bulunan hastalar
 - Şok
 - Pulmoner emboli
-

Kolonoskopi Hazırlığı

Kolonun değerlendirilmesinde temel yöntem olan kolonoskopinin en uygun şekilde yapılabilmesi ve olası patolojilerin atlanmaması için kolonun temiz olması gerekmektedir. Bu nedenle kolonoskopi tetkiki yapılmadan önce iyi bir bağırsak temizliği prosedürü uygulanmalıdır. Yetersiz kolon temizliği, olası lezyonların atlanmasına veya kolonoskopinin başarısız olmasına neden olabilir. Bu durumda yeniden hazırlık yapılması ve yeniden kolonoskopi yapılması gerekebilir. Bu da komplikasyon riskinin ve maliyetin artması anlamına gelir(27).

Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE) ideal kolon temizliğini; kolon içerisindeki tüm makroskopik ve mikroskobik fekal yükün, hastanın konforunun ve sıvı-elektrolit dengesinin bozulmadan temizlenmesi olarak tanımlamıştır. ASGE kriterlerine göre kolon temizliği 4 gruba ayrılır:

1. Kötü (yeterince temizlenemeyen ve geçişi engelleyen katı gaita mevcut)
2. Orta (zorlukla temizlenen yarı katı gaita mevcut)
3. İyi (yıkama ile temizlenebilen kirlilik; minimal katı gaita var veya yok)
4. Çok iyi (sıvı veya katı gaita yok veya çok az berrak sıvı mevcut)

Bağırsak hazırlığı çok farklı şekillerde yapılabilmekle beraber, en sık kullanılan solüsyonlar polietilen glikol (PEG), mannitol, ve sodyum fosfattır(22, 25, 26, 28-30).

Çalışmamızda hastaların kolon temizliğinde “Golytely® Bağırsak Temizleme Tozu” müstahzar ismiyle piyasada bulunan PEG solüsyonu kullanıldı. İçeriğinde etkin madde olarak 227.1 g polietilen glikol 3350, yardımcı maddeler olarak ise anhidrus sodyum sülfat (21.5 g), sodyum bikarbonat (6.36 g), sodyum klorür (5.53 g), potasyum klorür (2.82 g) bulunmaktadır. PEG, 4 litrelik solüsyon halinde hazırlanır, genellikle 4 saat içerisinde diyareye neden olarak hızlı bir şekilde bağırsağı temizler. Ozmotik özelliği sayesinde bağırsak lümenine sıvı çekerek ve motilitesini artırarak bağırsak temizliği sağlamaktadır(31).

Kolonoskopi Tekniği

Kolonoskopik değerlendirmenin tam ve doğru bir şekilde yapılabilmesi için kaliteli bir kolon temizliğinin yanında iyi bir tekniğin de uygulanması da gereklidir.

Hastaya sağ koldan damaryolu açılır ve hasta sol dekübitüs pozisyonunda yatırılır. Premedikasyondan sonra işleme anal bölgenin inspeksiyonu ve rektal tuşe ile başlanır. Sonrasında kolonoskop anal kanala dikkatli bir şekilde yerleştirilir. Kolonoskop lümen görülerek iletilmelidir. Endoskopun düz ilerlemesini sağlamak için sık sık kısaltma yapılarak lup oluşumu engellenmelidir. Bazı durumlarda hastanın pozisyonunun değiştirilmesi ve karın palpasyonu endoskopun ilerletilmesinde yardımcı olabilir. Apendiks ağzının ve ileoçekal valfin görülmesi çekuma ulaşıldığını gösterir. İleoçekal valf geçilerek terminal ileumun da değerlendirilmesi önerilir. Kolonoskopik değerlendirmenin ideal yapılabilmesi için kolonoskopun çekilme süresi 6 dakikadan az olmamalıdır. Rektumda retrofleksiyon yapılarak distal rektumdaki yapılar ve olası patolojiler değerlendirilmelidir(23, 26, 32, 33).

Kolonoskopi Komplikasyonları

Kolonoskopi komplikasyonları; bağırsak temizliğine, işlemin kendisine veya premedikasyona bağlı olarak meydana gelebilir. Kolonoskopi yapılan hastaların %33'ünde en az bir tane geçici gastrointestinal semptom görülür, ciddi komplikasyonlar ise oldukça nadirdir(34). 2008 yılında yapılan bir sistematik derleme çalışmasında, toplam 57,742 kolonoskopiden oluşan 12 çalışma incelenmiş, ciddi komplikasyon oranı 1000 kolonoskopide 2,8 olarak bulunmuştur(35). Teröpatik amaçlı yapılan kolonoskopilerin tanısal kolonoskopilere göre komplikasyon oranını daha yüksektir(36). Kolonoskopiye bağlı ciddi komplikasyonların % 85'inden fazlasının kolonoskopi sırasında polipektomi yapılan hastalarda ortaya çıktığı ve polipektominin perforasyon ya da kanama riskini 7 kat artırdığı gösterilmiştir(37).

Bağırsak hazırlığı için kullanılan özellikle stimülatif laksatiflere bağlı karın ağrısı, aşırı mukus salgılanması ve sıvı kaybı gibi yan etkiler görülebilir. Sıvı elektrolit dengesi bozukluğu, dehidratasyon, hipovolemi ve bulantı kusmalara bağlı Mallory-Weiss yırtıkları tanımlanmıştır. Mannitol iyi bir bağırsak temizliği solüsyonu olmasına karşın patlayıcı potansiyeli nedeniyle elektrocerrahi düşünülen hastalarda kullanılmamalıdır(23).

Sedasyona bağlı kardiyopulmoner komplikasyonlar değişkenlik gösterir. Klinik olarak önemi olmayan, oksijen saturasyonu ve nabızda minimal değişiklikler olabileceği gibi solunum arresti, kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü ve şok gibi

ciddi komplikasyonlar da olabilir(36, 38). Clinical Outcomes Research Initiative (CORI) veri tabanında bulunan bir çalışmada sedasyonla yapılan endoskopik prosedürlerde kardiyak komplikasyon oranının % 0,9 olduğu gösterilmiş ve bunun tüm komplikasyonların %67'sini oluşturulduğu vurgulanmıştır(6). 2008 yılında yayınlanan, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi ve meta-analizinde, sedasyonla yapılan kolonoskopi veya üst GİS endoskopilerinde, kullanılan ilaç rejimine bağlı olarak; %6 ila %11 arasında hipoksemi, %5-%7 arasında hipotansiyon geliştiği gösterilmiştir(39). Akut komplikasyonlara ek olarak, kolonoskopi sonrası 30 günlük periyotta kardiyovasküler hadiselerin arttığı bildirilmiştir(36).

Kolonoskopinin bir diğer ciddi komplikasyonu kolon perforasyonudur. Bu; kolon duvarına direkt mekanik etki ile veya barotravma ile olabileceği gibi, teröpatik işlemlerin direkt etkisi ile de oluşabilir. Perforasyonun erken belirtileri, karın ağrısı ve distansiyondur. Daha sonra peritonit gelişebilir. Direkt karın ve göğüs grafilerinde serbest hava görülebilir. Ancak bilgisayarlı tomografinin (BT) direkt grafilere üstünlüğü gösterilmiştir. Bu nedenle, perforasyon şüphesi yüksek hastalarda direkt grafilerde patoloji görülme de BT çekilmelidir(36, 40). Geniş serilerle yapılan çalışmalarda perforasyon oranları %0,3'ün altındadır. Genellikle %0,1'in de altındadır(34).

Kolonoskopi sonrası kanama genellikle polipektomiyle ilişkilidir, ancak tanısal kolonoskopilerde de görülebilir. Kanama hemen meydana gelebildiği gibi işlemden haftalar sonrada ortaya çıkabilir. Geniş ölçekli çalışmalarda kolonoskopi sonrası kanama oranı %0,1 ile %0,6 arası olarak belirtilmiştir(34, 36). Nadir de olsa dalak rüptürü ve subaraknoid kanama gibi ekstrakolonik komplikasyonlar da kolonoskopi ile ilişkili olarak görülebilmektedir(41, 42).

Kolonoskopide Sedasyon ve Premedikasyon

Sedasyon, ilaç ile ilişkili olarak bilinç düzeyinin baskılanması olarak tanımlanabilir. Sedoanaljezinin amacı hastanın kaygısını gidermek, ağrıyı azaltmak, işlem sırasında hasta ve endoskopistin konforunu artırmak, oluşabilecek rahatsızlığın hafızadan silinmesini sağlamaktır. Sedasyon; minimal, orta derecede, derin sedasyon ve genel anestezi olmak üzere dört aşama olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 5). Çoğu endoskopik işlem bilinçli sedasyon olarak da bilinen orta derecede sedasyon altında

yapılır(38). Orta düzeyde sedasyonda hasta, solunum ve kardiyovasküler fonksiyonlarını spontan olarak yerine getirebilir, sözlü ve taktil uyarılara cevap verebilir. Buna karşın derin sedasyondaki bir hasta uyarılara kolayca cevap veremez, ancak tekrarlayan ağırlı uyarılara cevap verebilir. Derin sedasyonda havayolu desteğine ihtiyaç duyulabilir. Genel anestezi de ise hasta ağırlı uyarılara cevap vermez, spontan solunumu durur ve kardiyovasküler destek ihtiyacı olabilir. Güvenli, konforlu ve başarılı bir endoskopi için hastanın sedasyon düzeyi çok iyi ayarlanmalıdır. Sedasyon seviyesinin doğru ayarlanması için kullanılan farmakolojik ajanların özellikleri iyi bilinmelidir. Aynı ilaç prosedürü uygulanan hastalarda farklı sedasyon evreleri görülebilir. Bu nedenle endoskopistler, premedikasyon sırasında oluşabilecek beklenenden daha derin sedasyon durumuyla baş edebilmeli ve gereğinde resüsitasyon yapabilmelidir. İşlem sırasında hasta arteriyal tansiyon (TA), nabız ve SpO₂ açısından monitörize edilerek yakın takip edilmelidir(43, 44).

Tablo 5. Sedasyon evreleri.

	Minimal sedasyon (anksiyolizis)	Orta derecede sedasyon (bilinçli sedasyon)	Derin sedasyon	Genel anestezi
Uyarılara yanıt düzeyi	Sözel uyarılara normal yanıt	Sözel veya taktil uyarılara anlamlı yanıt	Tekrarlayan veya ağırlı uyarılara refleks yanıt	Yanıt yok
Hava yolu	Etkilenmez	Müdahale gerekmez	Müdahale gerekli olabilir	Sıklıkla müdahale gereklidir
Spontan solunum	Etkilenmez	Müdahalesiz Yeterli	Muhtemel yetersiz (müdahale gerekebilir)	Genellikle yok
Kardiyovasküler fonksiyonlar	Etkilenmez	Genellikle korunur	Genellikle korunur	Bozulabilir

Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;68(5):815-826.

Sedasyonsuz Kolonoskopi

Seçilmiş hastalarda tamamen sedasyonsuz veya ihtiyaç halinde sedasyon verilerek kolonoskopi yapılabilir(14, 45). Erkek hastalar, ileri yaştaki hastalar, daha önce karın ağrısı öyküsü olmayan hastalar ve anksiyetesi yüksek olmayan hastalar sedasyonsuz kolonoskopiye daha iyi tolere edebilir. Hastaların anksiyetelerini düşürerek sedasyonsuz kolonoskopiye daha iyi tolere edebilmeleri veya sedasyon için kullanılan ilaç dozunun azaltılması için farklı yöntemler denenmiştir. Hastalara çeşitli türlerde müzik dinletmek, rahatlatıcı görsel öğeler göstermek, işlem öncesi ayrıntılı bilgilendirme yapmak bu yöntemlerden bazılarıdır. Bu konuda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiş olup hastaların anksiyeteleri azaltıldığı takdirde sedasyonsuz kolonoskopiye daha rahat tolere ettikleri veya sedoanaljezi için daha düşük ilaç dozlarıyla kolonoskopinin tamamlanabildiği gösterilmiştir. Sedasyonsuz kolonoskopi planlanan hastalarda da ihtiyaç halinde sedasyon verilebilmesi için işlem öncesi hazırlık yapılmalı ve hasta monitörize edilmelidir(38, 46-53).

Sedoanaljezide Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Kolonoskopi için sedoanaljezide kullanılan farmakolojik ajan seçimi büyük oranda endoskopistin seçimine bağlıdır. Endoskopistler, hem kendilerinin hem de hastaların işlem sırasındaki konforunu en iyi biçimde sağlamak için değişik ilaçlar tercih edebilirler. Midazolam, diazepam, propofol gibi sedatif ilaçlar tek başına kullanılabilir veya fentanil, remifentanil, meperidin, tramadol gibi opioid analjeziklerle değişik kombinasyonlarda kullanılır. Benzodiyazepinler sıklıkla bir opiat analjezikle kombine edilerek sinejik etki elde edilir. En sık kullanılan benzodiyazepinler, benzer etkinliği olan midazolam ve diazepamdır. Ancak birçok endoskopist, hızlı ve kısa etkili olması, yüksek amnezik etkisi nedeniyle midazolam tercih eder. Meperidin ve fentanil gibi opiatlar intravenöz uygulandığında hem analjezi hem de sedasyon sağlarlar. Benzodiyazepinlerin ve opiatların spesifik antagonistleri (flumazenil ve naloksan) her endoskopi biriminde ihtiyaç halinde kullanılmak üzere hazır bulunmalıdır(38, 39, 43).

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve işlem süresinin uzadığı bazı terapötik prosedürlerde propofol kullanılmasının derin sedasyon sağlama nedeniyle standart benzodiyazepin/narkotik analjezik ile sedoanaljeziye üstünlüğü gösterilmiştir.

Rutin üst GİS endoskopisi ve kolonoskopide propofol ile derin sedasyon oluşturulması tartışmalıdır ve standart sedoanaljeziye göre çok az yarar sağlar(44).

Midazolam

Midazolam, benzodiyazepin grubunun üyesi olup, 1976' da Fayer ve Walser tarafından sentezlenmiştir, diğer benzodiyazepinlerden farkı imidazol halkası taşımasıdır. İmidazol halkası suda çözünebilmesini sağlar. pH'nın 6'nın üzerine çıktığı durumlarda ve in vivo ortamda ise lipofiliktir. Midazolam büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma protein miktarındaki küçük değişiklikler midazolamın plazmadaki serbest kısmında büyük etkilere yol açabilir. Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer, intravenöz enjeksiyondan hemen sonra etkisi (30-100 saniye) başlar. Oral alındığında mide-bağırsak kanalından çabuk absorbe edilir, karaciğerde % 50 ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Midazolam karaciğerde hidrosillenmek suretiyle metabolize edilir ve yaklaşık %1'i değişmeden idrarla atılır. Aktif metaboliti yoktur.

Midazolam per oral(PO), intra musküler(İM) veya intra venöz(İV) olarak güvenle uygulanabilir, etkili bir sedasyon, amnezi ve anksiyolitik etki elde edilir. Midazolam enjeksiyon sırasında ağrı ve flebit oluşturmaz. Midazolamın etkisi diğer benzodiyazepinlere göre daha hızlı başlar ve eliminasyon yarı ömrü daha kısadır (2-3 saat). Diazepamı göre 2-3 kat daha etkili bir antegrad amnezi oluşturur. Opioid analjeziklerle birlikte kullanıldığında ciddi hipotansiyon ve solunum depresyonu yapabilir. Bu nedenle opioidlerle kombine olarak kullanılması planlandığında hastanın monitörizasyonu şarttır. Sağlıklı ve ağrısı olmayan hastalarda tek başına başarılı bir şekilde sedasyon oluşturur. Özellikle yaşlı hastalarda kan basıncında istenmeyen düşmelere neden olabilir(43, 54-56).

Meperidin (Petidin)

Antikolinergik bir ilaç olan meperidin hidroklorür, 1939 yılında düz kas gevşetici bir ilaç olarak bulunmuş, ağrı kesici etkisi sonradan fark edilmiştir. Meperidin orta ve şiddetli ağrıların büyük çoğunluğunda etkili bir ağrı kesicidir. Diş ağrısı, migren tipi baş ağrısı, kas-iskelet sistemine bağlı ağrılar, mekanik bel ağrısı, renal kolik gibi çeşitli ağrılı durumlar nedeniyle acil servise başvuran hastalarda sıkça

kullanılmaktadır. Meperidin PO, IV, IM, subkutan(SC) yolla uygulanabilir. Ağızdan verilmesinden sonra karaciğerden ilk geçişte ileri derecede metabolize edilir ve verilen dozun ancak % 50-60'ı sistemik dolaşıma değişmeden geçer. Ancak karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilacın ağızdan uygulanması ile bio yararlanımı % 80-90 oranına çıkar. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hasta grubunda PO meperidin kullanılacaksa ilaç dozunun azaltılması gerekir. Meperidin, plazma proteinlerine % 65-75 oranında bağlanır. Plazmada en yüksek konsantrasyona IV yolla uygulandığında 1,2 dakikada, PO yolla uygulandığında 2 saatte, IM yolla uygulandığında ise 15 dakikada ulaşılır. Fakat İM yolla uygulanan ilacın emiliminin değişken olması nedeniyle bu süre 60 dakikaya kadar uzayabilir.

Meperidin temel olarak karaciğerde karboksilesteraz enzimi ile hidrolize uğrayarak etkisiz metaboliti olan meperidinik aside dönüşür. Ayrıca ikinci bir yol olan karaciğer sitokrom p450 yolu ile metabolize edilerek opioid özelliği olmayan aktif metaboliti normeperidine dönüşür. Normeperidin ağrı kesici etkisi meperidin yaklaşık yarısı kadardır, bununla beraber santral sinir sisteminde (SSS) 2-3 kat daha fazla uyarıcı etkiye sahiptir. Meperidin eliminasyon yarılanma ömrü terapötik dozlarda 2,5-4 saattir, yüksek dozlarda 4,5 saate, karaciğer sirozunda ise 11,5 saate kadar çıkabilir. Meperidin metaboliti olan normeperidin eliminasyon yarı ömrü ise 15-30 saat kadar olabilir(57-59).

Meperidin lipit çözünürlüğü morfinden daha fazladır, bu nedenle morfinden daha hızlı etki gösterir. Antikolinerjik etkilerinden dolayı ileri yaşlı hastalarda taşikardi ve deliriuma neden olabilir. Sedasyon ve analjezi oluşturan doz kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Meperidin 0,7 µg/ml serum konsantrasyonu, hastaların %95'inde analjezi sağlar. 0,5-1 mg/ml doz ile yeterli sedasyon ve analjezi sağlanabilir. Ancak bu dozlarda değişen derecelerde solunum depresyonu oluşturabilmektedir(54).

Meperidin diğer opioid ilaçlarla benzer yan etkilere sahiptir. En önemli yan etkileri, dolaşımı baskılaması ve solunum depresyonudur. Meperidin ağrı kesici etkisine solunum depresyonu etkisinden daha kısa sürede tolerans gelişir. Solunum depresyonu etkisi, beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığını bozulması ile meydana gelir. Diğer yan etkileri ise; bulantı, kusma, konstipasyon, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, baş dönmesi, idrar retasyonu olarak

sıralanabilir. Meperidinin kısa aralıklarla ve tekrarlayıcı yüksek dozlarda verilmesi ellerde titreme, pupillerde genişleme ve nöbet oluşumuna neden olabilir. Meperidin, SSS'de ağrı yollarında serotonin ve noradrenalinin geri alımını engelleyerek meperidine bağlı en ciddi yan etkilerden biri olan serotonin sendromunun oluşmasına neden olabilir. Serotonin sendromu; mental durum değişiklikleri, konfüzyon, ajitasyon, koordinasyon bozukluğu, myoklonus, hiperrefleksi, terleme, titreme, tremor ve ateş ile kendini gösterir. Hastalığın ciddi formlarında yüksek ateş, kas rijiditesi, myoklonus, rabdomyolizis ve konvülsiyon görülür, devamında ölümlerle sonuçlanabilir(57, 58, 60).

Alprazolam

Alprazolam, triazolobenzodiazepin türevi nispeten yeni bir ilaçtır. Klinik uygulamaya girdikten sonra 1980'lerin başından itibaren kaygı ve panik bozukluğu tedavisinde batı dünyasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Alprazolam plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır. Başlıca triazol halkasındaki metil grubunun hidroksilasyonu ile karaciğerde metabolize edilir. Alprazolamın C halkasında klorinin kalmaması, bu reaksiyonu belirgin olarak yavaşlatır. Meydana gelen -hidroksile ürünler aktiftir ancak çok hızlı metabolize olurlar. Sonuçta yeterli miktarda aktif metabolitinin olmadığı söylenebilir. Alprazolam, diazepamdan yaklaşık 10 kez güçlü etkinlik gösterir. Oral yoldan verildikten sonra hızla emilir, maksimum kan konsantrasyonuna yaklaşık 1.5 saatte ulaşır. Oral alprazolamın biyoyararlanımı %80 ila %100 arasındadır. Farmakokinetiği doz bağımlı değildir ve yüksek dozlarda değişmez. Plazma eliminasyon yarı ömrü gençlerde 12-15 saat olup yaşlılarda bu süre uzayabilir. Alprazolamın farmakokinetiğinin cinsiyete göre değişmediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Siroz hastalarında klirens azalırken böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinlere bağlanan oranın azalması nedeniyle serbest fraksiyonu artabilir. Simetidin, fluoksetin, fluvoksamin veya propoksifen ile birlikte kullanıldığında alprazolam klirensi önemli ölçüde azalır. Propranolol, metronidazol, disülfiram, oral kontraseptifler veya etanol ile birlikte uygulandığında ise klirensi değişmez. Terapötik konsantrasyon aralığı net olarak saptanamamış olsa da, bazı çalışmalar panik bozukluğa bağlı anksiyetede en iyi etkinin 20 ila 40 µg/L plazma konsantrasyonlarında ortaya çıktığını göstermektedir. Panik atakların bastırılması için

bundan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Alprazolam ile ilişkili sersemlik, sedasyon gibi yan etkiler benzodiazepin agonist etkisiyle ilişkilidir ve yüksek plazma konsantrasyonlarında görülme sıklığı artar. Uzun süreli tedavilerde ise yan etkiler zamanla azalır. Görece kısa yarılanma ömrü nedeniyle alprazolam tedavisi ani kesildiğinde nüks veya yoksunluk sendromu bulguları gelişebilir. Bu nedenle alprazolam tedavisi aniden kesilmemeli, kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. (61).

Alprazolam majör anksiyolitik, minör solunum depresyonu etkisi olan ve düşük uyuşukluk hissi meydana getiren güvenli bir ajandır. Anksiyete ve panik bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı alprazolam cerrahi öncesi premedikasyon için uygun bir ajandır. Alprazolamın diğer benzodiyazepinlerden farklı olarak belirgin antidepresan etkisi de vardır. Alprazolamın anestezi indüksiyonundan 1 saat önce PO 1 mg uygulanması ile belirgin yan etki oluşturmadan anksiyeteyi azalttığı bildirilmiştir(61-63).

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

BAÖ 1988 yılında Beck ve ark.'nce oluşturulmuş ve Ulusoy ve ark. tarafından 1998 yılında Türkçe'ye çevrilerek kullanılmaya başlanmıştır. BAÖ yaşanan anksiyete düzeyinin belirlenmesi amacıyla kullanılan bir değerlendirme ölçeğidir. 21 maddeden oluşan, “hiç”, “hafif derecede” “orta derecede”, “ciddi derecede” seçeneklerini içeren ve 0-3 arası puanlanan likert tipi bir ölçektir. Puan aralığı 0-63 olup, toplam puanın yüksekliği bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. BAÖ 12 yaş ve üzeri bireylere uygulanabilir. Alınan toplam puanlara göre değerlendirme aşağıdaki şekilde yapılır (64, 65).

- 0-7 puan: Minimal düzeyde anksiyete belirtileri
- 8– 15 puan: Hafif düzeyde anksiyete belirtileri
- 16-25 puan: Orta düzeyde anksiyete belirtileri
- 26-63 puan: Şiddetli anksiyete belirtileri

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.04.2017 tarih ve 137241 sayılı onayı alınmıştır.

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesi'ne Eylül-Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran, çalışma dışı tutulma kriteri taşımayan ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu'nu imzalayan 60 gönüllü dâhil edildi. Gönüllüler minimizasyon (covariate adaptive) yöntemi ile randomize edilerek yaş, cinsiyet ve eğitim durumları benzer 30'ar gönüllü olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Çalışma grubu): Yalnız oral alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yapılan grup

Grup 2 (Kontrol grubu): Standart sedoanaljezi ile kolonoskopi yapılan grup

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

1. 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyük olanlar
2. Narkotik, anksiyolitik vb. ilaç kullanım anamnezi olanlar
3. ASA 4 ve üzeri hastalar
4. Vücut kitle indeksi (VKİ)>40 veya VKİ<15 olan hastalar
5. Daha önce büyük karın ameliyatı geçiren hastalar
6. Tedavi amaçlı kolonoskopi planlanan hastalar
7. Abdomino-pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalar
8. Acil hastalar

Grup 1'de olan hastalara işlemden yaklaşık 12 ve 2 saat önce 0,5 mg alprazolam (Xanax®) tb oral olarak verildi. Kolonoskopi işlemine başlamadan hemen önce 2. grup ile aynı miktarda plasebo (serum fizyolojik) İV olarak enjekte edilerek kolonoskopi yapıldı.

Grup 2'de olan hastalara işlemden yaklaşık 12 ve 2 saat önce plasebo tb oral olarak verildi. Kolonoskopi işlemine başlamadan hemen önce, kliniğimizde kolonoskopi premedikasyonu için kullanılan standart ilaç dozları olan yaklaşık 0,5

mg/kg midazolam (Dormicum®) ve 0,2mg/kg meperidin (Aldolan®) İV olarak verilerek kolonoskopi yapıldı.

Kolonoskopi randevusu verilirken grupları belirlenen hastalara, önceden hazırlanan ve hangi ilaç olduğu belli olmayan ambalajlar içinde plasebo veya alprazolam tabletler verildi. Ne zaman ve ne şekilde kullanmaları gerektiği tarif edildi. Hastalarda kolon temizliği için PEG solüsyonu (Golytely® bağırsak temizleme tozu) kullanıldı. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri, eğitim düzeyi bilgileri, bel çevresi, VKİ bilgileri kaydedildi. Tüm hastalara işlem öncesi İV kanül yerleştirildi ve hastalar monitörize edilerek işlem boyunca vital bulguları ve SpO₂ değerleri takip edildi. İşlem öncesi giriş SpO₂ değerleri ve işlem sırasında görülen en düşük SpO₂ değeri kayıt altına alındı. Tüm hastalara kolonoskopiye başlamadan yaklaşık 15 dakika önce Beck Anksiyete Ölçeği değerlendirildi.

Kolonoskopi işlemlerinin tümü Prof. Dr. İhsan Taşçı veya Uzm. Dr. Süleyman Demiryas tarafından yapıldı. Endoskopistlere hastaların hangi grupta oldukları, hangi ilaçların kullanıldığı bilgisi verilmedi. Çalışma çift kör olarak yürütüldü. Hastanın hangi gruptan olduğu ve hangi ilacın uygulanacağı bilgisi endoskopi ünitesinde görevli bir hemşireye verildi. Hastalara grubuna göre ilaç veya plasebo aynı hemşire tarafından uygulandı.

Hastalar işlem süresince monitörize olarak izlendi. TA, nabız ve SpO₂ değerlerindeki değişimler, oluşan komplikasyonlar, çekuma ulaşma süresi, kolon temiliği derecesi, total işlem süresi gibi parametreler kayıt altına alındı. Hastalara işlem sırasında rutin oksijen desteği verilmedi. Ancak SpO₂ değeri 90'ın altına düşen ve kısa sürede yükselmeyen hastalara 4lt/dak maske ile oksijen desteği verildi.

Kolonoskopi işleminin bitiminden hemen sonra hastalara işlem sırasında hissettikleri ağrıya ilgili olarak Visual Analog Skala (VAS) değerlendirildi.

Kolonoskopi işleminin zorluk derecesi; kolay, orta, zor olarak sınıflandırdı. Endoskopistlere her işlem için işlem zorluk derecesi sorularak kayıt altına alındı.

Hastaların boy, kilo, bel çevresi, VKİ, eğitim düzeyi, işlem öncesi Beck Anksiyete Skoru, çekal entübasyon süresi, total işlem süresi, TA, nabız, giriş SpO₂ değeri, en düşük SpO₂ değeri, SpO₂ düşüş oranları, VAS skoru, endoskopist için işlem zorluk

derecesi, ASGE kolon temizlik düzeyi değerleri kaydedilerek değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri hesaplanarak tabloları oluşturuldu.

Çalışmamızın istatistiksel analizinde, tanımlayıcı istatistikler; sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile kategorik veriler ise sayı ve yüzdelerle birlikte sunuldu. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerde iki grup arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren verilerde iki grup arası karşılaştırmalar için t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.04.2017 tarih ve 137241 sayılı onayı alındı. Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesi'ne Eylül-Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran, çalışma dışı tutulma kriteri taşımayan 60 gönüllü dâhil edildi. Gönüllüler, çalışma ve kontrol grubu olmak üzere 30'ar kişiden oluşan 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubundan 1 hasta kolonoskopi randevusuna gelmedi ve çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubu için n=30, kontrol grubu için n=29 olarak çalışma tamamlandı.

Çalışma grubunda hastaların yaş ortalaması 55,17±10,04 (minimum:34, maksimum:70, ortanca:56), kontrol grubunda ise 54,07±13,22 (minimum:28, maksimum:70, ortanca:58) idi. Gruplar arasında hastaların yaşları açısından anlamlı fark olmadığı ve grupların homojen dağıldığı görülmüştür (p>0,05). Hastaların gruplara göre demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Demografik Özellikleri.

		Çalışma Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=29)		Toplam		χ^2	p
		Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran		
Cinsiyet	Erkek	16	%53.3	14	%48.3	30	%50.8	0.151	0.698
	Kadın	14	%46.7	15	%51.7	29	%49.2		
Eğitim düzeyi	İlköğretim ve altı	18	%60.0	18	%62.1	36	%61.0	0.027	0.871
	Lise ve üstü	12	%40.0	11	%37.9	23	%39.0		

Bütün hastaların boy ve kiloları kayıt edilerek VKİ'leri hesaplandı. Ayrıca tüm hastaların bel çevreleri ölçülerek karşılaştırıldı. Gruplar arasında boy, kilo, VKİ ve bel çevresi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların Boy, Kilo, Bel Çevresi ve VKİ Değerleri.

		Boy	Ağırlık	VKİ (kg/m²)	Bel çevresi
Çalışma Grubu (n=30)	Ortalama	166.33	78.53	28.37	97.00
	Standart Sapma	10.67	14.29	4.31	13.31
	Ortanca	165.5	74.00	27.91	98.50
	Minimum	150	57	22	75
	Maksimum	189	112	40	129
Kontrol Grubu (n=29)	Ortalama	166.03	76.38	27.80	94.66
	Standart Sapma	8.75	10.46	4.02	11.22
	Ortanca	166.0	80.00	27.76	95.00
	Minimum	152	52	19	70
	Maksimum	180	93	35	116
t testi		0.12	0.66	0.52	0.73
p		0.907	0.513	0.602	0.468

Kolonoskopi işlemi öncesi yapılan Beck Anksiyete Ölçeği değerlendirmesinde çalışma grubunun anksiyete düzeyi daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her iki grupta da ağırlıklı olarak minimal anksiyete tespit edilirken, hastaların hiçbirinde şiddetli düzeyde anksiyete bulunmamıştır. Grupların BAÖ'ne göre anksiyete düzeyleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların BAÖ'ne Göre Anksiyete Düzeyleri.

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		Fisher's Exact Test	p	
	Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran			
Anksiyete Düzeyi	Minimal	24	%80.0	20	%69.0	44	%74.6	1,176	0.555
	Hafif	4	%13.3	7	%24.1	11	%18.6		
	Orta	2	%6.7	2	%6.9	4	%6.8		

Çalışma grubunda 2 hastada yetersiz kolon temizliği nedeniyle, 1 hastada ise sigmoid kolonda darlık oluşturan lezyon nedeniyle çekal entübasyon yapılamadı. İşlem sırasında şiddetli ağrı ve rahatsızlık hissi nedeniyle 2 hasta sedasyonsuz kolonoskopiye tolere edemedi ve hastalara standart sedoanaljezi uygulandı. Fakat hastalar sedoanaljezi altında da kolonoskopiye tolere edemedi ve her iki hastada da transvers kolonda işlem sonlandırıldı, çekuma ulaşılamadı. Çalışma grubunda 5 hastada çekuma ulaşılamazken toplam 25 hastada (n=25) çekuma ulaşıldı ve ileoçekal entübasyon yapıldı.

Kontrol grubunda ise 1 hastada yetersiz kolon temizliği nedeniyle, 1 hastada da sigmoid kolonda darlık oluşturan lezyon nedeniyle çekuma ulaşılamadı. 1 hastada ise transvers kolonun umbilikal herni kesesi içinde olduğu görüldü ve daha ileriye gidilmeyerek işlem sonlandırıldı. Kontrol grubunda 3 hastada çekuma ulaşılamadı ve 26 (n=26) hastada çekuma ulaşıldı ve ileoçekal entübasyon yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubunda çekuma ulaşılabilen olguların çekal entübasyon süreleri, tüm olguların ise total işlem süreleri karşılaştırıldı (Tablo 9, 10). Hem çekal entübasyon süreleri hem de total işlem süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo 9. Gruplara Göre Çekal Entübasyon Süreleri

		Ortal ama	Standart Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Mann- Whitney U	p
Çekal Entübasyon Süresi (dakika)	Çalışma Grubu (n=25)	9.20	3.559	8.00	5	18	258.00	0.204
	Kontrol Grubu (n=26)	7.85	2.935	7.50	4	15		

Tablo 10. Gruplara Göre Total İşlem Süreleri

		Ortal ama	Standart Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Mann- Whitney U	p
Total İşlem Süresi (dakika)	Çalışma Grubu (n=30)	13.87	5.52	12.00	5	30	402.00	0.614
	Kontrol Grubu (n=29)	12.93	4.19	12.00	7	25		

İşlem öncesi giriş SpO₂ değerleri ve işlem sırasında görülen en düşük SpO₂ değeri kayıt altına alındı.

Hastaların işleme giriş SpO₂ değerleri kayıt edilerek işlem boyunca takip edildi. Görülen en düşük SpO₂ değeri ayrıca kayıt altına alındı.

Çalışma grubunda, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanısı bulunan 1 hastada işleme giriş SpO₂ değerinin 74 olduğu görüldü ve hastaya işlem öncesi 4lt/dak maske ile oksijen başlandı. İşlem süresince oksijen desteğine devam edilen hastada SpO₂ değerinin 99'a yükseldiği ve işlem boyunca düşüş olmadığı gözlemlendi. Kontrol grubunda 1 hastada SpO₂ değeri 85'e kadar düştüğü ve kısa sürede yükselmediği için hastaya maske ile 4lt/dak oksijen desteği sağlandı. Çalışma grubunda; giriş SpO₂ değerinin 74 olması nedeniyle işlem öncesi maske ile oksijen desteği sağlamak zorunda kaldığımız 1 hasta ve işlem sırasında işlemi tolere edemedikleri için sedoanaljezi uyguladığımız 2 hasta, daha objektif bir değerlendirme sağlanması amacıyla SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması aşamasında çalışma

grubundan çıkarıldı. Çalışma grubundan 27 (n=27), kontrol grubundan 29 (n=29) hastanın SpO₂ değerleri karşılaştırıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarının işleme giriş ve en düşük SpO₂ değerleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Ancak grupların giriş ve en düşük SpO₂ değerleri arasındaki fark karşılaştırıldığında, çalışma grubunda SpO₂ düşüş oranının kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 11). Bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).

Tablo 11. Gruplar Arası SpO₂ Değişimi

	Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Mann-Whitney U	p
Giriş SpO₂	Çalışma (n=27)	96.22	2.58	97.00	90	100	315.00	0.202
	Kontrol (n=29)	97.17	1.69	97.00	92	100		
En Düşük SpO₂	Çalışma (n=27)	94.48	3.60	95.00	84	99	305.50	0.156
	Kontrol (n=29)	93.17	4.08	94.00	83	98		
SpO₂ Fark	Çalışma (n=27)	1.74	2.18	1.00	0	9	191.50	0.001
	Kontrol (n=29)	4.00	3.36	3.00	0	13		

Çalışma grubunda sedasyonsuz kolonoskopiye tolere etmekte zorlandıkları için standart sedoanaljezi uygulanarak işleme devam edilen 2 hasta, VAS ağrı skorları karşılaştırmasında değerlendirme dışı bırakılarak çalışma grubunda 28 hasta (n=28) üzerinden değerlendirme yapıldı. Hastaların işlem sırasında hissettikleri ağrıya yönelik VAS değerlendirmesinde grupların ağrı skorlarının birbirine oldukça yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar Arası VAS Değerlendirmesi

	Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Mann-Whitney U	p
VAS Skoru	Çalışma (n=28)	5.57	2.18	5.50	2	9	368.50	0.545
	Kontrol (n=29)	6.03	2.46	5.00	2	10		

Kolonoskopi işleminin zorluk derecesi; kolay, orta ve zor olarak 3'e ayrılarak endoskopistlere her işlem için işlem zorluk derecesi soruldu. Gruplar arasında zorluk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. İşlem Zorluk Dereceleri

	Çalışma Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=29)		Toplam		χ^2	p
	Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran		
	Kolay	8	%26.7	12	%41.4	20		
Orta	10	%33.3	9	%31.0	19	%32.2		
Zor	12	%40.0	8	%27.6	20	%33.9		

Hastaların kolon temizlik düzeyleri işlemi gerçekleştiren endoskopist tarafından belirlendi. Gruplar kolon temizliği açısından arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. ASGE Skalasına Göre Kolon Temizlik Düzeyleri

		Çalışma Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=29)		Toplam	
		Sayı	Oran	Sayı	Oran	Sayı	Oran
ASGE Kolon Temizlik Düzeyi	1	2	%6.7	1	%3.4	3	%5.1
	2	7	%23.3	8	%27.6	15	%25.4
	3	19	%63.3	20	%69.0	39	%66.1
	4	2	%6.7	0	%0.0	2	%3.4
Toplam		30	%100.0	29	%100.0	59	%100.0

Çalışma grubunda hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Kontrol grubunda ise 2 hastada hipotansiyon, 1 hastada alerjik reaksiyon ve ciltte döküntü, 1 hastada ise sebat eden SpO₂ düşüklüğü meydana geldi. Hipotansiyon gelişen hastalara işlem sırasında İV serum fizyolojik infüzyonu başlandı. TA değerleri kısa sürede normal değerlere yükseldi. Alerjik reaksiyon gelişen hastaya İV feniramin (Avil) ve flumazenil (Anexate) verildi. SpO₂ düşüklüğü meydana gelen hastaya ise 4lt/dak maske ile oksijen desteği verildi. Yine çalışma grubundan 1 hastada işlem sırasında sağ omuz ağrısı meydana geldi. Hasta tarafından ağrının işlem sonrası bir süre daha devam ederek azaldığı ifade edildi. Hiçbir hastada ciddi komplikasyon görülmedi.

Hastaların genel olarak kolonoskopi sırasında davranışları ve işleme uyum sağlamaları tez yürütücüsü ve hastanın hangi grupta olduğunu bilen ve grubuna göre ilaç uygulayan hemşire tarafından gözlemlendi. Kontrol grubunda olan bazı hastaların kolonoskopi sırasında zaman zaman yönlendirmelere yanıt veremeyerek işleme uyum göstermekte zorlandıkları, bazen ise ani hareketler, masadan kalkma isteği gibi ajite hareketlerde bulunduğu görüldü. Çalışma grubundaki hastaların ise işlem sırasında daha az ajite olduğu ve kolonoskopi sırasında yönlendirmelere daha iyi yanıt vererek kolonoskopiye daha iyi uyum sağladığı gözlemlendi. Kolonoskopi ve diğer değerlendirmeler bittikten sonra hastaların hangi grupta olduğu bilgisi endoskopistlerle paylaşıldığında, endoskopistler tarafından da bu değerlendirmeyi destekler nitelikte görüş bildirildi. Bu durumun kontrol grubunda olan hastalara verilen midazolam nedeniyle hastalardaki utanma ve kendini kontrol etme

duygusunun azalması nedeniyle olabileceği düşünöldü. Çalışma grubunda ise hastalara sedasyon uygulanmadığı için yapılan işlemin bilincinde oldukları ve kolonoskopiye daha iyi uyum sağladıkları göröldü.



TARTIŞMA

Kolonoskopi, gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kolonoskopinin hasta için konforlu ve ağrısız bir şekilde tamamlanabilmesi, endoskopist açısından ise işlemin daha rahat yapılabilmesi amacıyla işlem sırasında hastalara sedoanaljezi uygulanmaktadır. Sedoanaljezi uygulamasında belirli bir standardizasyon olmayıp endoskopistlerin tercihinine göre farklı ilaç kombinasyonları kullanılabilir.

Sedoanaljezi için yaygın olarak kullanılan propofol, midazolam, diazepam, ketamin, meperidin, morfin, fentanil, remifentanil, tramadol gibi ajanların tek başına veya çeşitli kombinasyonlarda kullanımını karşılaştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda kullanılan ajanların çeşitli avantajları ve dezavantajları gösterilmiştir(1, 2, 4, 38, 39, 66-71).

Bir benzodiazepin ve opioid kombinasyonu ile sedoanaljezi yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak benzodiazepinlerin solunum depresyonu, kardiyak aritmi, miyokard iskemisi ve kardiyopulmoner arreste varan ciddi yan etkileri olabilmektedir. Bir opioid ile kombine edildiğinde ise bu yan etkilerin görülme olasılığı daha da artmaktadır(3, 5, 6, 38).

Endoskopi için sedasyon uygulaması yaygınlaşmakla beraber, sedasyonsuz endoskopinin birçok potansiyel avantajı olması nedeniyle sedasyonsuz endoskopi hala ilgi görmektedir. Sedasyonsuz endoskopi; düşük maliyet, geniş kullanılabilirlik alanı, daha düşük risk, daha yüksek etkinlik, işlem sonrası araç kullanma ve erken işe dönme şansı gibi avantajlara sahiptir. Ultra ince endoskoplar, hava yerine karbondioksit veya su ile kolonun şişirilmesi gibi tekniklerle hastaların sedasyonsuz kolonoskopiyi daha iyi tolere etmeleri sağlanmaya çalışılmıştır(7, 72-77). Hastaların sedasyonsuz kolonoskopi için motive edildiği ve çeşitli yöntemlerle anksiyetelerinin azaltıldığı durumlarda sedasyonsuz kolonoskopinin hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Müzik dinletme, dikkat dağıtıcı görsel öğeler gösterme gibi çeşitli yöntemlerle hastaların anksiyetelerinin azaltıldığı takdirde kolonoskopi sırasında daha az ağrı ile sedasyonsuz kolonoskopinin başarı ile yapıldığı birçok çalışmada gösterilmiştir(46, 48, 50, 75, 78-82).

Çalışmamızda, kolonoskopi işlemi öncesi akşam ve işlem sabahı alınacak 0,5mg oral alprazolam premedikasyonu ile hastaların anksiyetelerinin giderilmesini ve sedasyonsuz kolonoskopinin daha konforlu bir şekilde yapılmasını sağlamaya çalıştık. Oral alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yapılması konusunda literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmadığı görüldü.

Çalışmamızda alprazolam premedikasyonu uyguladığımız ve işlem sabahı BAÖ ile anksiyetelerini değerlendirdiğimiz 30 hastanın 24'ünde (%80) minimal anksiyete, 4'ünde (%13,3) hafif düzeyde anksiyete, 2'sinde (%6,7) ise orta düzeyde anksiyete tespit edildi. Plasebo verdiğimiz kontrol grubundaki 29 hastanın ise 20'sinde (%69) minimal anksiyete, 7'sinde (%24,1) hafif anksiyete, 2'sinde (%6,9) orta düzeyde anksiyete tespit edildi. Hiçbir hastada BAÖ'ye göre şiddetli düzeyde anksiyete saptanmadı. Alprazolamın elektif vakalarda preoperatif anksiyeteyi plasebodan daha fazla düşürdüğü Franssen ve ark(62) ile De Witte ve ark(63) tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda BAÖ'ye göre, çalışma grubundaki hastalarda anksiyete oranı daha düşük olsa da istatistiksel olarak grupların anksiyete oranları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Daha geniş gruplarla çalışma yapıldığında alprazolamın işlem öncesi anksiyeteyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürebileceği kanaatindeyiz.

Kolonoskopi için işlem başarısı minimal hasta rahatsızlığı ve çekum entübasyonu ile ilişkilendirilmiştir(83). %5-15 hastada çekal entübasyonun zor olabileceği, tecrübeli endoskopistlerin bu durumda bile çeşitli tekniklerle çekuma ulaşabilecekleri bildirilmiştir(33). Yeterli kolon temizliği olduğu durumlarda endoskopistlerin çekuma ulaştığı başarılı kolonoskopi oranının %90 ile %98 arası olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(84-86). Bizim çalışmamızda toplam 59 hastadan 51'inde (%86,4) çekum entübe edilebildi. Çalışmamızda; toplam 3 hastada yetersiz kolon temizliği, 3 hastada ise çeşitli sebeplere bağlı obstrüksiyon nedeniyle çekuma ulaşılamadığı görüldü. Bu hastalar hariç tutulduğunda toplam 53 hastanın 51'inde (%96,2) çekuma ulaşılarak kolonoskopi başarı ile tamamlanmıştır. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; çalışma grubunda, kolon temizliği yeterli olan ve obstrüksiyon bulunmayan 27 hastanın 25'inde (%92,6), kontrol grubunda 26 hastanın tamamında (%100) çekum entübe edildi. Bu oranlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca oral alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yapılan olgularda çekuma ulaşma oranı literatür verileriyle uyumlu olarak bulunmuştur.

İleri yaş (> 50 yaş), kadın cinsiyet, düşük VKİ (≤ 23 kg/m²), yetersiz kolon hazırlığı, geçirilmiş karın cerrahisi, yüksek ağrı düzeyi ve İBS (İrritable Bağırsak Sendromu) varlığı uzamış çekal entübasyon süresiyle ilişkili olarak bulunmuştur(87). Takahashi ve ark. tarafından 848 olguda yapılan bir çalışmada çekal entübasyon süresi 8.9 ± 7.8 dakika olarak bulunmuştur(47). Çalışmamızda; alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yaptığımız vakalarda çekal entübasyon süresi 9.2 ± 3.5 (min:5, maks:18, ortanca:8) dakika olarak bulundu. Standart sedoanaljezi ile kolonoskopi yaptığımız olgularda ise çekal entübasyon süresinin 7.9 ± 2.9 (min:4, maks:15, ortanca:7.5) dakika olduğu görüldü. Gruplar arasında çekal entübasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Total işlem süresi çalışma grubunda 13.9 ± 5.5 (min:5, maks:30, ortanca:12) dakika, kontrol grubunda ise 12.9 ± 4.2 (min:7, maks:25, ortanca:12) dakika olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak gruplar arasında total işlem süreleri açısından da anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Çalışmamızın çekal entübasyon süresi ve total işlem süresi açısından literatür verileriyle uyumlu olduğu görüldü.

Endoskopi için sedoanaljezi oluşturmak amacıyla kullanılan midazolamın solunum depresyonu oluşturarak SpO₂ düşmesine neden olduğu bilinmektedir. Midazolam, meperidin gibi bir opiat analjezikle beraber kullanıldığında ise bu etki artmaktadır(43, 55, 88, 89). Çalışmamızda hastaların kolonoskopiye giriş ve işlem sırasında en düşük SpO₂ değerleri arasındaki fark kaydedilerek gruplar karşılaştırıldı. Çalışma grubunda işleme giriş ve en düşük SpO₂ değerleri arasındaki fark 1.7 ± 2.2 (min:0, maks:9, ortanca:1) olarak bulunurken kontrol grubunda bu farkın 4.0 ± 3.4 (min:0, maks:13, ortanca:3) olduğu görüldü. İstatistiksel olarak iki grubun SpO₂ düşüş oranları karşılaştırıldığında, arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p = 0,001$). Bu sonuçlara göre alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yapılan hastalarda standart sedoanaljeziye göre daha az SpO₂ düşüşü olduğu gösterilmiş oldu.

Kolonoskopi sırasında hastalarda karında şişkinlik, rahatsızlık hissi ve ağrı oluşabilmektedir(90). Çalışmamızda hastaların kolonoskopi işlemi sırasında hissettikleri en yüksek ağrı düzeyini belirlemek için kolonoskopi tamamlandıktan hemen sonra hastalara VAS'a göre ağrı düzeyleri soruldu. Çalışma grubundaki hastalarda ağrı düzeyi 5.7 ± 2.0 (min:2, maks:9, ortanca:5.5) olarak bulunurken kontrol grubunda 6.0 ± 2.5 (min:2, maks:10, ortanca:5) olarak bulundu. İstatistiksel olarak

gruplar arasında ağrı düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuçlara göre; kolonoskopi öncesi alprazolam premedikasyonunun hastaların ağrı düzeyleri açısından en az midazolam-meperidin kombinasyonu kadar etkili olabileceği görüldü.

Kolonoskopi işleminin zorluk derecesi; kolay, orta ve zor olarak 3'e ayrılarak endoskopistlere işlem bitiminde her işlem için zorluk derecesi soruldu. Çalışma grubunda yapılan kolonoskopilerin 8'i (%26.7) kolay, 10'u (%33.3) orta, 12'si (%40) zor olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise 12'si (%41.4) kolay, 9'u (%31) orta, 8'i (%27.6) zor olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Alprazolam premedikasyonu, endoskopist açısından işlem zorluluğunu artırmamıştır.

Çalışma grubunda hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Kontrol grubunda ise 2 hastada hipotansiyon, 1 hastada alerjik reaksiyon ve ciltte döküntü, 1 hastada ise sebat eden SpO₂ düşüklüğü meydana geldi. Hipotansiyon gelişen hastalara flumazenil (Anexate®) ve İV serum fizyolojik infüzyonu başlandı. TA değerleri kısa sürede normal değerlere yükseldi. Alerjik reaksiyon gelişen hastaya İV feniramin (Avil®) verildi. SpO₂ düşüklüğü meydana gelen hastaya ise 4lt/dak maske ile oksijen desteği verildi. Yine çalışma grubundan 1 hastada işlem sırasında sağ omuz ağrısı meydana geldi. Hasta tarafından ağrının işlem sonrası bir süre daha devam ederek azaldığı ifade edildi. Hiçbir hastada major komplikasyon görülmedi.

Hastaların genel olarak kolonoskopi sırasında davranışları ve işleme uyum sağlamaları tez yürütücüsü ve hastanın hangi grupta olduğunu bilen ve grubuna göre ilaç uygulayan hemşire tarafından gözlemlendi. Kontrol grubunda olan bazı hastaların kolonoskopi sırasında zaman zaman yönlendirmelere yanıt veremeyerek işleme uyum göstermekte zorlandıkları, bazen ise ani hareketler, masadan kalkma isteği gibi ajite davranışlarda bulunduğu görüldü. Çalışma grubundaki hastaların ise işlem sırasında daha az ajite olduğu ve kolonoskopi sırasında yönlendirmelere daha iyi yanıt vererek kolonoskopiye daha iyi uyum sağladığı gözlemlendi. Kolonoskopi ve diğer değerlendirmeler bittikten sonra hastaların hangi grupta olduğu bilgisi endoskopistlerle paylaşıldığında, endoskopistler tarafından da bu değerlendirmeyi destekler nitelikte görüş bildirildi. Bu durumun kontrol grubunda olan hastalara verilen midazolam nedeniyle hastalardaki utanma ve kendini kontrol etme

duygusunun azalması nedeniyle olabileceği düşünöldü. Çalışma grubunda ise hastalara sedasyon uygulanmadığı için yapılan işlemin bilincinde oldukları ve kolonoskopiye daha iyi uyum sağladıkları göröldü.



SONUÇ

Kolonoskopi için uygulanan sedoanaljezinin ciddi yan etkilerinin olması, sedasyonsuz kolonoskopinin ise birçok avantajının olması nedeniyle kolonoskopinin sedasyon verilmeden yapılması ilgi çekmektedir. Düşük maliyet, geniş kullanılabilirlik alanı, daha düşük risk, daha yüksek etkinlik, işlem sonrası erken dönemde araç kullanma ve erken işe dönme şansı sedasyonsuz kolonoskopinin avantajlarıdır; hastalar için ağrılı ve rahatsızlık verici olabilmesi ise dezavantajdır. Hastaların anksiyeteleri giderildiğinde daha az ağrı ve rahatsızlık hissi ile sedasyonsuz kolonoskopiye çok daha iyi tolere ettikleri gösterilmiştir.

Çalışmamızda, oral alprazolam premedikasyonu ile kliniğimizde kolonoskopi için standart sedoanaljezi yöntemi olan midazolam-meperidin kombinasyonunu randomize, çift kör olarak karşılaştırdık. Oral alprazolam premedikasyonu ile kolonoskopi yapılan grup ile standart sedoanaljezi ile kolonoskopi yapılan grup arasında; hastaların işlem öncesi anksiyete düzeyleri, çekal entübasyon ve total işlem süreleri, hastaların ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak sedoanaljezi grubundaki hastaların işlem sırasında SpO₂ düşüş oranlarının çalışma grubundan daha fazla olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (p=0,001).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, tanısal amaçlı kolonoskopilerde oral alprazolam premedikasyonunu güvenle uygulanabileceğini düşünüyoruz. Alprazolam; sedoanaljeziye göre periferik arteriyel saturasyonda daha az düşüğe neden olmaktadır ve sedasyonsuz kolonoskopi uygulamalarına alternatif olabilir. Ancak oral alprazolamın etkinliğin daha iyi ortaya konulması açısından daha geniş serilerle ve alprazolam premedikasyonu ile sedasyonsuz kolonoskopinin de karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ulmer BJ, Hansen JJ, Overley CA, Symms MR, et al. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(6):425-432.
2. Sipe BW, Rex DK, Latinovich D, Overley C, et al. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointestinal endoscopy.* 2002;55(7):815-825.
3. Ristikankare M, Julkunen R, Laitinen T, Wang S-X, et al. Effect of conscious sedation on cardiac autonomic regulation during colonoscopy. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2000;35(9):990-996.
4. Zakko SF, Seifert HA, Gross JB. A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointestinal endoscopy.* 1999;49(6):684-689.
5. Thompson A, Wright D, Murray W, Ritchie G, et al. Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques.* 2004;18(1):22-25.
6. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, et al. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy.* 2007;66(1):27-34.
7. Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. *Intestinal research.* 2017;15(4):456-466.
8. Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol Versus Traditional Sedative Agents for Gastrointestinal Endoscopy: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.*3(11):1049-1056.
9. Öztaş E, Etik DÖ, Dilek O. Endoskopik sedasyon ve premedikasyon. *Endoskopi Dergisi.* 2009;17(1):52-60

10. Cohen LB, DeLegge MH, Aisenberg J, Brill JV, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology*. 2007;133(2):675-701.
11. Kurtuluş R, Koçer Z, Barkan G, Dobrucali İ, ve ark. Ambulatuvar kolonoskopi: Sedasyon ile mi? Sedasyonsuz mu? *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2004;3(2):93-97
12. Yörük G, Aksöz K, Unsal B, Buyraç Z, et al. Colonoscopy without sedation. *Turk J Gastroenterol*. 2003;14(1):59-63.
13. Hoff G. Colonoscopy without sedation. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):225-226.
14. Rex DK, Imperiale TF, Portish V. Patients willing to try colonoscopy without sedation: associated clinical factors and results of a randomized controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;49(5):554-559.
15. Umezawa, S., Higurashi, T., Uchiyama, S., Sakai, E., et al. Visual distraction alone for the improvement of colonoscopy-related pain and satisfaction: a randomized controlled study. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(15): 4707-4714
16. De Silva A, Niriella M, Nandamuni Y, Nanayakkara S, et al. Effect of audio and visual distraction on patients undergoing colonoscopy: a randomized controlled study. *Endoscopy international open*. 2016;4(11):E1211-E1214.
17. Rothenberger K. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunnicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10 ed 2015. p. 1175-1222.
18. Buğra D. Genel Konular. In: Alemdaroğlu K, Akçal T BD, editors. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. 2 ed: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; 2004. p. 17-20.
19. Snell RS. *Clinical anatomy: an illustrated review with questions and explanations*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
20. Najjia N, Mahmoud JISB, Cary B, Aarons E, et al. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery* 20 ed: Elsevier Health Sciences; 2016. p. 1312-1393.

21. Brunicaardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, et al. Schwartz's Principles of Surgery, 10e: McGraw-Hill; 2015. 1175-1222 p.
22. Tekin A, Belviranlı MM. Genel Bilgiler. In: Karahan Ö, Cingi A, editors. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi. Ankara: Türk Cerrahi Derneği; 2016. p. 3-4.
23. Taşçı İ. Gastrointestinal Endoskopi. In: Göksoy E, editor. Genel Cerrahi Ders Kitabı. 1: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 2010. p. 278-292.
24. Göney E. Endoskopik (Laparoskopik) Cerrahinin Tarihçesi. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1994;14(2):79-86.
25. Fanning A, Ponsky JL. Gastrointestinal Endoscopy. In: Souba WW, Fink MP, Jurkovic GJ, editors. ACS surgery: principles and practice. 6 ed: Decker Intellectual Properties Incorporated; 2007. p. 756-767.
26. Çakır M. Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopisi. In: Karahan Ö, Cingi A, editors. Gastrointestinal Sistem Endoskopisi. Ankara: Türk Cerrahi Derneği; 2016. p. 309-329.
27. Sücüllü İ, Filiz Aİ, Okul O, Yücel E, et al. Comparison of Sodium Phosphate and Sennoside Solutions in Bowel Preparation Before Colonoscopy: Prospective Randomised Trial. Turkish Journal of Colorectal Disease.18(3):133-137.
28. Wexner SD, Force T, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Gastrointestinal endoscopy. 2006;63(7):894-909.
29. Marks JM, Dunkin BJ. Principles of flexible endoscopy for surgeons: Springer; 2013.
30. Ege B, Bozkaya H, Leventoğlu S, Gülen M, Menteş B. Colonoscopy Performed According To The Quality Indicators: Case Series. Turk J Colorectal Dis. 2013;23(3):118-123.

31. Bektas H, Balik E, Bilsel Y, Yamaner S, et al. Comparison of sodium phosphate, polyethylene glycol and senna solutions in bowel preparation: a prospective, randomized controlled clinical study. *Digestive Endoscopy*. 2005;17(4):290-296.
32. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(1):31-53.
33. Rex DK. Quality in colonoscopy: cecal intubation first, then what? *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(4):732.
34. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2010;20(4):659-671.
35. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the US Preventive Services Task Force Screening for Colorectal Cancer. *Annals of internal medicine*. 2008;149(9):638-658.
36. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 74(4):745-752.
37. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1899-1906.
38. Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(5):815-826.
39. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;67(6):910-923.
40. Stapakis JC, Thickman D. Diagnosis of pneumoperitoneum: abdominal CT vs. upright chest film. *Journal of computer assisted tomography*. 1992;16(5):713-716.
41. Erden M, Önder E, Doğan S, Güngör A, et al. An Unusual Mortal and Unpredicted Complication of Colonoscopy: Severe Subarachnoid Haemorrhage: Case Report. *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*. 2011;18(1):51-54.

42. Sevinç B, Okuş A, Ay S, Eryılmaz MA, Karahan Ö. Splenic rupture after colonoscopy. *European Journal of General Medicine*. 2014;11(3):203-205
43. Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, et al. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58(3):317-322.
44. Vargo JJ, Waring JP, Faigel DO, Baron TH, et al. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56(5):613-617.
45. Leung J, Mann S, Leung F. Options for screening colonoscopy without sedation: a pilot study in United States veterans. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(4):627-631.
46. Ylinen ER, Vehviläinen-Julkunen K, Pietilä AM, Hannila ML, Heikkinen M. Medication-free colonoscopy—factors related to pain and its assessment. *Journal of advanced nursing*. 2009;65(12):2597-2607.
47. Takahashi Y, Tanaka H, Kinjo M, Sakumoto K. Sedation-free colonoscopy. *Diseases of the colon & rectum*. 2005;48(4):855-859.
48. Owayolu N, Ucan O, Pehlivan S, Pehlivan Y, et al. Listening to Turkish classical music decreases patients' anxiety, pain, dissatisfaction and the dose of sedative and analgesic drugs during colonoscopy: A prospective randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2006;12(46):7532-7536.
49. Leung FW, Aljebreen AM, Brocchi E, Chang EB, et al. Sedation-risk-free colonoscopy for minimizing the burden of colorectal cancer screening. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2010;2(3):81-89.
50. Leung FW. Methods of reducing discomfort during colonoscopy. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(6):1462-1467.
51. Seip B, Bretthauer M, Dahler S, Friestad J, et al. Patient satisfaction with on-demand sedation for outpatient colonoscopy. *Endoscopy*. 2010;42(08):639-646.

52. Paggi S, Radaelli F, Amato A, Meucci G, et al. Unsedated colonoscopy: an option for some but not for all. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(2):392-398.
53. Park C-H, Lee W-S, Joo Y-E, Kim H-S, et al. Sedation-free colonoscopy using an upper endoscope is tolerable and effective in patients with low body mass index: a prospective randomized study. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(11):2504-2510.
54. Akçaboy EY, Akçaboy ZN. Anestezi olmayan klinisyenler tarafından uygulanacak sedasyon/analjezi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2002;6(1):47-57.
55. Reves Jd, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985;62(3):310-324.
56. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson C. *Regional Anesthesia&Pain Management, Clinical Anesthesiology*. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2002. p. 254-344.
57. Clark RF, Wei EM, Anderson PO. Meperidine: therapeutic use and toxicity. *The Journal of emergency medicine*. 1995;13(6):797-802.
58. Mather LE, Meffin PJ. Clinical pharmacokinetics pethidine. *Clinical pharmacokinetics*. 1978;3(5):352-368.
59. Davis MS, Dowsett R, Graudins A. Use of pethidine for pain management in the Emergency Department. New South Wales Therapeutic Advisory Group, www.clininfo.health.nsw.gov.au/nswtag/publications/posstats/Pethidinefinal.pdf. 2004.
60. Addy NA, Nakijama A, Levin ED. Nicotinic mechanisms of memory: effects of acute local DH β E and MLA infusions in the basolateral amygdala. *Cognitive Brain Research*. 2003;16(1):51-57.
61. Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. *Clinical pharmacokinetics*. 1993;24(6):453-471.
62. Franssen C, Hans P, Brichant J-F, Noirot D, Lamy M. Comparison between alprazolam and hydroxyzine for oral premedication. *Canadian journal of anaesthesia*. 1993;40(1):13-17.

63. De Witte JL, Alegret C, Sessler DI, Cammu G. Preoperative alprazolam reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a comparison with oral midazolam. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(6):1601-1606.
64. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893-897.
65. Ulusoy M. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cognit Psychother Internat Quart*. 1998;12:2.
66. Ünal HÜ, Yıldız K, Coşkun A, Korkmaz M, Selçuk H. Kolonoskopi sırasında uygulanan iki farklı sedoanaljezi yönteminin dikkat, öğrenme, eve gönderme zamanı ve uyuma süreleri açısından karşılaştırılması. *Endoskopi Dergisi*. 2013;21(1):1-4.
67. SpOrea I, Popescu A, Sandesc D, Salha C, et al. Sedation during colonoscopy. *Romanian journal of gastroenterology*. 2005;14(2):195-198.
68. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron K, Taback S. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4).
69. VanNatta ME, Rex DK. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2209-17.
70. Cinar K, Yakut M, Ozden A. Sedation with midazolam versus midazolam plus meperidine for routine colonoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(4):271-175.
71. Ekmekçi P, Erkan G, Yilmaz H, Kazbek B, et al. Effect of Different Sedation Regimes on Cognitive Functions in Colonoscopy. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2017;7(2):158-162.
72. Amato A, Radaelli F, Paggi S, Baccarin A, et al. Carbon dioxide insufflation or warm-water infusion versus standard air insufflation for unsedated colonoscopy: a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(4):511-518.

73. Terruzzi V, Paggi S, Amato A, Radaelli F. Unsedated colonoscopy: A neverending story. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(4):137-141.
74. Garborg K, Kaminski MF, Lindenburger W, Wiig H, et al. Water exchange versus carbon dioxide insufflation in unsedated colonoscopy: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2015;47(3):192-199.
75. Cadoni S, Falt P, Gallittu P, Liggi M, et al. Water Exchange Is the Least Painful Colonoscope Insertion Technique and Increases Completion of Unsedated Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(11):1972-1980.
76. Anderson JC, Pohl H. Water and carbon dioxide - turning back the clock to unsedated colonoscopy. *Endoscopy.* 2015;47(3):186-187.
77. Ishaq S, Disney BR, Shetty S, Kurup AK. Water exchange versus carbon dioxide insufflation in unsedated colonoscopy: less is more. *Endoscopy.* 2015;47(10):958-958.
78. Radaelli F, Paggi S, Amato A, Terruzzi V. Warm water infusion versus air insufflation for unsedated colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):701-709.
79. Luo H, Zhang L, Liu X, Leung FW, et al. Water exchange enhanced cecal intubation in potentially difficult colonoscopy. Unsedated patients with prior abdominal or pelvic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(5):767-773.
80. Leung FW, Mann SK, Leung JW, Siao-Salera RM, Guy J. The water method is effective in difficult colonoscopy - it enhances cecal intubation in unsedated patients with a history of abdominal surgery. *J Interv Gastroenterol.* 2011;1(4):172-176.
81. Leung FW, Leung JW, Mann SK, Friedland S, Ramirez FC. The water method significantly enhances patient-centered outcomes in sedated and unsedated colonoscopy. *Endoscopy.* 2011;43(9):816-821.
82. Ko C-H, Chen Y-Y, Wu K-T, Wang S-C, et al. Effect of music on level of anxiety in patients undergoing colonoscopy without sedation. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2017;80(3):154-160.

83. Kim WH, Cho YJ, Park JY, Min PK, et al. Factors affecting insertion time and patient discomfort during colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2000;52(5):600-605.
84. Aslinia F, Uradomo L, Steele A, Greenwald BD, Raufman J-P. Quality assessment of colonoscopic cecal intubation: an analysis of 6 years of continuous practice at a university hospital. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(4):721-731.
85. Bernstein C, Thorn M, Monsees K, Spell R, O'Connor JB. A prospective study of factors that determine cecal intubation time at colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 61(1):72-75.
86. Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, Lieberman DA, et al. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;55(3):307-314.
87. Oh SY, Sohn CI, Sung IK, Park DI, et al. Factors affecting the technical difficulty of colonoscopy. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(77):1403-1406.
88. Ozel AM, Oncu K, Yazgan Y, Gurbuz AK, Demirturk L. A Randomized, Double-Blind Comparison of the Effects of Intravenous Midazolam Alone and in Combination with Meperidin On Hemodynamic and Respiratory Responses and On Patient Compliance During Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;65(5):AB321-321.
89. Murray A, Morran C, Kenny G, Anderson J. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: the effects of a midazolam/pethidine combination. *Gut*. 1990;31(3):270-273.
90. Redelmeier DA, Katz J, Kahneman D. Memories of colonoscopy: a randomized trial. *Pain*. 2003;104(1-2):187-194.