Kolonoskopi Hastalarında Bilinçli Sedasyon ve Analjeziye Nonopioid Bir Yaklaşım; Propofol – Ketamin (Ketofol)*

A Nonopioid Approach to Conscious Sedation and Analgesia in Colonoscopy Patients; Propofol – Ketamine (Ketofol)*

Ali HASPOLAT¹ , Yaşar Gökhan GÜL² , Tülin AKARSU AYAZOĞLU³ ,
Tuncer KOÇAK⁴ , Ali Şefik KÖPRÜLÜ⁵

AH: 0000-0003-2787-5889 YGG: 0000-0001-9531-4317 TAA: 0000-0002-7840-0712 TK: 0000-0002-6428-8694
AŞK: 0000-0003-1392-8855

¹ Kolan International Hastanesi - Şişli MYO Anesteziyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵ Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Çalışmamızda tanınal kolonoskopide bilinçli sedasyonda uygulanan 1:3 Ketamin / Propofol (Grup-I) ve Petidin / Propofol (Grup-II) kombinasyonlarını; toplam ilaç dozu, indüksiyon, sedasyon-derlenme süreleri, hasta-endoskopist açısından işlem memnuniyeti, hemodinamik, solunumsal parametrelere etkileri ve saptanan diğer yan etkiler açısından karşılaştırdık.

ASA I-II 60 hasta çalışmaya katıldı. G-I'de indüksiyon süresi $2,15 \pm 0,38$ dk., derlenme süresi $22,12 \pm 6,23$ dk. olarak saptandı. Toplam $67,81 \pm 14,38$ mg. propofol kullanıldı. G-II'de ise indüksiyon süresi $3,97 \pm 1,26$ dk., derlenme süresi $12,85 \pm 3,79$ dk. olarak ölçüldü. Propofol dozu $79,88 \pm 17,59$ mg. oldu. G-I-II arasında toplam propofol dozu, indüksiyon-derlenme süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark varken, kolonoskopi-sedasyon süresi açısından fark saptanmadı. OAB'da G-I'de grup içi karşılaştırmada hiçbir ölçümde istatistiksel anlamlı düşüş saptanmazken G-II'de 5. dakikadaki ölçüm işlem öncesine göre istatistiksel anlamlı azaldı. Gruplar arası karşılaştırma da ise herhangi bir fark saptanmadı. KAH ve SpO₂'de ise her iki grupta da grup içi ve sonrasında yapılan gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark yoktu. G I'de kolonokopi sırasındaki VAS değerleri $1,36 \pm 1,14$ iken G-II'de $2,13 \pm 1,49$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın her iki değer de ağrı sınırının altında kaldı. İşlem sırasında RSS'de G-I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesine karşın her iki grupta da çalışma öncesi hedeflenen sınırlar

Abstract

In our study, combinations of 1: 3 Ketamine / Propofol (Group-I) and Petidin / Propofol (Group-II) applied in conscious sedation in diagnostic colonoscopy and were compared in terms of total drug dose, induction, sedation-recovery times, process satisfaction in terms of patient-endoscopist, effects on hemodynamics, respiratory parameters and other detected side effects.

60 patients assessed as ASA I-II participated in the study. In G-I, the induction time was 2.15 ± 0.38 min. and the recovery time was 22.12 ± 6.23 min. The total amount of propofol used was 67.81 ± 14.38 mg. In G-II, the induction time was 3.97 ± 1.26 minutes, and the recovery time was 12.85 ± 3.79 minutes and propofol dose was measured as 79.88 ± 17.59 mg. While there was a statistically significant difference between G / I-II in terms of total propofol dose and induction-recovery time, there was no difference in terms of colonoscopy-sedation time. In MAP, no statistically significant decrease was detected in any measurement in G-I performed in the intra-group comparison. However, the measurement in the 5th minute in G-II showed a statistically significant decrease compared to the values before the procedure. There was no difference in comparison between the groups. In HR and SpO₂, there was also no statistically significant difference in the comparison between groups and within the groups. While VAS values during colonoscopy in G I were 1.36 ± 1.14 , the values were 2.13 ± 1.49 in G-II. Although the difference was statistically significant, both values remained below the pain limit. Although there was a statistically significant difference in RSS between G-I and II during the procedure, both

(*) Danışmanlığını Doç. Dr. Tülin Akarsu Ayazoğlu'nun yaptığı Uzm. Dr. Ali Haspolat'a ait Tıpta Uzmanlık Tezi'nden üretilmiştir. 52. Ulusal Türkiye Anesteziyoloji Reanimasyon Kongresi 07-11 Kasım 2018 Antalya'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

(RSS 3-4) içinde kaldı. Derlenme odasındaki 5. dakika ölçümlerinde ise G-II'de RSS ve OAA/S belirgin olarak düşüktü ve istatistiksel fark anlamlıydı. AKŞ'de grup içi karşılaştırmalarda ve gruplar arası kolonoskopi öncesi değerlerde fark saptanmazken işlem sonrası KŞ değerleri arasındaki fark G-I'de istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu. Ancak değerler hiçbir hastada hiperglisemi sınırlarını geçmedi. Hiçbir hastanın kolonoskopisi sedasyon ilaçlarının yan etkileri nedeniyle yarıda bırakılmadı ve hastane yatışı gerekmedi. Yan etki olarak arada istatistiksel fark olmasa da bulantı, kusma G-II'de, genel halsizlik, baş ağrısı-sersemlik G-I'de daha sıkı. Ancak uyanırken rüya görme-sayıklama gibi psikomimetik yan etkiler sadece G-I'de görüldü. Hasta-endoskopist memnuniyeti açısından G-I/II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak tanınal endoskopi hastalarında, hasta-hekim memnuniyetinin üst düzeyde olması, opioid kullanımı istenmeyen hastalarda ketaminin iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Ancak psikomimetik etkileri engellemek amacıyla ketamin dozunu azaltmanın mümkün olabileceğini, 3:1 yerine 10:1, 20:1 gibi seçeneklerin irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak düşük ketamin dozunun propofolun respiratuvar sisteme olan negatif etkilerini antagonize edemiyebileceği, respiratuvar komplikasyonların görülebileceği hatırlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolonoskopi, Sedasyon, Propofol-Ketamin (Ketofol), Propofol-Petidin

groups remained within the targeted limits (RSS 3-4) before the study. The 5th minute measurements in the recovery room, RSS and OAA / S were significantly lower in G-II and the statistical difference was significant. While there was no difference in intra-group comparisons and pre-colonoscopy values in BGL, the difference between post-treatment in BG values was in an increased statistically significant manner in G-I. However, the values did not exceed hyperglycemia limits in any patient. No patient's colonoscopy was discontinuation was required due to the side effects of sedation medications and no hospitalization was essential. Although there was no statistical difference as a side effect, nausea, vomiting was more common in G-II, whereas general weakness, headache-dizziness was seen in G-I. Yet, while waking up, psychomimetic side effects such as dreaming and singing were seen only in G-I. The difference between G-I / II in terms of patient-endoscopist satisfaction was not statistically significant.

In conclusion, high level of patient-physician satisfaction in diagnostic endoscopy patients suggests that ketamine is a good alternative in patients who do not want opioid use. However, we think that it may be possible to reduce ketamine dose in order to prevent psychomimetic effects. We propose options such as 10: 1, 20: 1 instead of 3: 1. However, it should be remembered that the decreased ketamine dose may not antagonize the negative effects of propofol on the respiratory system, and respiratory complications may be observed.

Key words: Colonoscopy, Sedation, Propofol-Ketamine (Ketofol), Propofol-Petidine

GİRİŞ

Alt gastrointestinal sistem rahatsızlıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan kolonoskopi son yıllarda en sık uygulanan endoskopik girişimlerden birisidir (1). Bu işlem düşük ağrı eşikli, anksiyetesi ve kolon duyarlılığı yüksek, kolonda farklı anatomik varyasyonlar gösteren önemli yüzdesi yaşlı olan hastalar için hoş olmayan, rahatsızlık verici, kimi zaman da oldukça ağrılı bir uygulamadır. Yeteri kadar efektif giderilemeyen anksiyete ve ağrı, sempatik stimülasyon-katekolamin deşarjıyla sistemik vasküler direnç, kalp işi, miyokardın oksijen tüketiminde artışa ve tüm bunlar kardiyak dengeleri hassas olan hastalarda hemodinamik, respiratuvar dengeleri bozarak olumsuz yan etkilere neden olur (2). Ek olarak vasovagal reaksiyonlar da hiç azımsanmayacak oranda sıktır. Net sonuç morbidite ve mortalitede artıştır.

Kolonoskopide sedasyon uygulaması pratikte ülkeler arasında önemli farklılıklar içerir. Batı ülkelerinde neredeyse standart olarak tüm işlemlere uygulanırken çoğu Asya, Ortadoğu ve Güney Amerika ülkesinde tanınal işlemlerde kullanılmaz. Oysa Batı toplumlarında

hastalar kadar hekimler de sedasyonla endoskopinin daha rahat tolere edildiğine inanırlar. Ülkemizde de kolonoskopiler giderek artan oranda sedasyon altında yapılmaktadır. Kolonoskopi gününbirlik bir işlemdir. Gününbirlik işlemlerde hasta sirkulasyonu hızlı olduğundan kullanılacak ilacın etkisi hızlı başlamalı, anestezi/analjezi derinliği kolayca titre edilebilmeli, ciddi yan etkilere neden olmamalı, sedasyon etkisinden kurtulma - derlenme çabuk olmalıdır. Bu özelliklere sahip olan tek bir ajan olmadığından genellikle farklı ilaç kombinasyonları tercih edilmektedir. Pek çok farklı kombinasyon kullanılmasına karşın son 15 yılda midazolam-petidin en sık kullanılan "konvansiyonel" kabul edilen yöntemdir (3). Ancak sedasyon için benzodiazepin kullanımı sanıldığı kadar da masum değildir. Uygulama sırasında %26-35 hastada klinik olarak önemli düzeyde solunum depresyonu / hipoksi saptanabileceği bildirilmiştir (4). Ek olarak yaşlı, obez ve KOAH'lı hastalarda belligin kardiyak yetersizliğe yol açar (4,5). Ayrıca gecikmiş uyanma, uzun süreli davranışsal değişiklikler ve kognitif fonksiyon bozuklukları hiç de nadir saptanmaz (5).

Son yıllarda propofol, hızlı derlenme ve diğer farmakolojik özellikleri ile midazolamın yerini almaktadır (6). Ancak analjezik etkinliği olmaması nedeniyle ağrılı durumlarda tek başına kullanımında yüksek dozlara çıkılması solunum depresyonu gibi yan etkiler oluşturarak özellikle ameliyathane dışı ve anesteziistin olmadığı koşullarda büyük sorunlara neden olur (7,8). Sinerjik etki elde edebilmek, istenmeyen etkileri azaltmak amacıyla sıklıkla opioidlerle birlikte kullanımı önerilmektedir (9). Ancak bu ajanların da birlikte kullanımının ciddi yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (10).

Ketamin sedatif, amnestik, hipnotik özelliklerinin yanı sıra güçlü merkezi etkili bir analjeziktir. Tek başına kullanıldığında semptomimetik etkiyle kalp hızını ve arteriyel tansiyonu solunum depresyonu yapmaksızın artırır (11). Propofolle birlikte kullanımda yukarıdaki özellikleri sayesinde ketamin hem propofolün yan etkilerini antagone eder hem de karışıma non opioid analjezik etkinlik ekler. Böylece her ikisi de tek başına kullanıldıklarında verilecek dozdan daha düşük dozda kullanılabilir ve yan etkilerden kaçınmak mümkün olabilir. Aynı enjektörde kötü etkileşim, çökme vs olmadan iyi bir karışım meydana gelir (Ketofol) ve uygulama kolaylığı da sağlar (12).

Biz de bu çalışmamızda bilinçli sedasyonda yaygın kullanılan propofolün konvansiyonel tekniğin ve postoperatif analjezinin en sık kullanılan ajanı petidinle kombinasyonunun, nonopioid bir yaklaşım için umut veren propofol/ketamin kombinasyonuyla; toplam ilaç dozları, indüksiyon, sedasyon ve derlenme süreleri, hasta-endoskopist açısından işlem kalitesi, hastaların hemodinamik ve solunumsal parametrelere etkileri ve saptanan diğer yan etkiler açısından karşılaştırmayı hedefledik.

MATERYAL ve METOD

Etik kurulunun onamını (Tarih/Sayı: 08.08.2011 – An-006/2011) takiben hastanemiz Endoskopi Ünitesi'nde değişik nedenlerle tanısız kolonoskopi uygulanması planlanan ve isim belli olmadan tıbbi verilerinin kullanılabilirliğine dair imzalı onamları olan ASA I-II 60 erişkin hasta prospektif, randomize, çift kör çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisine sahip olan hastalar çalışma grubuna alınmadı;

- III ve üzeri ASA değeri,
- 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük olanlar,
- VKİ > 35 kg/m² (ileri derecede obezite),
- Mental retardasyon, demans, dil bilmeme vb. gerekçelerle yeterli iletişim kurulamayanlar,

- Hava yolu güçlüğü olması beklenenler,
- Anamnezinde uyku apnesi olanlar,
- Nöropsikiyatrik bozukluğu olan ve/veya psikotropik ilaç kullananlar,
- Narkotik, benzodiazepin ya da benzeri uygunsuz ilaç, alkol ve keyif verici madde kullananlar,
- Devamlı oksijen gerektirecek kadar ağır restriktif/obstruktif akciğer hastalığı olanlar,
- İleri derecede kalp, böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olanlar,
- İnsulin bağımlı diyabeti olanlar,
- Hamile ya da bebeğini anne sütüyle besleyen kadınlar,
- Çoklu batın girişi geçiren ya da postoperatif kontrol hastaları,
- Kullanılacak ilaçlardan herhangi birine ya da yumurta, soya alerjisi olanlar,
- Yetersiz barsak temizliği nedeniyle endoskopisi yarıda kesilenler.

2 gün süreyle sıvı diyet verilmiş, işlem öncesi 4-6 saat süreyle oral alımı olmayan, XM-Diet Solusyon®, Bekunis draje® ve BT Enema lavman® ile barsak hazırlığı yapılmış (13) olan tüm hastalar işlem öncesi anesteziyoloji değerlendirmesi sırasında çalışma ve Görsel Ağrı Skalası (VAS) hakkında bilgilendirildi (0 = hiç ağrı yok, 10 = en şiddetli ağrı) (14), katılım konusunda yazılı onamları alındı. Çalışmaya kabul kriterlerine uyan hastalar kapalı zarf çekme yöntemiyle rastlantısal olarak iki gruba bölündü. Grup I'e (G I, n= 30) aynı enjektör içine çekilmiş ketamin hidroklorür ile propofol (15) (karışım oranı 1:3 - 50 mg. ketamin, 150 mg. propofol, 34 ml. %0.9 NaCl toplam 50 ml.) uygulanırken Grup II'de (G II, n= 30) aynı enjektör içinde petidin-propofol karışımı (karışım oranı 1:3 - 50 mg. petidin HCl, 150 mg. propofol, 34 ml. %0.9 NaCl toplam 50 ml.) tercih edildi (16). Uygulama hastanın kilosu ve bolus / perfüzyon dozlarının girildiği otomatik enjektör pompası (B. Braun Melsungen®, Germany) ile yapıldı.

İşlem sırasında hastaların bilinçli sedasyon (orta derecede sedasyon - Ramsey Sedasyon Skalası 3-4) düzeyinde tutulması hedeflendi (17). G I de 1:3 ketamin/propofol karışımından (ketofol) ketamin 0,2 mg/kg., propofol 0,6 mg/kg. bolus, ketamin 10 µg/kg/dk, propofol 30 µg/kg/dk perfüzyon; G II de ise 1:3 petidin/propofol karışımından 0,2 mg/kg petidin, 0,6 mg/kg propofol bolus, petidin 10 µg/kg/dk, propofol 30 µg/kg/dk perfüzyon uygulandı (1 ml. = 1 mg ketamin "G I" veya petidin "G II", 3 mg propofol / 65 kiloluk bir hasta için 13 cc bolus, 39 cc/

Tablo 1. Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı

		Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		
		Sayı	%	Sayı	%	
ASA	I	15	50,00	18	60,00	
	II	15	50,00	12	40,00	
Cinsiyet	Kadın	20	66,66	15	50,00	
	Erkek	10	33,33	15	50,00	
		Ortalama	SD	Ortalama	SD	P değeri
Yaş (yıl)		66,2	14,9	62,7	12,6	0,314
Vücut Ağırlığı (kg)		69,8	13,1	74,6	11,7	0,131
Boy (cm)		163,2	11,8	164,4	12,3	0,164
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)		26,25	1,75	27,73	1,96	0,273

(*) p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark (**) p<0,001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

saat perfüzyon). Klinik olarak hedeflenen düzey üzerinde sedasyon skoru saptandığında perfüzyon dozu %10 azaltıldı. Hedeflenen düzeyin tutturulamadığı ya da işlem sırasında ağrı hissedilen (VAS>3) olgularda ise perfüzyon dozu %10 arttırıldı. Yetersiz kalması durumunda indüksiyon dozunun %50'si IV bolus tekrarlandı. Sedasyonun ve işlem sonrası takibin aynı anestezi hekimince ve tüm kolonoskopik tetkiklerin aynı deneyimli endoskopistce yapılmasına özen gösterildi. Uygulamayı yapan endoskopistin ve işlem sırasında/sonrasında derlenme odasında hastayı takip eden tüm anesteziyoloji ekibinin hastanın hangi gruptan olduğunu bilmemesine özen gösterildi.

Hastalar yaş, cins, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve endoskopi endikasyonlarının kayıt edilmesinden sonra işlemin uygulanacağı salona alındı. El üzeri ya da antecubital venlerden 20 G damar yolu açıldı. Kan şekeri için örnek alındı ve 10 ml/kg/saat %0.9 NaCl sıvı perfüzyonu başlandı. 5 elektrodlu iki kanal EKG, nonin-vazif arteriyel kan basıncı, oksijen saturasyonu (SpO₂) ile monitörize edildi. Tüm hastalara sedasyon süresince nasal kanülle 2 lt/dk oksijen uygulandı. Hastanın grubuna göre IV bolus ve perfüzyon olarak ilaçlarının uygulanmasını takiben RSS düzeyi ancak 3-4 olduğunda kolonoskopi uygulamasının başlanmasına izin verildi. Bolus dozun yapılmasından hedeflenen sedasyon düzeyine ulaşıldığı süre "indüksiyon süresi" olarak kabul edildi. İşlem öncesi ve işlemin 1., 5., 10., 15., 20., 25., 30.

dakikalarında hemodinamik parametreler olan kalp atım hızı (KAH - vuru/dk), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB - mmHg), oksijen saturasyonu (SpO₂ - %) kayıt edildi. Her hastaya kolonoskopi süresince ağrı duyduğunda bilgi vermesi ve VAS'a göre ağrı puanlaması yapması hatırlatıldı.

Kolonoskopi bitimini takiben perfüzyon kesildi. İlaçların bolus verildiği süreden perfüzyonun kesildiği ana dek geçen zaman "sedasyon süresi" olarak kabul edildi. Hastalar monitörize halde derlenme odasına alındı. Hastanın stabilizasyonunu takiben derlenme ünitesindeki 5. dakikada VAS değeri, Ramsey Sedasyon Skoru (18), Gözlemcinin Sedasyon ve Uyandırabilirlik Skalası (OAAS) (19), kolonoskopi sonrası kan şekeri ölçülerek not edildi. Taburculuğa müsaade edilebilecek düzeye gelmesi Modifiye Aldrete Skoru (MAS) ile değerlendirildi (20). Sedasyon bitiminden MAS≥9 olmasına dek geçen süre "derlenme süresi" olarak tanımlandı. MAS≥9 olduğunda taburcu işlemi refakatçi eşliğinde yapıldı. İşlemler ilgili süreler (sedasyon, kolonoskopi, indüksiyon, derlenme) propofol, ketamin ve petidin dozları, uygulamayı yapan endoskopistin memnuniyet puanı (1. Kötü, 2. Orta, 3. İyi) not edildi. İşlem sırasındaki ve sonrasındaki yan etkiler ayrıca kayıt altına alındı. Arteriyel basıncın basal değerlere göre %20 artışı hipertansiyon, %20 azalması hipotansiyon, kalp atım hızının 50 vuru/dk'nın altına inmesi bradikardi, 120 vuru/dk'nın üzerine çıkması taşikardi, ok-

Tablo 2. Gruplar Arası Sürelerin ve Propofol Dozlarının Karşılaştırılması

	Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		P Değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Kolonoskopi Süresi (dk)	13,26	5,21	14,01	6,12	0,566
İndüksiyon Süresi	2,15	0,38	3,97	1,26	0,031*
Sedasyon Süresi	15,98	6,46	16,88	5,87	0,323
Derlenme Süresi	22,12	6,23	12,85	3,79	0,000**
Propofol dozu (toplam)	67,81	14,38	79,88	17,59	0,009*
Ketamin (mg.)	22,61	4,79	-	-	
Petidin (mg.)	-	-	26,63	5,86	

(*) p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark (**) p<0,001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

sijen doygunluğunun 20 sn'den daha uzun süre %90'nın altında olması hipoksi, %90-94 aralığında olması ise hipoksi eğilimi olarak kabul edildi. Görsel olarak hastanın 10 sn süreyle nefes alma çabasında bulunmaması apne olarak değerlendirildi. Ayrıca bulantı, kusma, baş ağrısı, sersemlik, genel halsizlik, uyanırken rüya-kabus görme, sayıklama özellikle sorgulanarak kayıt altına alındı. Hipotansiyona öncelikli olarak 20 ml/kg/saat %0.9 NaCl solusyonuyla, yanıt vermezse 1 g/kg efedrin IV yavaş bolus enjeksiyonla, bradikardiye ise atropin 0,01 mg/kg IV yavaş bolus enjeksiyonla müdahale edildi. Hipertansiyon ve/veya taşikardi saptandığında ise, ağrı, anksiyete nedeni olduğu düşünülen hastalarda başlangıç dozunun %50'si kadar kullanılan sedasyon ajanı tekrarlandı. Yanıt-sız kalan hastalarda IV beta bloker (100 µgr/kg esmolol IV yavaş bolus enjeksiyon) kullanılması planlandı. Bulantı, kusmaya ise 4 mg ondansetron IV ile müdahale edildi. Bulantı kusması devam eden hastalara aynı doz ikinci kez yapıldı.

İşlem üzerinden 24 saat geçtikten sonra hastalarla telefonla iletişim kurularak endoskopistin değerlendirme yaptığı skala benzeri skalayı kullanılarak (1. Kötü, 2. Orta, 3. İyi) hastanın kolonoskopi işlemini değerlendirmesi istendi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15.0 for windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları "Kolmogorov-Smirnov dağılım testi", nitel verilerin karşılaştırılmasında ise "Ki Kare" ve

"Fisher Exact test" kullanıldı. Niceliksel verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için "Bağımsız Örnekler T Testi (*independent samples t test*)" ve normal dağılım göstermeyenler içinse "*Mann Whitney U test*" kullanıldı. Parametrelerin aynı grup içindeki karşılaştırmalarında ise "Wilcoxon İşaret Testi" tercih edildi.

BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 80 arasında değişmekte olan 35'i kadın (%58,3), 25'i erkek (41,7) toplam 60 hasta dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 64,4 ±13,8 di. Ortalama kilo 72,2±12,5 kg. (minimum 38, maksimum 101 kg.), boy 163,84± cm. (151-189 cm.), vücut kitle indeksi 26,87±1,73 kg/m² (19,92-33,91 kg/m²) olarak saptandı. Hastaların %55 i ASA I (33 hasta), %45'i ise ASA II (27 hasta) idi. G I ve II arasında istatistiksel değerlendirme de demografik veriler açısından herhangi bir fark görülmedi. Hastaların gruplara göre demografik bulguları tablo 1'de özetlenmiştir.

G I'deki hastalarda indüksiyon süresi 2,15±0,38 dk., kolonoskopi süresi 13,26±5,21 dk., sedasyon süresi 15,98±6,46 dk. ve derlenme süresi 22,12±6,23 dk. olarak saptandı. Bu grupta toplam 22,61±4,79 mg. ketamin, 67,81±14,38 mg. propofol kullanıldı. G II'de ise indüksiyon süresi 3,97±1,26 dk., kolonoskopi süresi 14,01±6,12 dk., sedasyon süresi 16,88±5,87 dk. ve derlenme süresi ise

Tablo 3. Ortalama Arteriyel Basınç Değerleri (mmHg.)

	Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		P Değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
İşlem öncesi	88,17	17,64	88,01	18,19	0,667
1 dk.	80,34	15,76	81,23	15,36	0,850
5 dk.	79,51	11,59	75,56	14,84	0,954
10 dk.	80,68	13,19	78,91	12,21	0,962
15 dk.	82,76	11,73	80,36	12,49	0,953
20 dk.	84,49	12,62	81,47	13,87	0,941
25 dk.	85,12	13,09	82,82	13,56	0,951
30 dk.	85,36	14,13	85,74	13,79	0,902

(*) $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark (**) $p < 0,001$ istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

12,85±3,79 dk. olarak ölçüldü. Petidin dozu 26,63±5,86 mg, propofol dozu ise 79,88±17,59 mg. oldu. G I ve II arasında indüksiyon ve derlenme süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark varken ($p < 0,05$), kolonoskopi ve sedasyon süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamadı ($p > 0,05$). Toplam propofol dozu açısından da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p < 0,05$). Tüm bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.

Ortalama arter basıncı G I'de; işlem öncesi 88,17±17,64 mmHg., 1. dakikada 80,34±15,76 mmHg., 5. dakikada 79,51±11,59 mmHg., 10. dakikada 80,68±13,19 mmHg., 15. dakikada 82,76±11,73 mmHg., 20. dakikada 84,49±12,62 mmHg., 25. dakikada 85,12±13,09 mmHg., 30. dakikada 85,36±14,13 mmHg. olarak ölçüldü. G II'de ise değerler; işlem öncesi 88,01±18,19 mmHg., 1. dakikada 81,23±15,36 mmHg., 5. dakikada 75,56±14,84 mmHg., 10. dakikada 78,91±12,21 mmHg., 15. dakikada 80,36±12,49 mmHg., 20. dakikada 81,47±13,87 mmHg., 25. dakikada 82,82±13,56 mmHg., 30. dakikada 85,74±13,79 mmHg. olarak bulundu. G I'de grup içi karşılaştırmada hiçbir ölçümde istatistiksel anlamlı düşüş saptanmazken G II'de 5. dakikadaki ölçüm işlem öncesine göre istatistiksel anlamlı azalmıştı ($p < 0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise istatistiksel anlamlı herhangi bir fark saptanmadı. Çalışma süresince G I'de sadece 1 hastada (%3.33) başlangıç değerine oranla hipotansiyon gözlenirken G II'de 3

hastada aynı bulgu saptandı. G I'deki 1 hasta ve G II'deki 2 hasta taktıl uyaran ve ek sıvı perfüzyonuyla kısa sürede toparlarken G II'deki diğer 1 hasta bu uygulamalara yanıtsız kalarak efedrin yapılmasını gerektirdi. Ancak o vaka da tek doz efedrin uygulamasına kısa sürede olumlu yanıt verdi ve dozun tekrarlanmasına gerek duyulmadan kolonoskopi komplikasyonsuz tamamlandı. Çalışma süresince G I'de hipertansiyon gelişen vaka olmamasına karşın G II'de ağrı duyduğunu (VAS=6) belirten bir hastada hipertansiyon saptandı. Propofol/petidin karışımından indüksiyon dozunun yarısı kadar bolus yapılmasıyla beta bloker kullanmaksızın OAB normal sınırlara indi. Hastaların OAB değerleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Çalışma grubundaki hastalarımızın kalp atım hızları (KAH) G I için işlem öncesi 80,91±13,71 vuru/dk., 1. dakikada 78,81±13,79 vuru/dk., 5. dakikada 76,67±15,31 vuru/dk., 10. dakikada 78,37±14,01 vuru/dk., 15. dakikada 78,93±13,12 vuru/dk., 20. dakikada 80,71±13,91 vuru/dk., 25. dakikada 81,57±13,89 vuru/dk., 30. dakikada ise 81,89±13,35 vuru/dk. olarak kayıt altına alındı. Grup II'de ise bu değerler işlem öncesi 83,13±14,28 vuru/dk., 1. dakikada 79,83±12,69 vuru/dk., 5. dakikada 79,33±13,21 vuru/dk., 10. dakikada 79,61±13,01 vuru/dk., 15. dakikada 80,13±12,51 vuru/dk., 20. dakikada 79,83±12,78 vuru/dk., 25. dakikada 79,12±13,15 vuru/dk., 30. dakikada ise 76,69±15,05

Tablo 4. Kalp Atım Hızı Değerleri (vuru/dk)

	Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		P Değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
İşlem öncesi	80,91	13,71	83,13	14,28	0,539
1 dk.	78,81	13,79	79,83	12,69	0,764
5 dk.	76,67	15,31	79,33	13,21	0,473
10 dk.	78,37	14,01	79,61	13,01	0,725
15 dk.	78,93	13,12	80,13	12,51	0,718
20 dk.	80,71	13,91	79,83	12,78	0,803
25 dk.	81,57	13,89	79,12	13,15	0,508
30 dk.	81,89	13,35	76,69	15,05	0,246

(*) $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark (**) $p < 0,001$ istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

vuru/dk. olarak ölçüldü. Her iki grupta da grup içi ve sonrasında yapılan gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışmaya katılan hastalardan G I de 1, G II'de ise 2 hastada bradikardi saptandı. G I deki ve G II'deki 1'er hasta taktikl uyaranla spontan düzelirken G II'deki 1 hasta taktikl uyarana yanıtsız kaldı. Ancak aynı hastada eş zamanlı olarak sıvıya yanıtsız hipotansiyon geliştiğinden uygulanan efedrine arteriyel tansiyonun yanı sıra kalp atım hızı da olumlu yanıt verdi ve kolonoskopi komplikasyonsuz tamamlandı. Aynı şekilde G I'de hiçbir hastada taşikardi gelişmezken G II'de ağrı duyup hipertansiyon gelişen 1 hastada taşikardi saptandı. İndüksiyon dozunun ½'sinin tekrarlanmasıyla beta bloklersiz kontrol altına alındı.

Oksijen saturasyon değerleri (%) sırasıyla; G I için işlem öncesi $99,27 \pm 0,83$, 1. dakikada $97,07 \pm 1,39$, 5. dakikada $95,27 \pm 2,79$, 10. dakikada $98,37 \pm 1,13$, 15. dakikada $99,01 \pm 0,83$, 20. dakikada $99,53 \pm 0,82$, 25. dakikada $99,63 \pm 0,79$ ve 30. dakikada ise $99,78 \pm 0,73$ oldu. G II'de ise sırasıyla işlem öncesi $99,47 \pm 0,63$, 1. dakikada $97,27 \pm 1,12$, 5. dakikada $95,33 \pm 2,23$, 10. dakikada $97,71 \pm 1,34$, 15. dakikada $98,87 \pm 0,91$, 20. dakikada $99,17 \pm 0,61$, 25. dakikada $99,24 \pm 0,59$, 30. dakikada $99,41 \pm 0,51$ olarak saptandı. Her iki grupta da işlem öncesine oranla grup içi ve aynı dönemlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ancak her iki grupta da SpO₂ 5. dakikada da en düşük değerlerine geriledi. G I'de hiçbir hastada

hipoksi eğilimi saptanmazken G II'de sadece 2 hastada kısa süreli hipoksi eğilimi (2/30 - %6,66) görüldü. Bu hastalarda da taktikl uyaran ve nasal oksijenin 2 lt/dk.'dan 4 lt/dk.'ya artırılmasıyla sorun çözümlendi. Tüm çalışma süresince hiçbir hastada hipoksi ve/veya apne gelişmedi ve solunumun maske-kese ile asiste edilmesi gereksinimi doğmadı.

G I'de hastaların kolonoskopi sırasındaki VAS değerleri $1,36 \pm 1,14$ iken G II'de bu değer $2,13 \pm 1,49$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,041/p<0,05$) olmasına karşın her iki değer de ağrı sınırının altında kaldı (VAS<4). Derlenme ünitesinde 5. dakikada VAS G I de $1,03 \pm 0,83$ olarak ölçümlenirken G II'de $1,46 \pm 0,85$ oldu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,056/p>0,05$). İşlem sırasında G I'de 1 hastada ağrı saptanırken (VAS=4), G II'de ise 6 hasta ağrı tarifledi (5 hasta VAS=4, 1 hasta VAS=6). G I'deki hasta dozun %10 artırılmasından fayda gördü. G II'de ise 4 hasta doz arttırımından faydalanırken 2 hastada indüksiyon dozunun %50'si bolus yapılması gereksinimi oldu. Derlenme ünitesinde ise G I'deki hiçbir hastada ağrı yakınması olmazken G II'de işlem sırasında ciddi ağrı yakınması duyan hastanın ağrısı azalmakla birlikte devam etti (VAS=4) ancak hastanın da isteği üzerine ek bir ilaç yapılmadı.

Kolonoskopi sırasında RSS G I'de $4,43 \pm 1,87$, G II'de ise $3,28 \pm 1,51$ olarak saptandı. Aralarında istatistiksel olarak

Tablo 5. Oksijen Saturasyon Değerleri (SpO₂-%)

	Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		P Değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
İşlem öncesi	99,27	0,83	99,47	0,63	0,401
1 dk.	97,07	1,39	97,27	1,12	0,654
5 dk.	95,27	2,79	95,33	2,23	0,387
10 dk.	98,37	1,13	97,71	1,34	0,140
15 dk.	99,01	0,83	98,87	0,91	0,366
20 dk.	99,53	0,82	99,17	0,61	0,188
25 dk.	99,63	0,79	99,24	0,59	0,389
30 dk.	99,78	0,73	99,41	0,51	0,351

(*) p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark (**) p<0,001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

anlamlı fark ($p=0,043/p<0,05$) görülmesine karşın her iki değerde çalışma öncesi hedeflenen sınırlar içinde kaldı. G I'de RSS'nin derinleşme eğilimiyle 9 hastada 1 kez, 2 hastada ise 2 kez doz azaltımı yapıldı. G I'de sadece 1 kez doz arttırımına gidilirken G II'de sedasyon skorunu hedeflenen düzeyde tutmak ve analjeziyi sağlamak amacıyla 13 kez doz arttırıldı. Derlenme odasındaki 5. dakika ölçümlerinde ise RSS G I'de $4,11\pm1,29$, G II'de $2,87\pm1,09$ olarak saptandı. İstatistiki fark ileri derecede anlamlıydı ($p=0,000/p<0,001$). G I'de sedasyon kesilmiş olmasına karşın 14 hasta hedeflenen RSS değerinin üzerindeydi (%46,66). G II'de ise sadece 3 hasta (%10) aynı klinik tablodaydı. Aynı dönemde OAA/S G I'de $3,33\pm0,94$, G II'de $4,46\pm1,03$ saptandı. Fark yine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,041/p<0,05$). Aynı şekilde G I'deki hastaların 7'si (%23,33) adı normal tonda söylenince yanıt verirken G II'de 18 hasta (%60) aynı klinik skoru aldı.

Kolonoskopi öncesi kan şekeri (KŞ) G I'de $98,17\pm11,62$ mg/dL, G II'de ise $95,87\pm11,94$ mg/dL. olarak ölçümlendi. İşlem sonrasında ise G I'in KŞ değeri $104,77\pm12,14$ mg/dL'ye yükselirken G II de KŞ değeri $93,11\pm9,38$ 'e düştü. Grup içi karşılaştırmalarda ve gruplar arası kolonoskopi öncesi değerlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmazken işlem sonrası KŞ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ancak değerler hiçbir hastada hiperglisemi sınırlarını geçme-

di. Gruplar arası VAS, RSS, OAA/S ve kan şekeri sonuçlarının karşılaştırılması tablo 6'da, hastaların derlenmenin 5. dakikasındaki skorlara göre dağılımı tablo 7'de özetlenmiştir.

Çalışma sırasında yukarıdaki bulgulara ek yan etki olarak bulantı (G I - 1 kişi / %3,33, G II - 4 kişi / %13,33), kusma (G I - 1 kişi / %3,33, G II - 2 kişi / %6,66), genel halsizlik (G I - 3 kişi / %10, G II - 2 kişi / %6,66), baş ağrısı-sersemlik (G I - 3 kişi / %10, G II - 1 kişi / %3,33), uyanırken rüya görme-sayıklama (G I - 3 kişi / %10, G II - 0 kişi / %) saptandı. Son semptom psikomimetik yan etki olarak kabul edildi. Hiçbir hastanın kolonoskopisi sedasyon ilaçlarının yan etkileri nedeniyle yarıda bırakılmadı. Derlenme ünitesinden taburcu edilemeyip hastaneye yatışı gereken hastayla karşılaşılması. Gruplarda saptanan yan etkiler (n-%) tablo 8'de listelenmiştir.

Uygulamayı yapan endoskopist kolonskopi sonrasında işlemten memnuniyetini basit bir skalayı esas alarak puanladı (Skala / 1. Kötü, 2. Orta, 3. İyi). Grup I'de 3 hasta kötü (%10), 9 hastada orta (%30), 18 hastada ise iyi (%60) olarak değerlendirilirken Grup II'de 9 hasta orta (%30), 21 hasta ise iyi (%70) olarak nitelendi. Değerlendirmenin ağırlıklı matematiksel ortalaması karşılaştırıldığında G I $2,5\pm0,55$ puan, G II $2,7\pm0,47$ puan aldı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058/p>0,05$). İşlem üzerinden 24

Tablo 6. Gruplar Arası VAS, RSS, OAA/S ve Kan Şekeri Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		P Değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
VAS (işlem sırasında)	1,36	1,14	2,13	1,49	0,041*
VAS (derlenme ünitesi 5. dk)	1,03	0,83	1,46	0,85	0,056
RSS (işlem sırasında)	4,43	1,87	3,28	1,51	0,043*
RSS (derlenme ünitesi 5. dk)	4,11	1,29	2,87	1,09	0,000**
OASS (derlenme ünitesi 5. dk)	3,33	0,94	4,46	1,03	0,041*
Kan Şekeri mg/dL. (öncesi)	98,17	11,62	95,87	11,94	0,453
Kan Şekeri mg/dL. (sonrası)	104,77	12,14	93,11	9,39	0,004*

(*) p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark (**) p<0,001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

saat geçtikten sonra telefonla iletişim kurulan hastalar da kolonoskopi deneyimlerini aynı skalayı esas alarak değerlendirdiler; G I'de 3 hasta kötü (%10), 2 hasta orta (%6,66), 25 hasta iyi (%83,33), G II'de ise 2 hasta kötü (%6,66), 1 hasta orta (%3,33), 27 hasta ise iyi (%90) olarak görüş bildirdi. Puan ortalaması G I için $2,7 \pm 0,64$ olurken G II'de $2,8 \pm 0,53$ bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,513/p>0,05$). Endoskopist ve hastaların değerlendirme sonuçları tablo 9'da özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Kolorektal kanser ABD'nin yanı sıra pek çok batı ülkesinde ve ülkemizde erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra en sık görülen kanserdir (21). Kolon ile ilgili patolojilerin tarama, tanı ve tedavisinde en önemli silah endoskopi / kolonoskopidir. Son birkaç yılda ABD'de yapılan endoskopik işlemler 4 kat artmış olup rutin endoskopilerin %98'i sedasyon altında yapılmaktadır (22).

Sedasyon bilinç durumunun ve bazı reflekslerin bir takım ilaçlar yardımıyla farklı düzeylerde baskılanmasıdır. Kolonoskopi nispeten ağrılı, uzun süren ve rahatsızlık veren invazif bir işlem olduğundan sedasyon, ağrı ve anksiyeteyi azaltarak hasta konforunun artmasına olanak tanır. Tüm bunların yanı sıra hastanın istenmeyen hareketlerinden oluşabilecek fiziksel zararlar da en aza indirgenir,

endoskopistin detaylı bir tetkik yapabilmesi için uygun koşulları sağlayarak işlem kalitesini ve başarısını artırır (5). Sedasyon sırasında analjeziyle birlikte spontan solunumun devam ettirilmesinin yanı sıra hastanın sözlü emirlere ya da hafif dokunma uyarısına yanıt vererek kendisinden istenilenleri yerine getirmesi de önemlidir. American Society of Anesthesiologist'e göre bu düzey "orta" ya da "bilinçli sedasyon" olarak tanımlanır. "Bilinçli Sedasyon" yeterli kardiyopulmoner fonksiyonu devam ettiren komut ve taktik uyarılara amacına uygun cevaba izin veren ve hastanın rahatsızlık verici işlemleri rahat tolere etmesine olanak sağlayan düzeydir (17,23).

Hızlı indüksiyon ve derlenme bu sürecin önemli komponentleri olup özellikle gününbirlik hasta sirkülasyonunun yüksek olduğu ünitelerde daha da önem kazanır. Kullanılacak sedasyon ajanının minimum yan etkiyle hızlı başlangıçlı, etkili olması, derlenmenin çabuk ve maliyetin ekonomik olması istenir. Günümüzde tüm bu özelliklerin tümünü taşıyan bir ilaç bulunmadığından farklı ilaçların birlikte kullanımı tercih edilmektedir (24).

2000-2013 arasında ABD. de yapılan 1.385.436 kolonoskopinin 1.057.719 unda midazolam, 614.707 sinde fentanil, 421.456 sında meperidin, 125.899 unda ise propofol kullanılmıştır. Günümüzde propofol/fentanil kullanımı hızla artarken meperidin kullanımı azalmakla birlikte konvansiyol yöntemin bir parçası olarak önemini hala korumaktadır (25). Kolonoskopi sırasında komplikasyon işlemin kendisin-

Tablo 7. Derlenme Ünitesi 5. dakika Skala Değerlendirmelerinin Gruplara Göre Dağılımı

Skala	P		Grup I (P + K)		Grup II (P + P)	
			Sayı	%	Sayı	%
RSS (lit)	1	Endişeli, huzursuz	0	0	2	%6,66
	2	Kooper, oryante, sakin	4	%13,33	9	%30
	3	Emirlere uyar	5	%16,66	9	%30
	4	Uyaranlara canlı cevap	7	%23,33	8	%26,66
	5	Uyaranlara yavaş cevap	14	%46,66	3	%10
	6	Uyarana cevap yok	0	0	0	0
OAA/S (lit)	5	Adı normal tonda söylenince yanıt	7	%23,33	18	%60
	4	Adı normal söylenince uyuşuk yanıt	8	%26,66	9	%30
	3	Adı yüksek sesle ve tekrarlanınca cevap	3	%10	2	%6,66
	2	Sallama dürtmeyle yanıt	12	%40	1	%3,33
	1	Sallamaya dürtmeye yanıtız	0	0	0	0

den çok kullanılan sedasyon ajanlarından kaynaklanmaktadır (6,26). Özellikle ülkemizde de anestezi uzmanları olmayan hekimlerce spesifik antagonisti (flumazenil) bulunmasından ötürü en sık tercih edilen midazolam (27), hafızanın geri dönme süresini uzatır, uzun dönemde davranışsal değişikliklere, kognitif disfonksiyona ve en önemlisi de solunum depresyonuna, paradoksal ajitasyona neden olabilir (4,5). Sonuçta hedeflenenin aksine işlem uzar, taburculuk geçikir (27). Son yıllarda farmakodinamik özelliklerinden ötürü benzodiazepinlerin yerini propofol almaktadır (6, 16, 27, 28). Propofolun hızlı indüksiyon, hızlı derlenme ve sedasyon derinliğinin kolay ayarlanması (6) ve antiemetik özelliği (29) sedasyon ajanı olarak tercih edilmesini sağlar. Ancak bu ilacın da doza bağımlı olarak artan ciddi yan etkileri vardır (7,8). Sedasyon dozlarında bile gelişebilen bradikardi, hipotansiyon gibi hemodinamik instabilite ve solunum eforunda azalma propofolu ideal sedasyon ajanı yapmaktan uzaklaştırır (30). Tüm bunların yanı sıra propofolün analjezik özelliği yoktur ve amnezik özelliği zayıftır (31). Benzer şekilde benzodiazepinler de analjezik özellik taşımaz (9). Bu gerekçelerle tek başlarına kullanımında ya hipnozu derinleştirmek amacıyla yüksek doz uygulanırlar ki bu da yan etkilerin kaçınılmaz olarak artmasıyla sonuçlanır, ya da bir analjezik eklenir (16,32).

Hastanelerde ağrı tedavisinde yaygın kullanılan opioidler (33) gün geçtikçe gününbirlik işlemlerde de tek

başına ya da sıklıkla diğer hipnotiklerle birlikte kullanılmaktadır (9, 13, 33, 34). Ancak opioidlere verilen yanıtta ve yan etkilerin görülmesinde geniş bir kişisel cevap aralığı vardır ve olası etkileri ön görmek her zaman mümkün olmaz (34). Opioidler merkezi sinir sistemini deprese ederek solunum yetmezliği oluşturabilir. Benzodiazepinlerle veya propofol ile birlikte kullanımında solunum yetmezliği oluşturma olasılığı artar (35). Özellikle uygun koşullar ya da anestezi uzmanları olmadan yapılan sedasyonlarda bu durum istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Bu gerekçeyle bazı ülkelerde propofolün kullanımına sadece belirli klinik koşullarda ve anestezi uzmanlarının varlığında izin verilmektedir (36). Opioidlerin kullanımı arttıkça herkesce bilinen uzamış uyanma, sersemlik hissi, başdönmesi, ileus, konstipasyon, bulantı-kusma, kaşıntı, üriner retansiyon, azalmış kardiyak output vb. istenmeyen etkilerin yanı sıra şimdiye dek çok da irdelenmeyen bazı ciddi yan etkilerin önemi anlaşılmaktadır (37). Akut tolerans ve hiperaleji, solunum kaslarında sertlik, immün hücrelerin fonksiyonlarının baskılanması (immün supresyon), histamin salgısını arttırarak oluşturduğu bronkospazm, bazı hayati organ damarlarında (örneğin akciğer) vazokonstriksiyon ve hipersensitivite reaksiyonları bunların başlıcalarıdır (37,38). Tüm bu gerekçelerle son yıllarda opioidlerin bu derece yaygın kullanım gerekliliği sorgulanmaya başlanmış ve opioid kullanmadan da analjezinin farklı ilaçlarla (deksmedetomidin, kloni-

Tablo 8. Gruplarda Saptanan Yan Etkiler

	Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)	
	Sayı	%	Sayı	%
Hipotansiyon	1	%3,33	3	%10
Hipertansiyon	0	0	1	%3,33
Bradikardi	1	%3,33	2	%6,66
Taşikardi	0	0	1	%3,33
Hipoksi Eğilimi	0	0	2	%6,66
Hipoksi	0	0	0	0
Solunum Depresyonu-Apne	0	0	0	0
Ağrı (İşlem sırasında)	1	%3,33	6	%20
Ağrı (İşlem sonrasında)	0	0	1	%3,33
Bulantı	1	%3,33	4	%13,33
Kusma	1	%3,33	2	%6,66
Genel Halsizlik	3	%10	2	%6,66
Baş Ağrısı, Sersemlik	3	%10	1	%3,33
Uyanırken rüya görme, sayıklama	3	%10	0	0

din, lidokain, magnezyum, ketamin vb.) sağlanabileceği gösterilmiştir (37). Ketamin hipnotik, amnestik ve sedatif özelliklerinin yanı sıra santral etkili güçlü bir analjeziktir. Anestezik dozlarda tek başına kullanıldığında kalp hızını, kan basıncını artırır, bulantı-kusmaya, halüsinasyonlara ve disforiye neden olabilir (11). Tüm bu gerekçelerle sedasyon amaçlı kullanımı uygulama yolu kolaylığı (oral, im, iv, intranasal) olan eski bir ilaç olmasına karşın acil koşullar dışında yaygınlık kazanmamıştır (39). Ancak son yıllarda çok daha düşük dozlarda yan etkisinin çok daha az olduğu ve analjezik olarak rahatlıkla kullanılabileceği gösterilmiştir (40). Ketaminin subhipnotik dozlarda benzodiazepinlerle veya propofolle birlikte kullanımı istenmeyen yan etkilerini azaltmış özellikle propofolle sinerjik etki ederek birbirlerinin kötü etkilerini antagonize etmesini sağlamıştır (12, 26, 41-44).

Biz de bu çalışmamızda tanısal kolonoskopi hastalarında propofolle aynı enjektörde 1:3 oranında kombine edilen nonopioid bir seçenek olan ketaminin (ketamin + pro-

pofol / ketofol) klinik etkileriyle; kullanımı azalmakla beraber hala konvansiyonel yöntemin ve hastanelerde uygulanan postoperatuvan analjezinin önemli bir parçası olan petidinin propofolle kombinasyonunu karşılaştırdık. Çalışmamızda sedasyon düzeyini belirlemede en sık kullanılan skalalardan biri olan Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) (18) kullanılmış olup bilinçli sedasyon olarak da adlandırılan RSS 3-4 düzeyi hedeflenmiştir (17,23). Her iki grupta da hedeflenen düzey tutturulmuş ve işlem sırasında sedasyon ilaçları kaynaklı sorunla karşılaşılmamıştır. G I'de uygulanan dozlarda hedef RSS'ye daha kısa sürede ulaşılmış (kısa indüksiyon süresi) ve işlem süresince G II'ye oranla RSS daha yüksek devam etmiştir. Ayrıca işlem sırasında sedasyonunun derinleşme eğilimi nedeniyle infüzyon dozu azaltılmıştır. Kısa indüksiyon süresi Tural (41) ve Arora (45)'nin da çalışmalarında da saptanan bir bulgudur. Derlenme süresi açısından ise propofolle yapılan bazı çalışmalarda indüksiyonda daha düşük doz kullanılmasına karşın propofolun kısa klinik etkisi nedeniyle yapılmak zorunda kalınan ara dozlarla derlen-

Tablo 9. Endoskopist ve Hastaların Memnuniyet Değerlendirme Sonuçları

Puan		Grup I (Propofol + Ketamin)		Grup II (Propofol + Petidin)		p Değeri
		Sayı	%	Sayı	%	
1	Kötü	3	%10	0	0	
2	Orta	9	%30	9	%30	
3	İyi	18	%60	21	%70	
Endoskopist memnuniyet		2,5	±0,55	2,7	±0,47	0,058
Puan						
1	Kötü	3	%10	2	%6,66	
2	Orta	2	%6,66	1	%3,33	
3	İyi	25	%83,33	27	%90	
Hasta memnuniyet		2,7	±0,64	2,8	±0,53	0,513

(*) p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark (**) p<0,001 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark

me süresinin uzadığı gösterilmiştir (46-48). Ketofolle yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tandon (48), Fabbri (49), Tang (50) gibi bazı araştırmacılar propofole ketamin eklenmesiyle derlenme süresinin kısaldığını iddia ederken Andolfatto (44), Miner (51), Yuce (52), Mortero (53) gibi diğer yazarlar ise tam aksine sürenin uzadığını söylemektedir. Cillo (54) ve Badrinath (12) ise yaptıkları araştırmalarda ketamin dozu arttıkça derlenme ve taburcu sürelerinin uzadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da toplam olarak daha az propofol kullanılmış (düşük doz propofol) olmasına karşın derlenme süresi uzamıştır (uzamış derlenme süresi). Derlenme süresi konusunda G II'de ise induksiyon nispeten geç olmuş (uzamış induksiyon süresi), işlem sırasında RSS daha yüzeysel saptanmış ve bazı hastalarda doz arttırımı gerekmiştir. G II'de özellikle induksiyon süresinin uzaması her ne kadar hasta ve hekim memnuniyet puanlarına yansımamış olsa da işlem sırasında her şeyin hazır olduğu ortamda ilaçların etki etmesini beklemek sözle eleştiri almıştır. Derlenme süresi ise, G II'de G I'e oranla belirgin kısadır. İndüksiyon süresinin uzamış olmasına karşın hastanın ve özellikle hekimin memnuniyetini oluşturan en önemli komponentlerden birisi de bu özelliktir. Çalışmamızda demografik bulgular ve kolonoskopi süresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Üstelik hipnotik ajan olan propofol toplamda G II'de daha yüksek doz kullanılmıştır. Bu nedenle saptanan süre

farklılıklarını tercih edilen ilaçtan (ketamin/petidin) kaynaklandığını söylemek yanlış olmaz. Bundan ketaminin kullandığımız düşük dozlarda bile kısmen hipnotik etki gösterdiğini en azından propofolün hipnotik etkisini arttıracak şekilde aditif katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Ketamin/propofol kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda farklı konsantrasyonlar kullanılmıştır; 1:1 (44, 46, 51, 52, 55-57), 1:2 (46, 58-59), 1:4 (44, 51), 1:5 (12,54) bunlardan bazılarıdır. 1995 yılında Anesthesiology dergisinde yayınlanan makalesinde Hui tek başına kullanımda ketaminin ED50'sini 0,39 mg/kg., propofolün ED50'sini 1,1 mg/kg. ve bunlarının kombinasyonunun ED50'sini ise ketamin 0,21 mg/kg. ve propofol 0,63 mg/kg. (1:3) olarak yayınlamıştır (60). Biz de çalışmamızda ketamin/propofol doz seçimini bu makaleden referans olarak ve diğer bazı yazarlar gibi 1:3 olarak belirledik (12, 43, 45, 47, 49, 54, 61, 62). Ancak çalışmamız sonrasında RSS'nin artma eğiliminde olması ve uzamış derlenme süresi nedeniyle, kısalmış induksiyon süresi gibi bir avantaj sağlamasına karşın kullanılan ketamin dozunun bir kez daha gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Propofolle yapılan bir çalışmada Hug, hastalarda hipotansiyonun yaklaşık % 15.7 oranında geliştiğini ve genelde uygulamayı takip eden 10 dakikalık periyotta görüldüğünü saptamıştır. Ek olarak bradikardi görül-

me sıklığını % 4.8 olarak belirlemiş, bunun da yaklaşık %40'ının yine ilk 10 dakikalık dönemde geliştiğini iddia etmiştir (8). Hug' a göre her iki belirtinin de birlikte gelişmesi oldukça nadir olup (% 1.3) hemodinamik komplikasyonların sadece %0.2 si medikal tedavi gerektirir. Özellikle hipotansiyon yüzdesinin yaşlılarda, kadınlarda, Kafkas ırkında ve opioid verilenlerde sık olduğu, bradikardinin ise opioid verilenlerin yanı sıra beta bloker kullanan hastalarda daha çok görülebildiğini belirlemiştir (8).

Çalışmamızda hemodinamik parametrelerden OAB açısından; G I'de grup içi OAB bir miktar düşmekle birlikte fark istatistiksel anlamlı değildi. G II'de ise grup içi değerlendirmede 5. dk OAB işlem öncesine göre anlamlı düştü ancak hemen ertesinde işlemin başlamasıyla OAB hızla normal değerlere ulaştı. Gruplar arası karşılaştırmada fark saptanmadı. Bireysel olarak G I'de 1 hastada (%3.33), G II'de ise 3 hastada (%10) hipotansiyon saptandı, bunlardan biri ancak (%1,66) medikal tedaviye (Efedrin) yanıt verdi. Tandon (48), Abdellatif (46), Nengroo (63) çalışmalarında propofole ketamin eklenmesinin daha stabil hemodinami oluşturduğunu ve hipotansiyon yüzdesini belirgin azalttığını göstermişlerdir. Ketaminin propofole olumlu katkısı konusunda negatif görüş bildiren araştırmacı yok denecek kadar azdır (42, 61). Gruplar arasındaki fark olmasa da G II'de 5. dakikada saptanan hipotansiyonu ve biri tedavi gerektiren 3 hipotansif hastayı ketaminin hipotansiyondan koruyucu semptomimetik etkisinin eksikliğine bağlayabiliriz. Ek olarak G II'de kullanılan petidin her ne kadar düşük dozda olsa da histamin salınımına, bu da vazodilatasyona neden olarak hipotansiyon eğilimine neden olabilir (64). Ancak G II'de indüksiyon süresinin daha uzun olmasından ötürü kolonoskopiye nispeten geç başlanmış olmasının da işlemde kaynaklanan sempatik uyarının gecikmesine neden olabileceği, bunun da hipotansiyona katkıda bulunabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Çalışmamızda her iki grupta da grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada KAH açısından fark saptamadık. G I'de 1 hastada (%3.33) bradikardi gelişirken G II'de 2 hastada (%6,66) görüldü ve bunlarda sadece eş zamanlı hipotansiyon gelişen bir hastada (%1,66) ilaç tedavisi gerekti. Abdellatif ve Tang'ın çalışmalarında ketofol grubunda bradikardi yüzdesinin azaldığını paylaşmaktadırlar (46, 50). Tüm bunlara ek olarak G I'de daha tatminkar olmakla birlikte diğer çalışmalara oranla her iki grupta da oldukça stabil olan hemodinaminin ve çok daha düşük hipotansiyon ve bradikardi yüzdelерinin hazırlık döneminde istemsiz dehidrate kalan (oral alım kısıtlaması, lavman vb.) bu grup hastaya kolonoskopi sı-

rasında yeterli hatta agresif sıvı transfüzyonu yapmamıza da bağlayabiliriz. Kolonoskopi hastalarında indüksiyon sonrası gelişen hipotansiyonun dehidratasyondan kaynaklanabileceği, bu hastalarda elektrolit dengesizliklerinin de bulanabileceği her zaman hatırdan tutulmalıdır (23).

Sedasyon uygulamaları sırasında propofole bağlı sorun oluşturan ve ilacın yaygın kullanımını engelleyen komplikasyonların en tehlikelileri respiratuvar sistemle ilgili olanlardır. Bunlar sıklıkla solunum sayısının ve/veya derinliğinin azalması ve apnedir. Ketaminin propofole eklenmesindeki amaçlardan birisi de girişim gerektiren solunumsal komplikasyonları azaltmaktır. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tandon (48), De Oliveira (65), Fabbri (49), Abdellatif (46), Tang (50) gibi çok sayıda araştırmacı ketamin eklenmesinin solunumsal komplikasyon yüzdesini azalttığını iddia etmişlerse de Yüce (52), Andolfatto (44) gibi yazarlar ise etkisi olmadığını söylemektedir. Hatta aynı yazar grubunun farklı çalışmalarında aleyhte (66) ve lehte (67) sonuçlar elde edilmiştir. Miner (51) ve Badrinath (12) gibi araştırmacılar da bunun ketamin/propofol konsantrasyonu ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır. Badrinath yaptığı çalışmada propofol grubunda %52 gibi yüksek komplikasyon oranı verirken benzer oranları 1:10 (%56) ve 1:5 (%40) ketamin/propofol karışımlarında da saptamıştır. Oysa aynı çalışmada bizim de tercih ettiğimiz 1:3.3 konsantrasyonlarda solunumsal komplikasyonlar %20'ye inmektedir (12). Tedavideki ortak görüş ise destekleyici önlemlerin yanı sıra propofolün kesilmesinin sorunu kısa sürede düzelttiğidir (68). Çalışmamızda solunumsal ciddi yan etkilere her iki grupta hemen hiç rastlanmamış olup ne grup içi, ne de gruplar arası SpO2 karşılaştırmalarında fark saptanmadı. Bu durumun hem hedeflenen sedasyon düzeyinin orta düzeyde seçilmesinden, hem de G I'de seçilen ketamin/propofol konsantrasyonunun 1:3 olmasından, G II'de ise kullanılan opioidin farmakodinamik özelliklerinden ve dozunun oldukça düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ek olarak kullanılan tüm ilaçların IV yavaş perfüzyon olarak uygulandığı ve toplam dozlarının da oldukça düşük olduğu hatırdan tutulmalıdır. Ayrıca tüm hastalara işlem sırasında rutin 2 lt/dk. nasal O2 uygulanması da olumlu katkıda bulunmuş olabilir.

Propofolun hem respiratuvar hem de hemodinamik komplikasyonlarının görülmesinde uygulama kaynaklı en önemli risk faktörleri propofolün infüzyon hızı, toplam dozu ve opioid eklenmesidir (42, 67). Çalışmamızda G I'de opioide alternatif olarak ketamin tercih edilmişken

G II'de de petidin oldukça düşük dozda kullanılmıştır. Ek olarak her iki grupta da propofol yavaş infüzyon şeklinde verilmiş olup toplam doz da oldukça düşüktür. Tüm bu gerekçelerin çalışmamızda G II'de minimal hemodinamik yan etki görülmesinde ve her iki grupta da hiçbir respiratuvar yan etki görülmemesinde olumlu katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

İşlem sırasındaki VAS değerleri ortalaması G I'e oranla G II'de daha yüksek saptandı. Ek olarak G I'de sadece 1 hasta ağrı yakınmasında bulunmuşken bu sayı G II'de 6 kişi olarak gerçekleşti. Çalışmamızda saptadığımız bu durumun G I'de kullanılan ketaminin daha etkin analjezi sağlamasıyla olduğunu düşünmekteyiz. Mortero (53) yaptığı bir çalışmada propofole ketamin eklenmesinin VAS değerlerini düşürdüğünü göstermiştir. Yüce de farklı hasta gruplarında benzer sonuçlar saptamıştır (52). G II'deki RSS'nin nispeten düşük ve işlem sonunda OASS'nin daha yüksek olması derlenmenin çabuk olmasının somut göstergeleri olmakla birlikte daha yüzeysel sedasyona da işaret eder. Yüzeysel sedasyonun G II'deki hastaları emosyonel olarak da etkiyelebileceğini ve subjektif bir duygu olan ağrı algısını da negatif etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak G II'de kullanılan narkotik anajeziklere verilen kişisel yanıt farklılıklarının çok geniş bir aralıkta olduğu da hatırlanmalıdır (34). Her ne kadar her iki grupta da ortalama VAS değerleri ağrı sınırının altında kalmış olsa da yapılan kolonoskopinin tanısal olduğu ve ciddi ağrı oluşturmamasının beklenmediği, terapötik işlemlerde diagnostiklere oranla daha fazla analjezi gerekebileceği unutulmamalıdır (28). Ancak işlemin tanısal olması, hastanın derlenme süresinin kısa olması ve işlem sonrası komplikasyonların görece olarak G II'de daha az görülmesi VAS yüksekliğinin hasta/hekim memnuniyetine negatif yansımaları engellemiştir.

Çalışmamızda kan şekeri değerleri karşılaştırdığında her iki grupta işlem öncesi ve grup içlerinde işlem öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel anlamlı fark yokken işlem sonrası G I ve II arasındaki karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. İndüksiyon ajanlarının (propofol, ketamin, etomidat) kan şekeri etkilerinin inceleyen oldukça yeni tarihli bir çalışmada propofolün kan şekeri düzeyine etki etmediği gösterilmiştir (69). Propofol muhtemelen beta adacık hücrelerindeki **potasyum duyarlı adenosin trifosfat kanallarını (KATP)** inhibe ederek insülin sekresyonunu artırır ve belirgin şekilde insülin sensitivitesini zayıflatır. Ek olarak da glukoz metabolizmasına etki eden sempatik uyarıları da köreltir. Ketaminin etkisi ise oldukça ilginçtir. Aynı çalışmada ketaminin indüksiyon dozunun (2 mg/kg) yapılmasını takiben 30-60 dk. sonra kan şekerinin yüksel-

diği gösterilmiştir (69). Bir başka çalışmada ise şuuru açık tavşanlarda ketaminin kan şekeri etkisinin ikili (dual) olduğu ve doza bağımlı değişebildiği iddia edilmiştir (70). Bu çalışmada düşük doz ketamin (166 µgr/kg) 15-30 dakikada hiperglisemi oluştururken daha yüksek dozların (1-2 mg/kg) hipoglisemi oluşturduğu, doz daha da artırıldığında ise (4 mg/kg) kan şekerini 60 dakikaya dek etkilemediği ancak 2 saatten sonra belirgin yükselttiği görülmüştür (70). Ketaminin akut hiperglisemik etkisi, kısmen insülin, kortikosteron ve ACTH gibi glukoregulator hormonların alfa 2 adrenoreseptör bağımlı değişimlerinden kaynaklanır (69). 2 mg/kg ketamin enjeksiyonundan sonra plazma katekolamin seviyeleri istirahat göre %50 artmıştır (69). Ketaminin hiperglisemiye α2 adrenoreseptörler üzerinden oluşturduğu düşünülmektedir (69,70). Aynı çalışmada selektif α2 reseptör antagonistlerinin ketaminin hiperglisemik etkisi doza bağlı antagonize ettiği gösterilmiştir (70). Diğer bir çalışmada ise ketaminin normal glukoz metabolizması olan farelerde kan şekeri etkilemediği ancak diyabet oluşturulmuş farelerde belirgin hiperglisemi geliştiği gösterilmiştir (71). Çalışmamızda G I'de kan şekeri yükselmesi ketamin kullanılmamış olmasına karşın sadece %5 düzeyinde kalmıştır. Bunda diyabetik hastaların çalışma grubu dışında bırakılmış olmasının yanı sıra eş zamanlı propofolle birlikte kullanılmış olmasının da etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Kanımızca propofol aynı kardiyak ve respiratuvar sistemde olduğu gibi metabolik etkilerde de sempatik uyarıyı körelterek dengeleyici rol oynamakta, kan şekerinin daha yüksek değerlere ulaşmasını engellemektedir. Her ne kadar çalışmamızda veriler hiperglisemi sınırına ulaşmasa da özellikle ketamin kullanılacak diyabetik hastalarda oluşabilecek kan şekeri yükselmeleri konusunda dikkatli olunması gerektiği ve postoperatif dönemde kan şekeri kontrolünün uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Ketaminin iyi bilinen yan etkilerinden birisi de bulantı ve kusmadır. Strayer ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada erişkinlerde bu oranın %5-15 arasında değiştiğini söylemişlerdir (72). Ketofolle propofolü karşılaştıran çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Abdellatif (46), Aydoğan (47), Yuce (52), ve De Oliveira (65) gibi araştırmacılar ketofolde bulantı ve kusmanın oranının arttığını söylerken Miner (51), Fabbri (49) gibi araştırmacılar ise tam aksini iddia etmişlerdir. Bizim çalışmamızda gününbirlik işlemlerde hastaları en çok rahatsız eden bulgularından biri olan bulantı (G I = %3,33, G II = %13,33) ve kusma (G I = %3,33, G II = 6,66) G I'e oranla G II'de daha sık görülmüştür. Antiemetik özelliği

olduğu bilinen propofolun daha yüksek dozda kullanılması karşın bu durum yine G II'de kullanılan opioide kişisel cevap farklılıklarını, opioid yan etkilerini ve daha yüzeysel sedasyonun neden olduğu emosyonel faktörleri akla getirir (34, 37). Kanımızca burada hatırlanması gereken en önemli faktörün G II'de narkotik analjezik kullanılmış olduğu gerçeğidir. Klasik bilgi olarak bulantı ve kusma narkotik analjeziklerin en önemli yan etkilerindendir (34, 37).

Çalışmamızda tıbbi ekipçe önemli kabul edilen ve ketaminin yaygın kullanımını sınırlayan uyanırken rüya görme, sayıklama gibi psikomimetik yan etkiler G I'de %10 (G II %0) oranında saptanmıştır. Farklı ketamin/propofol kombinasyonlarıyla yapılan çalışmalarda psikomimetik yan etki oranlarını Miner (51) 1:1'de %21.2, 1:4'de %10.4, Badrinath (12) 1:3'de %16, 1:5 ve 1:10 da %8, Abdellatif (46) 1:1'de %2.9 olarak bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda propofolün GABA-A reseptör aktivasyonu aracılığıyla ve NMDA reseptörlerini suprese ederek ketamine bağlı istenmeyen psikomimetik aktiviteyi nötralize ettiği iddia edilmiştir (73,74). Bir diğer çalışmada ise psikomimetik etkilerden korunmak için kullanılan ketamin dozunun risk sınırı kabul edilen değerlerin altında (5 µgr/kg/dk) olması önerilmektedir (75). Bu nedenlerle ketamin dozunun azaltılıp propofol dozu arttırıldıkça psikomimetik belirtilerin azalacağı hatta bir noktadan sonra görülmeceği düşünülmektedir. Psikomimetik yan etki görülmesi oranımız benzer çalışmalardan düşük olmakla birlikte propofolün varlığına ve ketaminin düşük doz uygulanmasına karşın (1:3) tam olarak önüne geçilememiştir. Biz psikomimetik yakınmaların hastaların derlenme süresinin uzamasında ve taburculuğun geçikmesinde asıl neden olduğuna ve bunun da ketamine endişeyle yaklaşılmasına yol açtığına inanıyoruz.

İşlem sonu değerlendirmede hasta ve endoskopist memnuniyeti yönünden G II'nin puanları bir miktar yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. G I'de hızlı indüksiyon, daha stabil hemodinami, daha yüksek analjezi düzeyi beğeni toplarken derlenme süresinin uzunluğu ve istenmeyen bazı psikomimetik yan etkiler eleştirilere neden oldu. Aynı şekilde uzamış indüksiyon, bulantı-kusmanın daha fazla görülmesi, ağrı şikayetinin daha belirgin olması G II'deki hoşlanılmayan bulgularken işlem sırasında çok daha rahat iletişim kurulabilmesi, hızlı derlenme, işlem sonrası periyodun daha kısa süreli olması ve rahat geçmesi belirgin üstünlükler olarak kabul edildi.

Son olarak bu çalışmanın bazı sınırlamaları olduğunu da

unutmamak gerekir. Öncelikli olarak diğer çalışmalarla uyum gösterse de hasta sayısı nispeten kısıtlıdır ve tüm işlemler deneyimli bir endoskopist tarafından endoskopi ve sedasyon açısından optimum koşullarda yapılmıştır. Hastaların sedasyon düzeyleri az sayıdaki bazı araştırmacılar gibi bispektral indeksle (BİS) takip edilmemiştir (76). Yapılan işlemlerin tümü tanınal olup ciddi ağrı oluşturacak invaziv ek girişim uygulanmamıştır. Ayrıca hasta grubu ASA I-II olup ASA III ve üzeri hastalar ve ciddi komorbiditesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu tablo tanınal ve terapötik kolonoskopi planlanan hastaların genel profiline çok da fazla uygunluk göstermemektedir. Ek olarak etik nedenlerle sadece propofolün uygulandığı bir kontrol grubu da yoktur.

Sonuç olarak çalışmamız sonrasında tanınal endoskopi hastalarında, hasta ve hekim memnuniyetinin üst düzeyde olması, opioid kullanımı istenmeyen hastalarda ketaminin iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Ancak diğer bazı çalışmalarla karşılaştığımızda daha düşük doz ketamin kullanmamıza karşın sedasyonun derinleşme eğiliminde olması, uyanma döneminde oranı yüksek olmasa da bazı istenmeyen yan etkilerin yaşanması ve derlenme periyodunun uzun sürmesi bize ketamin dozunun daha da azaltmanın mümkün olabileceğini, 3:1 yerine 10:1 (12, 77) hatta 20:1 (78) gibi seçeneklerin de irdelenmesi gerektiğini hatırlatmaktadır. Böylece sedasyonun derinleşmesini, derlenme süresinin uzamasını engellemek, hoş olmayan rüyalar vb. psikomimetik yan etkileri azaltmak ve ilaçtan kaynaklanabilecek yakınmaları minimize etmek mümkün olabilir. Ancak düşen ketamin dozunun propofolün respiratuvar sisteme olan negatif etkilerini antagonize edemiyebileceğini ve respiratuvar komplikasyonların görülebileceği hatırla tutulmalıdır.

Yine de sedasyon uygulamasında ideal bir ajan veya bileşimin var olmadığı, kullanılacak ajan/ajanların ve sedasyon hedefinin işlemin karakteri (işlemin süresi, ağrı oluşturma potansiyeli), hastanın kişisel özellikleri (yaş, komorbidite, anksiyete durumu), hastanın tercihleri ve işlem sırasında kooperasyon gerekliliği göz önünde bulundurularak hastanın ve yapılacak işlemin özelliklerine göre farklı ilaçlar veya bunların kombinasyonlarının seçilmesi gerektiği, sedasyon uygulaması yapan hekimlerin kullandığı tüm ilaçları yakından tanıması ve komplikasyonlarla baş edebilecek bilgi, beceri ve ekipmana sahip olması gerektiği unutulmamalıdır.

Received Date/Geliş Tarihi: 20.06.2020

Accepted Date/Kabul Tarihi: 29.06.2020

REFERANSLAR

1. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):250-281.
2. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijk AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118:934-44
3. Kilgert B, Rybizki L, Grottko M, Neurath MF, Neumann H. Prospective long-term assessment of sedation-related adverse events and patient satisfaction for upper endoscopy and colonoscopy. *Digestion*. 2014;90(1):42-8.
4. Eberl S, Monteiro de Olivera N, Preckel B, Streitberger K, Fockens P, Hollmann MW. A randomised controlled trial: can acupuncture reduce drug requirement during analgosedation with propofol and alfentanil for colonoscopy? A study protocol. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Nov 16;15:406.
5. Zhang F, Sun HR, Zheng ZB, Liao R, Liu J. Dexmedetomidine versus Midazolam for sedation during endoscopy: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2519-2524.
6. Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: what's new? *World J Gastroenterol*. 2010 May 28;16(20):2451-7.
7. Frazee BW1, Park RS, Lowery D, Baire M. Propofol for deep procedural sedation in the ED. *Am J Emerg Med*. 2005 Mar;23(2):190-5.
8. Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF, Apfelbaum JL, Grasele TH, et al. Hemodynamic effects of Propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*. 1993 Oct;77(4 Suppl):S21-9.
9. Wang F1, Shen SR, Xiao DH, Xu CX, Tang WL. Sedation, analgesia, and cardio-respiratory function in colonoscopy using Midazolam combined with fentanyl or Propofol. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jun;26(6):703-8.
10. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 719-68.
11. Cohen SP1, Liao W, Gupta A, Plunkett A. Ketamine in pain management. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:139-61.
12. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. The use of a Ketamine-Propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg*. 2000 Apr;90(4):858-62.
13. Bektaş H, Balık E, Bilsel Y, et al. Comparison of sodium phosphate, polyethylene glycol, and senna solutions in bowel preparation: A prospective, randomized controlled clinical study. *Digestive Endoscopy* 2005;17:290-96.
14. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998;86:102-6.
15. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of Propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm*. 1997 Jun 1;54(11):1287-92.
16. Hsieh YH, Chou AL, Lai YY, Chen BS, Sia SL, Chen IC, Chang YL, Lin HJ. Propofol alone versus Propofol in combination with meperidine for sedation during colonoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Sep;43(8):753-7.
17. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):1004-17.
18. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone *British Medical Journal*, 1974, 2, 656-659.
19. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous Midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Aug;10(4):244-51.
20. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995 Feb;7(1):89-91.
21. Torre LA1, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108.
22. Wang D, Chen C, Chen J, Xu Y, Wang L, Zhu Z, et al. The use of Propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53311.
23. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD9 Anestezi Uygulama Kılavuzları: Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları. Aralık 2015; s 11
24. Moon SH. Sedation regimens for gastrointestinal endoscopy. *Clin Endosc*. 2014 Mar;47(2):135-40.
25. Childers RE, Williams JL, Sonnenberg A. Practice patterns of sedation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015 Sep;82(3):503-11.
26. Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Shariat Moharari R. Conscious Sedation and Analgesia in Colonoscopy: Ketamine/Propofol Combination has Superior Patient Satisfaction Versus Fentanyl/Propofol. *Anesth Pain Med*. 2013 Summer;3(1):208-13.
27. Duran FY, Özkalkanlı MY, Cengiz F. Gastrointestinal endoskopi uygulamalarında sedasyon uygulama farklılıkları: Anestezistler ve anestezi uzmanları. *Anestezi Dergisi* 2014;22(1):43-45
28. Shin S, Oh TG, Chung MJ, Park JY, Park SW, Chung JB, et al. Conventional versus Analgesia-Oriented Combination Sedation on Recovery Profiles and Satisfaction after ERCP: A Randomized Trial. *PLoS One*. 2015 Sep 24;10(9):e0138422.
29. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):779-84.
30. Laosuwan S, Pongruetdee S, Thaharavanich R. Comparison of effective-site target controlled infusion and manually controlled infusion of propofol for sedation during spinal anesthesia. *J Med Assoc Thai*. 2011 Aug;94(8):965-71..
31. Holas A, Krafft P, Marcovic M, Et al. Remifentanyl, Propofol or both for conscious sedation during eye surgery under regional anesthesia. *Eur J Anaesth* 1999;16:741-48

32. Haytural C, Aydın B, Demir B, Bozkurt E, Parlak E, Dişibeyaz S, et al. Comparison of Propofol, Propofol-Remifentanyl, and Propofol-Fentanyl Administrations with Each Other Used for the Sedation of Patients to Undergo ERCP. *Biomed Res Int*. 2015;2015:465465.
33. Yamanaka T, Sadikot RT. Opioid effect on lungs. *Respirology*. 2013 Feb;18(2):255-62.
34. Kim DJ, Bengali R, Anderson TA. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2017 Dec;70(6):652-653.
35. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt A):121-132.
36. Triantafyllidis JK, Merikas E, Nikolakis D, Papalois AE. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 28;19(4):463-81. Review
37. A de Castro. Opioid free Anaesthesia University of Kwazulu-Natal 2016 (3) No. 05 http://anaesthetics.ukzn.ac.za/Libraries/ICU_1/FMM_No5_04-03-2016_OFA_A_de_Castro.sflb.ashx
38. Çoruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1145-1146. doi: 10.1378/chest.12-2131.
39. Steven B. Rosenbaum, Jorge L. Palacios. Ketamine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.
40. P eltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Sep;55(9):1059-77.
41. Baykal Tural Z, Gulec H, Dereli N, Babayigit M, Kurtay A, Inceoz H, Horasanlı E. Propofol-Ketamine combination: a choice with less complications and better hemodynamic stability compared to Propofol? On a prospective study in a group of colonoscopy patients. *Ir J Med Sci*. 2016 Aug;185(3):699-704.
42. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaalian H. Ketamine-Propofol combination (Ketofol) vs Propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2016 Mar;34(3):558-69.
43. Tezcan AH, Önek DH, Yavuz N, Ünal H, Postacı AN, Terzi HÖ, et al. The comparison of Propofol and Ketofol side effects during sedation with spinal anesthesia. *Kafkas J Med Sci* 2017;7(3):236-242
44. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, Staniforth SM, Stackhouse S, Moadebi S, Willman E. Ketamine-Propofol combination (Ketofol) versus Propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med*. 2012 Jun;59(6):504-12.e1-2.
45. Arora S. Combining Ketamine and Propofol ("Ketofol") for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. *West J Emerg Med*. 2008 Jan;9(1):20-3.
46. Abdellatif AA. Ketofol for outpatient transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Ain Shams J Anesthesiol* 2012;5:11-22.
47. Aydoğan H, Aydoğan T, Koglu A, et al. Propofol-Ketamine combination has shorter recovery times with similar hemodynamics compared to Propofol alone in upper gastrointestinal endo-scopy in adults. A randomized trial. *Acta Med Mediterr* 2013;29:259-64.
48. Tandon M, Pandey VK, Dubey GK, Pandey CK, Wadhwa N. Addition of sub-anesthetic dose of Ketamine reduces gag reflex during Propofol based sedation for upper gastrointestinal endoscopy: A prospective randomised double-blind study. *Indian J Anaesth*. 2014 Jul;58(4):436-41.
49. Fabbri LP, Nucera M, Marsili M, et al. Ketamine, Propofol and low dose remifentanyl versus Propofol and remifentanyl for ERCP outside the operating room: is Ketamine not only a "rescue drug"? *Med Sci Monit* 2012;18(9):CR575-80.
50. Tang YY, Lin XM, vora Huang W, et al. Addition of low-dose Ketamine to Propofol-fentanyl sedation for gynecologic diagnostic laparoscopy: randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17(3):325-30.
51. Miner JR, Moore JC, Austad EJ, et al. Randomized, double-blinded, clinical trial of Propofol, 1: 1 Propofol/Ketamine, and 4: 1 Propofol/Ketamine for deep procedural sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2015;65(5):479-88
52. Yuce HH, Kucuk A, Altay N, et al. Propofol-Ketamine combination has favorable impact on orientation times and pain scores compared to Propofol in dilatation and curettage. A randomized trial. *Acta Medica Mediterr*, 2013;29:539
53. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. The effects of small-dose Ketamine on Propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg*. 2001 Jun;92(6):1465-9.
54. Cillo Jr JE. Analysis of Propofol and low-dose Ketamine admixtures for adult outpatient dental surgery: a prospective, randomized, positive-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(3):537-46
55. Lemoel F, Contenti J, Giolito D, Boiffier M, Rapp J, Istria J, et al. Adverse Events With Ketamine Versus Ketofol for Procedural Sedation on Adults: A Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med*. 2017 Dec;24(12):1441-1449.
56. Başaranoglu G, Esen A, Bakan M, Topuz U, İdin K, Umutoglu T. Ketalar Propofol karışımının sedasyon ve analjezide kullanımı. *Med Bull Haseki* 2015; 53: 41-46
57. Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, et al. Propofol versus Propofol/Ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010;24(4):349-55.
58. Türk HŞ, Aydoğmuş M, Ünsal O, Işıl CT, Citgez B, Oba S, Açık ME. Ketamine versus alfentanil combined for sedation in colonoscopy procedures: A randomized prospective study. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:644-9
59. Arikan M, Aslan B, Arikan O, But A, Horasanlı E. Comparison of Propofol-remifentanyl and Propofol-Ketamine combination for dilatation and curettage: a randomized double blind prospective trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Sep;19(18):3522-7.
60. Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between Propofol and Ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*. 1995 Mar;82(3):641-8.
61. Kinoshita T, Suzuki M, Shimada Y, et al. Effect of low-dose Ketamine on redist-

- tribution hypothermia during spinal anesthesia sedated by Propofol. *J Nippon Med Sch* 2004;71(2):92–8.
62. Olson AN, Rao WR, Marienau ME, Smischney NJ. Period Prevalence of Ketamine-Propofol Admixture "Ketofol" in the Operating Room among Anesthesia Providers at an Academic Medical Center. *Med Sci Monit*. 2015 Jun 16;21:1737–44.
 63. Nengroo S, Lone AQ, Naqash I. Circulatory responses to Propofol-Ketamine combination *EJOURNAL*. 2011;6(2).
 64. Angsuwatcharakon P, Rerknimitr R, Ridditid W, Kongkam P, Poonyathawon S, Ponnathai Y, et al. Cocktail sedation containing Propofol versus conventional sedation for ERCP: a prospective, randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2012 Aug 9;12:20.
 65. De Oliveira Jr GS, Fitzgerald PC, Hansen N, et al. The effect of Ketamine on hypoventilation during deep sedation with Midazolam and Propofol: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(12):654–62.
 66. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "Ketofol" (Ketamine/Propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;49(1):23–30.
 67. Andolfatto G, Willman E. A prospective case series of single-syringe KetaminePropofol (Ketofol) for emergency department procedural sedation and analgesia in adults. *Acad Emerg Med* 2011;18(3):237–45.
 68. Green SM, Andolfatto G. Managing Propofol-induced hypoventilation. *Ann Emerg Med* 2015;65(1):57–60.
 69. Sahoo AK, Mandal I, Kalpana M. Clinical evaluation of effects of intravenous induction agents: Propofol, Ketamine and etomidate on blood sugar level. *JMSCR* 2018;06(01):32364–69
 70. Sharif SI, Abouazra HA. Effect of intravenous Ketamine administration on blood glucose levels in conscious rabbits *Am J Pharmacol Toxicol*. 2009;4(2):38–45.
 71. Huayong Chen, Li Li, Hui Xia. Diabetes alters the blood glucose response to Ketamine in streptozotocin-diabetic rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11347–11351
 72. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with Ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med*. 2008 Nov;26(9):985–1028.
 73. Nagata A, Nakao S, Miyamoto E, Inada T, Tooyama I, Kimura H, Shingu K. Propofol inhibits Ketamine-induced c-fos expression in the rat posterior cingulate cortex. *Anesth Analg*. 1998 Dec;87(6):1416–20.
 74. Nakao S, Nagata A, Miyamoto E, Masuzawa M, Murayama T, Shingu K. Inhibitory effect of Propofol on Ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices is mediated by GABAA receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Mar;47(3):284–90.
 75. Fabbri LP, Nucera M, Marsili M, Al Malyan M, Becchi C. Ketamine, Propofol and low dose remifentanyl versus Propofol and remifentanyl for ERCP outside the operating room: is Ketamine not only a "rescue drug"? *Med Sci Monit*. 2012 Sep;18(9):CR575–80.
 76. Akarsu Ayazoglu T, Polat E, Bolat C, Yasar NF, Duman U, Akbulut S, Yol S. Comparison of propofol-based sedation regimens administered during colonoscopy. *Rev Med Chil*. 2013 Apr;141(4):477–85.
 77. Frizelle HP, Duranteau J, Samii K. A comparison of Propofol with a Propofol-Ketamine combination for sedation during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1997;84(6):1318–22.
 78. Lee KC, Shi H, Lee BC. Ketofol for monitored anesthesia care in shoulder arthroscopy and labral repair: a case report. *J Pain Res*. 2016 Jun 17;9:417–20.