

# Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinde Flumazenil

Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Neşet KÖKTÜRK, Dr. Hadi YAŞA, Dr. Ali ÖZDEN

**Özet:** Tek kör kontrollü bir çalışmada, diazepam ile premedikasyon sonrası bir diazepam antagonisti olan Flumazenilin antisedatif etkisi araştırılmış, ayrıca bu hastalarda endoskopi süresi ve endoskopiye tolerans değerlendirilip, sonuçlar premedikasyonsuz olarak endoskopi yapılan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Flumazenilin Diazepamın sedatif etkisini geri döndürmedeki etkinliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Flumazenilin etkisi ilk 10 dakika içinde ortaya çıkmış ve kalıcı olmuştur. Bu ilaca bağlı bir yan etki görülmemiştir. Bunun dışında, premedikasyonla endoskopi yapılmış olan hastalarda endoskopiye tolerans daha iyi ve endoskopi süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Diazepam ile endoskopi yapılmış olan hastaların tamamı yeni bir endoskopik girişimi hiç düşünmeden kabul edeceklerini belirtirken, premedikasyon yapılmayan hastalarda bu oran %38 olmuştur.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde Diazepam ve Flumazenil kombinasyonu bir yandan endoskopiye toleransı artırıp endoskopi süresini kısaltırken diğer yandan uyanma süresini kısaltarak endoskopi odasında sirkülasyonu hızlandırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Endoskopi, flumazenil.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde Benzodiazepin türevleri ile premedikasyon yaygın olarak uygulanmaktadır. İngiltere'de endoskopistler arasında yapılan ülke çapında bir ankette, ankete katılanların % 90'ı yaptıkları endoskopilerin en az 3/4'ünde, %69'u ise tamamında sedasyon amacı ile Benzodiazepin türevleri kullandıklarını belirtmişlerdir (1).

A.Ü.T.F. Gastroenteroloji Bilim Dalı.

**Summary:** FLUMAZENIL IN UPPER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

The antisedative effect of flumazenil, a diazepam antagonist was studied in a single blind controlled trial in patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy following sedation with diazepam. Also, endoscopic tolerance and duration of endoscopy was evaluated in these patients and compared with the results of patients who did not receive premedication prior to endoscopy.

The efficiency of flumazenil in reversing the effect of diazepam was significantly higher than placebo ( $p<0.01$ ). The effect of flumazenil was prompt and clearly noticed ten minutes after its administration and no side effects were observed.

The patients who received premedication prior to endoscopy had a better endoscopic tolerance and duration of endoscopy was significantly shorter ( $p<0.01$ ). All the patients who received premedication stated that they would not hesitate to undergo a second endoscopy, while this ratio was only %38 among the patients who were not premedicated.

Combination of diazepam and flumazenil in upper gastrointestinal endoscopy increases the endoscopic tolerance, shortens the duration of procedure and increases the circulation in endoscopy room.

**Key words:** , Endoscopy, flumazenil.

Yaygın kullanımına rağmen, endoskopide Benzodiazepin türevleri ile premedikasyonun yeri konusunda hala bir görüş birliği yoktur. Bunun başlıca nedenleri a) Hastanın tam relaksasyonu ve kooperasyonunu, gereğinde yeni bir endoskopik tetkiki gönüllü olarak kabul etmesini sağlayacak. b) Lokal ve sistemik yan etkileri olmayan c) Bilinci ve psikomotor koordinasyonu poliklinik koşulları ile uygun olacak kadar kısa

Tablo I: Hastaların Özellikleri.

Çalışma Grubu	Sayı	Cinsiyet (E/K)	Ort. Yaş
Premedikasyon yapılan grup Diazepam (0.15-0.25mg/kg iv) (8-28 mg ) + Flumazenil (0.2 mg iv)	20	10/10	33.7 (22-49)
Diazepam (0.15-0.25 mg/kg iv) (9-26 mg) + Salin 0.2 ml iv	21	9/12	34.6 (24-53)
Premedikasyonsuz grup	23	12/11	34.2 (24-47)

sürede geri döndürecek ideal bir ilacın mevcut olmamasıdır (2).

Benzodiazepin türevleri ile premedikasyon, hasta toleransını ve işlem süresini olumlu yönde etkilemekle beraber, özellikle ciddi pulmoner ve kardiyak hastalığı olanlarda oksijen saturasyonunu azaltmakta, hipoksi ve ciddi aritmilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (3). Ayrıca diazepam türevleri alan hastaların uyanma süreleri uzun olduğundan, endoskopi odasında sirkülasyon yavaşlamaktadır.

1983 yılında klinik kullanıma giren Flumazenil'in Benzodiazepin grubu ilaçlara bağlı sedasyon ve diğer etkileri kısa sürede geri döndürdüğü bilinmektedir (2,4).

Bu çalışmada Diazepam ile premedikasyon sonrası endoskopi yapılan hastalarda Flumazenilin antisedatif etkisi araştırılmış, ayrıca bu hastalarda endoskopik işlem süresi ve hasta toleransı değerlendirilip, sonuçları premedikasyonsuz olarak endoskopi yapılmış olan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

33 kadın, 31 erkek olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların özellikleri ve çalışma gruplarına göre dağılımı Tablo I de sunulmuştur. 41 hastaya farenkse lokal jetokain uygulaması sonrası, tamamen sedatize oluncaya kadar 0.15-0.25 mg/kg IV dozunda Diazepam verilmiş ve endoskopiye takiben hastalar 0.2 mg iv Flumazenil (20 hasta) ya da Salin

Tablo II: Sedasyon Derecesini Belirlemek için Skor Sistemi.

UYANIKLIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ	
-- Hasta sedasyonda uyandırılmıyor.....	0
-- Hasta sedasyonda fakat uyandırılabilir.....	1
-- Hasta uykulu.....	2
-- Hasta uyanık.....	3
ZAMAN VE YER ORIENTASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	
-- Değerlendirilemiyor.....	0
-- Kısmen oriente.....	1
-- Tam oriente.....	2
KOOPERASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	
-- Değerlendirilemiyor.....	0
-- Hareketlerle yapabilmekte.....	1
-- Sözlü emirlerle yapabiliyor.....	2

\*Total skoru 7 olan hastalar tamamen uyanık, oriente ve koöperate olarak kabul edildi.

(23 hasta) alacak şekilde randomize edilmiştir. Daha sonra hastalar 0,10,30,60 ve 120. dakikalarda sedasyon, kooperasyon ve orientasyon olmak üzere 3 parametrede değerlendirilmiş ve Birkenfeld ve arkadaşları tarafından öne sürülen skor sistemi uygulanmıştır (10). Total skoru 7 olan hastalar tamamen uyanık kabul edilirken, total skoru daha düşük olan hastalar halen benzodiazepin etkisi altında olarak değerlendirilmiştir (Tablo II).

23 Hastada ise benzodiazepinlerle premedikasyon yapılmaksızın endoskopi yapılmış olup, bu hastalarda endoskopi toleransı ve endoskopi süresi değerlendirilmiş ve sonuçlar Diazepam ile premedikasyon sonrası endoskopi uygulanmış olan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Endoskopi toleransı Tablo III. deki kriterlere uygun olarak iyi, orta ve kötü olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca bu hastalara gereğinde ikinci bir endoskopik girişim konusundaki fikirleri sorulmuştur.

Tablo III: Endoskopiye Toleransın Değerlendirilmesi.

Hasta rahat, öğünme yok, endoskopiye müdahale etmiyor, Endoskopi başarılı.	IYI
Hasta huzursuz, öğürtüyor, ancak endoskopiye müdahale etmiyor, Endoskopi başarılı.	ORTA
Hasta huzursuz, öğürtüyor, endoskopi çıkarmaya çalışıyor, Endoskopi başarılı/başarısız	KÖTÜ

**Tablo IV:** Birkenfeld skor sistemine göre flumazenil'in diazepamın sedatif etkisini geri çevirmedeki etkinliği.

ZAMAN (dk)	UYANIKLIK SKORU	DIAZEPAM SALIN	KUMÜLATIF	%
0	7	0	0	0
	<7	21	21	100
10	7	4(%19)	4	19
	<7	17	17	81
30	7	3(%14)	7	33
	<7	14	14	67
60	7	12(%58)	19	91
	<7	2	2	9
ZAMAN (dk)	UYANIKLIK SKORU	DIAZEPAM ± FLUMAZENİL		%
0	7	0		0
	<7	20		100
10	7	20		100
	<7	0		0
30	7	20		100
	<7	0		0
60	7	20		100
	<7	0		0

## SONUÇLAR

Birinci aşamada Diazepam ile premedikasyonu takiben endoskopi yapıldıktan sonra Flumazenil verilmiş olan 20 hastanın tamamı 10. dakikada tamamen uyanık duruma gelirken (%100) plasebo almış olan hastalardan 4'ü 10. dakikada (%17) 3'ü 30. dakikada (%14) 12'si 1. saatde (%58) ve geri kalan 2'si de 2. saatde tamamen uyanık hale gelmişlerdir. (Tablo IV).

Ayrıca diazepam ile premedikasyon yapılmaksızın endoskopi yapılan hastaların endoskopiye tolerans ve endoskopi süreleri değerlendirilip, hastalara ikinci bir endoskopik girişim hakkındaki düşünceleri sorulmuş ve sonuçlar Diazepam ile premedikasyon sonrası endoskopi yapılmış olan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır (Tablo V-VII)

**Tablo V:** Endoskopiye Tolerans.

Çalışma Grubu	Endoskopi Toleransı		
	İyi	Orta	Kötü
Premedikasyon yapılan grup			
Diazepam + Flumazenil	16(%80)	4(%20)	---
Diazepam + Salin	17(%81)	4(%19)	---
Premedikasyonsuz grup	8(%34,7)	7(%31)	---

\*Premedikasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda endoskopiye toleransın karşılaştırılması.

Diazepam + Flumazenil grubundaki hastaların 16 sında endoskopiye tolerans iyi (%80) 4 ünde ise orta olmuştur. (%20). Bu hastalarda endoskopi süresi 14±2 dakika olmuş ve hastaların tamamı yeni bir endoskopiye kabul edermisiniz sorusuna 'hiç düşünmeden evet' yanıtı vermişlerdir. Diazepam + Salin grubundaki 21 hastanın 17 sinde endoskopi toleransı iyi, 4'ünde orta iken ortalama endoskopi süresi, 15±3 dakika bulunmuştur. Bu gruptaki 21 hastanın 20 si 2. bir endoskopik girişimi hiç düşünmeden kabul edeceklerini belirtirken bir hasta bu soruya ancak hayati önemi olursa kabul ederim yanıtı vermiştir. Premedikasyonsuz olarak endoskopi uygulanmış olan 23 hastadan endoskopiye toleransı iyi olanların sayısı 8 (%34,7), orta olanların 7 (%31), kötü olanların ise 8(%34,7) olmuştur. Bu gruptaki hastaların endoskopik işlemleri ortalama 18±3 dakika sür-

**Tablo VI:** Endoskopi Süresi.

Çalışma Grubu	Hasta No	Endoskopi Süresi (dk)
Premedikasyon yapılan grup		
Diazepam + Flumazenil	20	14±2
Diazepam + Salin	21	15±3
Premedikasyonsuz grup	23	18±4

\*Premedikasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda endoskopi sürelerinin karşılaştırılması.

**Tablo VII:** İkinci bir Endoskopik Girişimi Kabul Edermisiniz Sorusuna Yanıt.

Çalışma Grubu	Hastanın Cevabı		
	Hiç Düşünmeden Evet	Hayati Önemi Olursa	Kesinlikle Hayır
Premedikasyon yapılan grup			
Diazepam + Flumazenil	20 (%100)	---	---
Diazepam + Salin	20 (%96)	1 (%4)	---
Premedikasyonsuz grup	8 (%34.7)	12 (%47.4)	3 (%17.9)

müştür. 8 hasta (%34,3) gereğinde 2. bir endoskopiye hiç düşünmeden kabul edeceğini belirtirken, 12 hasta (%47,4) ancak hayati önemi olursa kabul edeceğini, 3 hastada (%17,9) 2. bir endoskopiye kesinlikle kabul etmeyeceğini ifade etmiştir.

### TARTIŞMA

Benzodiazepinlerin nörofarmakolojik etkisinin santral sinir sistemindeki çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirmelerine bağlı olduğu düşünülmektedir (6). Benzodiazepinler gama amino butirik asitin inhibitör transmittör olduğu pre ve post sinaptik plaklarda spesifik reseptörlere bağlanırlar (7). Değişik benzodiazepinlerin sinaptik plaka olan afiniteleri bu ilaçların farmakolojik etkileri ile korelasyon gösterir.

Diazepam, gastrointestinal endoskopide en sık kullanılan Benzodiazepin türevlerinden olup, hasta toleransını olumlu yönde etkilediği iyi bilinmektedir. Bir çok kontrollü çalışma da ne psikolojik hazırlamanın, ne de çevresel faktörlerin iyileştirilmesinin (Daha iyi aydınlatılmış endoskopi odası, arka planda müzik çalınması vb.) ne de daha ince endoskop kullanılmasıyla farmakolojik sedasyonun yerini tutmadığı ve hastaların büyük çoğunluğunun farmakolojik hazırlama olmaksızın yeni bir endoskopik girişimi kabul ettiği ortaya çıkmıştır. (8,9) Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki bulgularla paraleldir. Benzodiazepinlerle premedikasyon yapılmış olan 41 hastanın tamamı hiç düşünmeden yeni bir endoskopik girişimi kabul edeceğini belirtirken, premedikasyon yapılmamış olan hastalarda bu oran sadece % 38 olmuştur ( $p<0.01$ ). Objektif değerlendirmede de hasta toleransı benzodiazepin almış olan hastalarda, premedikasyon yapılmamış olan hastalara göre anlamlı olarak daha iyidir ( $p<0.01$ ).

Endoskopi esnasında pulse oksimetri ile daimi kan gazları moniterizasyonu yapıldığında, Diazepam almış olan hastaların arterial oksijen saturasyonunun azaldığı bildirilmiştir (3). Hipoksi özellikle ciddi kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlarda ciddi aritmilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

Ancak Lavies ve arkadaşları uzamış endoskopi süresinin kardiyopulmoner komplikasyonlar açısından Benzodiazepinlerle sedasyona göre daha önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (4). Dolayısı ile Benzodiazepinlerle premedikasyon endoskopi süresinin kısalmasını sağlayarak hipoksi yönünden avantaj sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da Benzodiazepin uygulanmış olan hastaların endoskopi süreleri ortalama 4 dakika daha kısa olmuş ve herhangi bir kardiyopulmoner yan etki görülmemiştir. Ancak hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalara oranla daha genç olması, çalışmaya katılan hastalarda kardiyak ya da pulmoner hastalık öyküsü bulunmaması ve çalışma süresince hastaların kardiyak ve pulmoneryönden monitorize edilmediğini göz önüne alarak, bu konuda yorum yapmayı çalışmamın amacı dışında tuttuk.

Flumazenil 1981 yılında Hunkefer ve arkadaşları tarafından tanıtılmış Imidobenzodiazepin türevi olan bir Benzodiazepin antagonistidir. Direk sedatif etkisi yoktur. Diğer Benzodiazepinlerle aynı bağlanma yerleri için yarışır ve bunların etkisini geri döndürür. Etkisi hızlıdır ve bu ilaca bağlı majör bir yan etki bilinememektedir.

Diazepam 0.15-0.25mg/kg iv. dozlarda kullanıldığında 3 saat ve daha uzun sürebilen amneziya neden olmaktadır. Yarı ömrünün uzun olması ve aktif metabolitlere dönüşmesi nedeni ile psiko-

motor sistemdeki residüel etkileri 10 saate kadar devam edebilmektedir.

Bu durumda, özellikle bizim hastanemiz gibi günde ortalama 35 endoskopi yapılan ve uyanma odasında yeterli yatağı olmayan merkezlerde hasta sirkülasyonu açısından önemli problemler ortaya çıkmakta, ayrıca hastaların muayeneye genellikle refakatçileri ile geldikleri gözönüne alınırsa, önemli olabilecek bir iş gücü kaybı olmaktadır.

Bizim çalışmamızda Flumazenil almış olan hastaların tamamı 10. dakikada tamamen uyanmış ve taburcu edilebilir hale gelmişlerdir. Hastaların yan etki ve Diazepam etkisinde relaps açısından izlenmek üzere 2 saat süre ile müşahade altında tutulmuş, ancak böyle bir etkiye rastlanmamıştır. Bizim sonuçlarımız daha önce Birkenfeld ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlarla uyumludur (10). Suisid amaçlı Benzodiazepin intoksikasyonlarında, Flumazenil ile Benzodiazepinlere bağlı solunum depresyonunun kısa sürede düzeltilmesi Flumazenilin endoskopi esnasında Benzodiazepinlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek ciddi

komplikasyonların tedavisi konusunda güvence vermektedir.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde rutin olarak Flumazenil kullanılmasının bir dezavantajı endoskopi maliyetini artırmasıdır. Ancak iş gücü kaybı önerilerek bu dezavantaj kısmende olsa telafi edilebilir.

Sonuç olarak endoskopik premedikasyonda Diazepam ve Flumazenilin birlikte kullanımı bir yandan gerek hasta gerek endoskopist açısından premedikasyon rahatlığı sağlarken diğer yandan uyanma süresini kısaltarak endoskopi sirkülasyonunu hızlandırmakta ve iş gücü kaybını azaltmaktadır. Ayrıca Flumazenil Benzodiazepinlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlara karşı her an için endoskopi odasında güvence olarak bulundurulmalıdır.

Endoskopik premedikasyonda tek başına ideal ilaç yoktur. Ancak Benzodiazepin, Flumazenil kombinasyonu ideale en yakın seçenek gibi görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Daneshman TK: Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide study. *Gut* 1991;32,12-15.
2. Parbo B: Premedication for uppergastrointestinal endoscopy. Still a matter of debate. *Endoscopy* 1991;23,32-36
3. David A: Cardiopulmonary risks of esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 1985;88,468-472.
4. Lavies NG: Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: Influence of sedation and operator experience. *Am J Gastroenterol* 1988;83,618-622.
5. Bell GD: Recommendations for standarts of sedation and patient monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1991;32,823-827.
6. Costa E: Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;19,531-545.
7. Haefele WE: Synaptic pharmacology of barbiturates and benzodiazepines. *Agent's actions* 1977:353-359
8. Hoare AM: Uperç gastrointestinal endoscopy with or without sedation, patients opunions. *Brit Med J* 1976;2,20.
9. Thompson GD: Patients appreciate premedication for endoscopy. *Lancet* 1980;2,649.
10. Birkenfeld S. Double blind controlled trial of flumazenil in patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1989;35,519-522.