

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANİYOTOMİLERDE KAFATASI SİNİR BLOKLARININ
HEMODİNAMİ, BİS VE POSTOPERATİF AĞRI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Yusuf ÇOKAY

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Yüksel KEÇİK**

ANKARA 2011

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan, Karniyotomilerde Kafatası Sinir Bloklarının Hemodinami BIS ve Postopertif Ağrı Üzerine Etkileri başlıklı, Dr.Yusuf Çokay'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/ 12/ 2011

Prof.Dr.Handan CUHRUK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı



Prof.Dr.Yüksel KEÇİK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı



Doç.Dr.Zekeriyya ALANOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Üye



TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Handan CUHRUK'a, tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel KEÇİK'e, Prof. Dr. Dilek YÖRÜKOĞLU'na ve Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma tezimi en az benim kadar sahiplenene teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve hep yanımda olan sevgili eşim Serap Çokay'a teşekkür ederim.

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümünü seçmemde büyük pay sahibi olan kardeşim Merhume Dr. Semiha Nüvit ÇOKAY (GÜREL)'e sonsuz şükranlarımı sunar, rahmetle anarım.

Dr. Yusuf ÇOKAY

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LOKAL ANESTEZİ	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması.....	4
2.1.3. Lokal Anesteziklerin Emilimi.....	6
2.2. LEVOBUPİVAKAİN	8
2.2.1. Farmakodinamik Özellikler	9
2.2.2. Farmakokinetik Özellikler	10
2.2.3. Kardiyovasküler Etkiler	10
2.2.4. Santral Sinir Sistemi Toksisitesi	11
2.2.5. Doz ve Kullanım Şekli.....	12
2.3. İNFİLTRASYON ANESTEZİSİ	12
2.3.1. Kafatası İnfiltrasyonu.....	13
2.3.2. Sinir Bloğu (Bölgesel Blok).....	14
2.4. KAFATASI SİNİR BLOĞU	14
2.4.1. Supraorbital ve Supratrokleal Sinir Bloğu.....	14
2.4.2. Aurikulotemporal Sinir Bloğu	16
2.4.3. Posterior Aurikular Sinir Bloğu	17
2.4.4. Oksipital Sinir Bloğu	18
2.5. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BİS.....	19
2.5.1. Bispektral İndeks	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	32
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	32
4.2. ENTÜBASYON DÖNEMİ HEMODİNAMİK VE BİS PARAMETRELERİ	33
4.3. BLOK DÖNEMİ HEMODİNAMİK VE BİS DEĞERLERİ	37
4.4. ÇİVİLİ BAŞLIK DÖNEMİ HEMODİNAMİK VE BİS PARAMETRELERİ	41
4.5. CERRAHİ DÖNEM HEMODİNAMİK VE BİS DEĞERLERİ	45
4.6. PEROPERATİF OPIOİD VE BETABLOKER KULLANIMI	49
4.7. POSTOPERATİF DÖNEM	50
4.7.1. VAS	50
4.7.2. Ek Analjezi İhtiyacı	51
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	58
7. ÖZET	60
8. SUMMARY	62
9. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	:	American Society of Anesthesiologists
BİS	:	Bispektral indeks
DAB	:	Diyastolik arter basıncı
EEG	:	Elektroensefalografi
EKG	:	Elektrokardiyografi
EMG	:	Elektromiyelogram
ETCO ₂	:	End-tidal karbondioksit
FDA	:	Amerikan gıda ve ilaç komitesi
İV	:	İntravenöz
LA	:	Lokal anestezi
KH	:	Kalp hızı
KC	:	Karaciger
N ₂ O	:	Nitröz oksit
OAB	:	Ortalama arter basıncı
PCA	:	Hasta kontrollü analjezi
SAB	:	Sistolik arter basıncı
SpO ₂	:	Periferik oksijen satürasyonu
SQI	:	Sinyal kalite indeksi
SR	:	Supresyon oranı
SSS	:	Santral sinir sistemi
VAS	:	Vizüel analog skala

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Bispektral indeks değeriendirilmesi	23
Tablo 3.1.	ASA Fiziksel Skorlama Sistemi	27
Tablo 3.2.	VAS (Görsel analog skala).....	30
Tablo 4.1.	Gruplar bazında demografik özellikler.....	32
Tablo 4.2.	Entübasyon döneminde hemodinamik ve BİS değerieleri tablosu.....	33
Tablo 4.3.	Entübasyon döneminde hemodinamik ve BİS değerielerinin farklı zaman noktaları arasındaki değerişim tablosu	34
Tablo 4.4.	Blok dönemi hemodinamik ve BİS değerielerinin gruplar arası tablosu	37
Tablo 4.5.	Blok döneminde hemodinamik ve BİS değerielerinin farklı zaman noktaları arasındaki tablosu	38
Tablo 4.6.	Çivili başlık döneminin gruplar arası tablosu.....	41
Tablo 4.7.	Çivili başlık döneminde hemodinamik ve BİS değerielerinin farklı zaman noktaları arasındaki değerişim tablosu	41
Tablo 4.8.	Cerrahi dönem gruplar arası hemodinamik ve BİS Değerieleri.....	45
Tablo 4.9.	Cerrahi döneminde hemodinamik ve BİS değerielerinin farklı zaman noktaları arasındaki değerişim tablosu.....	46
Tablo 4.10.	Peroperatif dönem gruplar arası opioid ve betabloker kullanımı değerişim tablosu.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Levobupivakain'in Kimyasal Yapısı.....	9
Şekil 2.2.	BİS Vista monitor (Aspect Medikal System, USA).....	26
Şekil 2.3.	BİS Quattro Sensörleri(Aspect Medikal System, USA.....	26
Şekil 4.1.	Entübasyon dönemi SAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	35
Şekil 4.2.	Entübasyon dönemi DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	35
Şekil 4.3.	Entübasyon dönemi OAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	36
Şekil 4.4.	Entübasyon dönemi KH değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	36
Şekil 4.5.	Entübasyon dönemi BİS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	37
Şekil 4.6.	Blok dönemi SAB parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	38
Şekil 4.7.	Blok dönemi DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	39
Şekil 4.8.	Blok dönemi OAB parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	39
Şekil 4.9.	Blok dönemi KH parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	40
Şekil 4.10.	Blok dönemi BİS parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	40
Şekil 4.11.	Çivili başlık dönemi SAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	42
Şekil 4.12.	Çivili başlık dönemi DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri	43
Şekil 4.13.	Çivili başlık dönemi OAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri	43

Şekil 4.14.	Çivili başlık dönemi KH değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	44
Şekil 4.15.	Çivili başlık dönemi BİS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	44
Şekil 4.16.	Cerrahi dönem SAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	47
Şekil 4.17.	Cerrahi dönem DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	47
Şekil 4.18.	Cerrahi dönem OAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	48
Şekil 4.19.	Cerrahi dönem KH değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	48
Şekil 4.20.	Cerrahi dönem BİS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri.....	49
Şekil 4.21.	Postoperatif dönem VAS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktaları arasındaki değişimi	50
Şekil 4.22.	Postoperatif dönem ek analjezi ihtiyacının gruplar bazında farklı zaman noktaları arasındaki değişimi	51

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1.	Kafatası katları	12
Resim 2.2.	Kafatası sinirleri	13
Resim 2.3.	Supraorbital ve Supratroklear sinir	15
Resim 2.4.	Supraorbital sinir bloğu	15
Resim 2.5.	Supratroklear sinir bloğu	16
Resim 2.6.	Aurikulotemporal sinir bloğu	17
Resim 2.7.	Posterior Aurikular sinir bloğu.....	18
Resim 2.8.	Oksipital Sinirler	18
Resim 2.9.	Oksipital sinir bloğu	19
Resim 3.1.	BİS sensörü yerleştirilmesi.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beynin bir çok karmaşık fonksiyonu ve otheregölasyon mekanizması vardır. Nöroanestezistin amacı, otheregölasyonu bozmadan, yeterli beyin perfüzyon basıncını sağlamak ve cerrahiye uygun şartları hazırlamaktır (1).

Serebro vasküler anevrizmaların ve tümörlerinin anestezisinde karşılaşılan en önemli problemlerden biri, perioperatif dönemde arteriyel kan basıncının normal değerlerinin sürdürölmesi ve korunmasıdır (2).

Anestezi derinliğinin yetersiz olduğı hastalarda intratrakeal entübasyon ve cilt kesisi ile kan basıncında meydana gelen ani artışlar anevrizma rüptürüne veya intrakraniyal basınç artışına neden olabilmektedir (2).

Intrakraniyal basıncın yüksek olması serebral perfüzyon basıncını azaltır ve yine beyinde şifte neden olabilir ve bu sebeplerden dolayı duramater açılmadan önce mutlaka önlenmelidir (3).

Kranial çivilerin periostium'a yerleştirilmesinin, intrakranial basıncı artırdığı, kalp hızı ve kan basıncında ani bir yükselişe yol açtığı ve intrakranial ameliyat sırasında süregelen ve öldürücü bir stimölasyon olduğı kabul görmüştür (4). Bu hemodinamik değışiklikler, çivi bölgelerine lokal anestezik infiltrasyon ya da kafatası sinir bloğı gibi yöntemler uygulanarak, başarıyla önlenabilir (5-8).

Önceden inanılanın aksine, kraniyotomi sonrasında orta düzeyden ciddi düzeye kadar değışen şiddetlerde ağrı görölmemekte ve bu ağrı 48-72 saat süreyle devam edebilmektedir (9-12). Yapılan çalışmada nonkranial cerrahilerde kesi yerine yapılan lokal anestezik infiltrasyonunun, postoperatif analjezik etkinliğı olduğunu göstermiştir (13).

Bispektral indeks (BİS), elektroensefologram (EEG) verilerinden elde edilen bir ölçümdür (14). BİS anestetik ve hipnotik derinliğı gösterdiği için büyük bir

popülerlik kazanmıştır. Yapılmış çeşitli çalışmalarda, BIS'in, anestezi ve sedasyonun derinliğinin ölçülmesinde kullanılan diğer parametrelerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (15, 16). Kırk ile altmış arasındaki bir BIS değeri genel anestezi derinliği için uygundur (17). Ayrıca BIS anestezi altındaki hastanın cilt kesisine karşı reaksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir ve anestezi derinliğinin intraoperatif takibi ile uyanıklık olasılığını düşürür (18, 19).

Çalışmamız prospektif,randomize,çift kör ve plasebo kontrollü gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın amacı; kafatası sinir bloklarının çivili başlık uygulaması ve cerrahi işlem başlangıcında hemodinamik yanıt ile anestezi derinliğine ve postoperatif dönemde ağrı düzeyine etkilerinin plasebo kontrollü karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LOKAL ANESTEZİ

2.1.1. Tarihçesi

Lokal anestezinin tarihçesi oldukça eskidir. 1568 yılında Fransız Pare sinir kökünü sıkıştırmak suretiyle lokal anestezi bir etki sağlamıştır. 1884’de göz doktoru Carl Köller Heidelberg, bir oftalmoloji kongresinde, kokainin kornea üzerinde lokal anestezi bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu bildiri daha iyi ve yeni lokal anesteziklerin bulunmasına yol açmıştır (20, 21). Aynı yıl içinde William Halstead, John Hopkins Hastanesi’nde mandibular sinir üzerinde kokainin blok etkisini göstermiştir (22).

1892’de Alman Schieff infiltrasyon anestesisini uygulamış, 1904 yılında Einhorn prokaini bulmuştur. Fussganger ve Eisleb, 1933’de tetrakainin sentezini başarmışlardır. 1960 yılında pirilokain (citanest), 1974 yılında ise etidokain (duranest) bulunmuştur. Bupivakain ise Ekenstam ve arkadaşları tarafından 1964 yılında bulunmuştur (22).

Lokal anesteziklerin etkilerinin anlaşılabilmesi için, periferik sinir fizyolojisinin bilinmesi gerekir. Periferik sinirler, hem periferden merkezi sinir sistemine hem de ters yöne uyarıyı ileten yapılardır. Bir sinir; sinir liflerinin oluşturduğu fasikül ya da funikül adı verilen demetlerden meydana gelir. Her bir sinir lifi endonörium ile çevrilidir. Fasikül ve fasiküller arası boşluğu perinörium adı verilen bir bağ dokusu çevreler. Lokal anestezi geçişinde perinörium en dirençli engeldir ve her sinir türü için farklı kalınlığa sahiptir.

Tek bir sinir lifi, aksoplazma denilen bir matriks içine gömülü, santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma; aksolemma adı verilen bir kılıf içinde yer alır. Nörolemma, aksolemmadan myelin denilen lipid bir kılıfla ayrılmıştır. Myelin (medüller) kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir. Myelin kılıflı liflere myelinli lifler denir. Bazı sinirlerde myelin yoktur, bunlara da myelinsiz lifler denir. Lokal

anestezikler, myelin kılıfı geçemezler. Fakat nörolemma ve aksolemmaya myelinin olmadığı noktalarda penetre olurlar.

Akson, bir sinir lifinin önemli bir parçası olup her zaman mevcuttur. Myelin kılıf ve nörolemma bazen, özellikle sinir lifinin başlangıç ve bitiş yerlerinde bulunmayabilir. Akson, sinir lifi içinde, başlangıcından periferde sonlanmasına kadar hiçbir kesintiye uğramaz. Aslında akson, sinir hücresinin sitoplazmasının direk bir uzantısıdır. Myelin kılıf ise yolu boyunca düzenli aralıklarla kesintiye uğrar ve sinir lifine modüler bir görünüm verir. Bu noktalarda myelin yoktur ve Ranvier boğumları olarak bilinir. Lokal anestezikler bu noktalardan, nörolemma ve aksolemmaya penetre olurlar.

Sinir lifleri A, B, C grubu lifler olarak sınıflanır. A sınıfı lifler, myelinli somatik sinir liflerinden oluşur. Bunlarda A alfa, A beta, A gamma ve A delta olarak ayrılırlar. A lifleri içinde en kalını, A alfa lifleridir. B lifleri, myelinli pregangliyonik sinir lifleridir. C lifleri, myelinsiz sempatik postgangliyonik ve ağrıyı ileten liflerdir. A alfa ve A beta lifleri ise motor liflerdir. Aynı zamanda propriyosepsiyon ve dokunmayı da iletirler. A gamma lifleri kas içciklerinin motor efferentidir. A delta ve C lifleri ağrı ve ısı duyusunu iletirler.

Blok için gerekli olan minimum anestezik konsantrasyon, lifin çapı arttıkça yükselir. A alfa liflerini bloke etmek için gerekli konsantrasyon A gamma lifleri için gerekli olanın 2 katıdır. A lifleri sensorial uyarıyı B ve C liflerinden daha hızlı iletirler.

2.1.2. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geri dönüşümlü olarak bloke eden maddelerdir. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar (23).

Lokal anestezikler, membranda sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek içe yönelik hızlı sodyum akımını doza bağımlı bir şekilde azaltırlar. Sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyonuna engel olurlar. Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği

yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda ise iletim önce yavaşlar, sonra durur. Bundan sonraki uyarılar geçirgenlik artışına neden olamaz, dolayısıyla anestezi oluşur. Lokal anestezikler sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler (24).

Sadece sinir liflerinde (akson ve dendrit) değil, nöronun somatik liflerinin ve genel olarak bütün uyarılabilir hücrelerin (çizgili kas, myokard, düz kas vb.) depolarize edilebilme özelliğini ve oluşan depolarizasyon dalgasının yayılmasını engelleyebilirler. Kalpteki bazı hücrelerde olduğu gibi, impuls üreten uyarılabilir hücrelerde üretim (spontan deşarj) yeteneği, lokal anestezikler tarafından inhibe edilir.

Buna bağlı olarak sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hücrelerde;

- i) Aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar.
- ii) Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar.
- iii) Refrakter periyodu uzatırlar.
- iv) Uyarılma eşliğini yükseltirler.
- v) İmpuls iletim hızını düşürürler ve yeterli bir konsantrasyonda ilaç uygulanmışsa iletimi tam olarak bloke ederler.

Bir ilaç, sinir lifine ilk uygulandığında geçici bir blok meydana gelir (Wedensky bloğu). Bu dönemde zayıf uyarılar impuls oluşturamazken, güçlü olanlar blok alanından geçebilir. Aynı zamanda tek bir uyarı iletilemezken, çoğul uyarılar birleşerek geçebilir. İlacın konsantrasyonu sinir lifinde total blok yapacak düzeye eriştiğinde, frekans ve güce bağlı olmaksızın hiçbir uyarı geçememektedir. Bu durum; total blok öncesi hafif uyarıların geçemeyip, güçlü olanların iletildiği hipoaljezik safhayı açıklamaktadır.

Myelinli liflerde elektrik akımı bir Ranvier boğumundan diğerine atlar. Elektriksel alan birkaç anestezi etkisindeki boğumdan atlayabileceğinden birden fazla boğum

bloke edilmelidir. Sinirin 1 cm'lik bir kısmının (8-10 Ranvier boğumu) bloke edilmesi ile bu tür bir atlama önlenabilmektedir.

Günümüzde kullanılan lokal anestezi ajanları, ilacın aromatik ve amin grupları arasındaki ara halkanın, ester veya amid yapıda olmasına göre amid grubu veya ester grubu lokal anestezi ajanları olarak sınıflandırılmışlardır (25).

Ester grubu LA'ler plazma kolinesterazı ile hızla hidrolize olarak (plazma yarı ömürleri bu yüzden çok kısadır) suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşmektedir. Bu ürünler aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Metabolizma hızı sırasıyla klorprokain, prokain ve tetrakain şeklindedir. Atipik plazma psödokolinesterazı varlığında ester grubu ile toksisite riski artmaktadır (23).

Amid grubu LA'ler karaciğerde; aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid bağının KC mikrozomal enzimleri tarafından hidrolizi yolu ile yıkılır. Metabolizma hızı en fazla prilokainde olmak üzere sırasıyla etidokain, lidokain, mepivakain ve bupivakain şeklindedir. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir. İlk olarak, prilokain metabolizması sonucu anilin derivativesi olan o-toluidin oluşmakta ve hemoglobini okside ederek methemoglobinemiye neden olmaktadır. İkinci olarak, KC hastalarında amid grubu ile yüksek plazma düzeyleri, yani yüksek toksisite oranları görülmektedir. Amid grubu ile yapılan çalışmalar ise i.v. enjeksiyon sonrası ajanların vücuda yaygın olarak dağıldığını göstermiştir. Esas olarak karaciğerde metabolize olan amidlerin %5'i değişmeden idrar yoluyla atılmaktadır (24).

Özetle; lokal anestezi ajanlarının eliminasyonu, genel ilaç metabolizması ile aynı şekilde olup, ajanlar karaciğer veya plazmada suda erirliği fazla olan metabolitlere çevrilmekte ve idrarla atılmaktadırlar.

2.1.3. Lokal Anesteziklerin Emilimi

LA ajanlarının uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişleri çeşitli etkenlere bağlıdır.

2.1.3.1. Doz

Doz enjeksiyon yeri ve solüsyon volümüne bakmaksızın ajanın ‘peak’ kan düzeyini etkilemektedir.

2.1.3.2. Enjeksiyon yeri

Enjeksiyon yeri bölgenin damarlanmasına bağlı olarak ‘peak’ kan düzeyini etkilemektedir. LA ajanların sistemik absorpsiyonunu gösteren ‘peak’ kan düzeyi çeşitli rejyonel anestezi yöntemleri için farklı olup interkostal, kaudal, brakial pleksus, siyatik-femoral blok sırasıyla risk azalmaktadır.

2.1.3.3. Vazokonstriktör maddeler

Adrenalin gibi maddeler enjeksiyon yerinin bölgesel perfüzyonunu azaltarak LA’lerin sistemik absorpsiyonunu azaltmaktadır. Bu, özellikle lidokain, prokain ve mepivakain gibi kısa ve orta etki süreli ajanlar için geçerli olmaktadır. Ajanların nöronlarca tutulumu artmakta, kan düzeyi %33 azaldığından toksik etkiler seyrekleşmektedir. Sistemik absorpsiyonun azalması ve nöronlarca tutulumun artması sonucu blokaj süresi %50 uzamaktadır. Vazokonstriktör ajanlar bupivakain ve etidokain gibi yağda erirliği fazla ajanlar ile birlikte kullanıldığında çok etkili olamaz. Bunun nedeni, bu ajanların yağda erirliği sonucu dokuya fazlaca bağlanmaları ve güçlü vazodilatatör etkiye sahip olmalarıdır.

2.1.3.4. Fizikokimyasal özellikler

Lipofilik özelliği fazla olan etidokain ve bupivakain gibi ajanların muhtemelen enjeksiyon yerinde dokulara daha fazla bağlanması nedeniyle net sistemik emilimi lidokain veya mepivakainden daha azdır. Aynı şekilde etidokainde bupivakainden

daha az emilmektedir. Bu nedenle bupivakain maksimum %0.75, etidokain ise %1.5 konsantrasyonunda kullanılır.

2.1.3.5. Farmakolojik özellikler

Yağda çözünürlüğü fazla olan bupivakain ve etidokain gibi ajanların belirgin vazodilatatör etkilerinden dolayı vazokonstriktör kullanımı ile etki uzaması bu ajanlarda minimal olmaktadır.

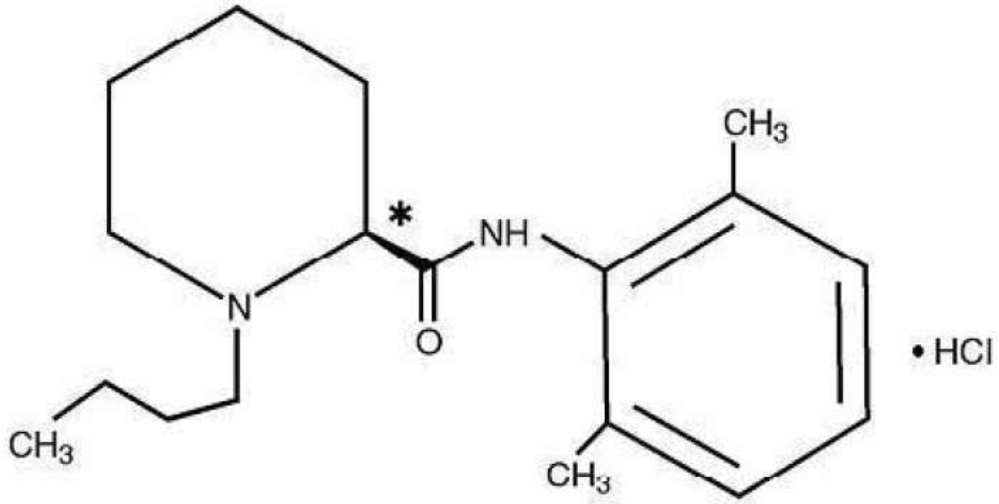
Lokal anestezikler, değişik çap ve kalınlıktaki sinir liflerini değişik zamanlarda etkiler. Genellikle küçük çaplı (dolayısıyla iletim hızı düşük) sinir lifleri daha erken dönemde ve daha düşük konsantrasyondaki ilaçla bloke edilir. Ancak bu kuralın bir istisnası vardır: Myelinli A grubu sinir liflerinin çapı, miyelinsiz C grubu sinir liflerininkinden daha büyük olduğu halde, A grubu sinir lifleri C grubu sinir liflerine göre lokal anesteziklerin etkisine daha duyarlıdırlar. Çapla ilgili bu kural özellikle A grubuna giren farklı çaplardaki lifler için geçerlidir. Klinik olarak fonksiyon kaybı şu sırayı izler; ağrı, ısı, dokunma, proprioseptif duyu ve iskelet kas tonusu. Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası ise bunun tam tersidir (26).

Son zamanlarda yapılan bazı incelemelerde, çeşitli tipteki sinir liflerinin lokal anesteziklere farklı duyarlılık göstermesinin, çaptan ziyade, kullanıma (yani frekansa) bağımlı bloke olan duyarlılık farkından ve içlerindeki tonik fizyolojik impuls trafiğinin frekansındaki farktan ileri geldiği bildirilmiştir (22).

2.2. LEVOBUPİVAKAİN

Bupivakain rasematının S (-) izomeri olan uzun etkili, amid tipinde bir lokal anesteziktir. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (şekil 2.1). Etki süresi lidokaine oranla 2-3 kat daha uzundur. Kısa etki süreli lokal anestezik ajanlara oranla daha lipofiliktir. Plazma klirensi 0.60 L/dk, eliminasyon yarılanma süresi 1.3 saat ve dağılım hacmi 67 litredir. Başta α -1 asit glikoprotein olmak üzere plazma

proteinlerine %97 oranında bağlanır. Solüsyonun pH'ı 4.0-6.5 olup, pKa'sı 8.2'dir. İnfiltrasyon ve sinir blokajı için %0.25'lik, spinal, epidural ve kaudal blok için %0.5'lik konsantrasyondaki solüsyonları kullanılır (27).



Şekil 2.1. Levobupivakain'in Kimyasal Yapısı

2.2.1. Farmakodinamik Özellikler

Bütün lokal anestezik ajanlarda olduğu gibi, levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajı ile etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır. Lokalize ve geri dönüşümlü etkisi, sodyum kanalının açılması sonucunda duyuşal, motor ve sempatik aktivite ile ilgili sinirlerde aksiyon potansiyelinin iletilmesine engel olmaktadır (28).

Levobupivakainin siniri bloke etme gücü invitro olarak bupivakaine ve R (+) enantiyomeri olan deksbupivakaine benzemektedir. Genel olarak, duyuşal ve motor bloğun başlaması ve blok süresi levobupivakain, deksbupivakain ile bupivakain için benzerdir ve tüm bu lokal anestezikler hayvan deneylerinde eş güçlüdür. Levobupivakain bupivakaine göre daha az toksiktir ve letal dozu bupivakaine göre 1.6 kat daha fazladır (28).

2.2.2. Farmakokinetik Özellikler

Lokal anestezikler uygulama yerinde etki gösterirler, sistemik mekanizmalarca alım ve dağılım etki yerine ulaşmada birer faktör değildir. Ancak bunların genel dolaşıma alınması anestezik etkinin sona ermesinde önemlidir. Levobupivakainin uygulama yerinden emilimi dokunun damarlanması tarafından belirlenir. Bu nedenle, plazma konsantrasyonları aynı zamanda uygulama yolundan etkilenmektedir.

Levobupivakain, insan plazmasında invitro olarak 0.1-1 mg/L konsantrasyonlarda yüksek oranda proteine bağlanır (> %97). Böylece nöron membranındaki proteinlere daha uzun bağlı kalarak etki süresini uzatırlar.

Levobupivakain sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle hepatik disfonksiyonun ilacın eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi vardır. Karaciğer transplant alıcılarında, interkostal nöral blokaj için bupivakain uygulamasından sonra her iki enantiyomer için beklenenden daha düşük bir klirens hızının bildirilmesi, bunu desteklemektedir.

Major metaboliti 3-hidroksi-levobupivakaindir, idrarla atılan glukronik asit ve sülfat esterleri konjugatlarına dönüşmektedir. İdrarda değişmemiş levobupivakain atılmamaktadır. Bu nedenle renal hastalığı olanlarda değişmemiş levobupivakain birikmezken, idrarla atılan metabolitler birikebilir. Radyoaktif işaretli ilacın tek bir dozunun intravenöz uygulamasından sonra 48 saat içinde radyoaktivitenin %71'i idrarda ve %24'ü feçeste bulunmuştur. Levobupivakain deksbupivakaine göre; yüksek klirens hızına, kısa eliminasyon yarı ömrüne, küçük dağılım hacmine, beyin ve miyokard dokuları için daha düşük afiniteye sahiptir (28).

2.2.3. Kardiyovasküler Etkiler

Lokal anesteziklerle kardiyovasküler toksisite potansiyeli vardır. Lokal anestezikler yalnızca sinir hücresi membranlarında değil aynı zamanda kalp gibi uyarılabilir dokularda da iyon kanallarını bloke ederler. Uzun etkili lokal anestezikler için toksisite riski daha yüksektir.

Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite; hızlı, geri dönüşümsüz ve ölümcül olabilen şiddetli kardiyak kollapsla kendini belli eder. Kardiyotoksisite en sık plazma konsantrasyonları aşırı yüksek olduğunda ya da çok hızlı arttığında ortaya çıkmakta ve anlamlı santral sinir sistemi uyarılmışlık belirtileri olmadan gelişebilmektedir. R izomeri, S izomerine oranla atriyoventriküler iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin; kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesi sonucu mitokondrilerde ATP sentezini engellemesine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur.

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur. Toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile artar. Toksisite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir. Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır (29).

Levobupivakainin izole kalplerde; şiddetli aritmileri ve özellikle ventriküler fibrilasyonu indüklemeye olasılığı, yapılmış tüm hayvan çalışmalarında bupivakaine oranla daha düşük bulunmuştur. Levobupivakaninin letal dozu bupivakainin 1.3-1.6 katı olarak tespit edilmiştir (30).

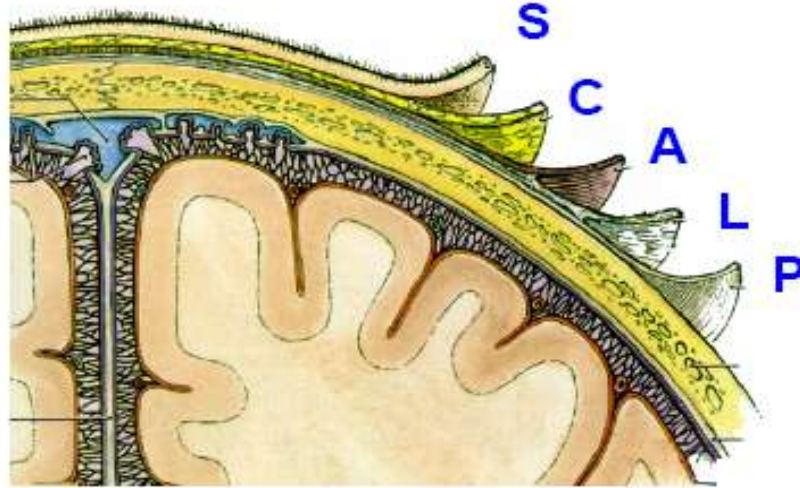
2.2.4. Santral Sinir Sistemi Toksisitesi

Lokal anesteziğin nükleus traktus solitariusu uygulanması; hipotansiyon, bradikardi ve aritmilere neden olmaktadır. Levobupivakainle santral sinir sistemi (SSS) toksisite riski, gönüllü insan çalışmalarının sonuçlarına göre bupivakainden daha azdır. SSS eksitasyon belirtileri bupivakainle daha çabuk başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Geçici hipoestezi veya parestezi formundaki minör nörolojik anormallikler levobupivakainde daha azdır. Levobupivakain ve diğer amid tipi lokal anesteziklerde; dil uyuşması, sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme ve kas

seyirmesi ile kendini belli eden SSS toksisitesi; konvülsiyon, bilinç kaybı ve solunumun durmasına kadar ilerleyebilir (22).

2.2.5. Doz ve Kullanım Şekli

Cerrahi anestezi amacı ile; epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon, oftalmik cerrahi ve ağrı tedavisinde (sürekli epidural infüzyon, kronik ağrı için tek veya çoklu bolus uygulama şeklinde) kullanılabilir. En düşük dozu 1.35 mg/kg iken, levobupivakainin tahmini ölümcül dozu 277 ± 51 mg'dır (31).



Resim 2.1. Kafatası katları

S: Deri ve ekleri (*Skin*)

C: Bağ dokusu (*Connective tissue*)

A: Aponeuroz (*Aponeurosis epicrani*)

L: Gevşek bağ dokusu (*Loose connective tissue*)

P: Periost (*Periosteum*)

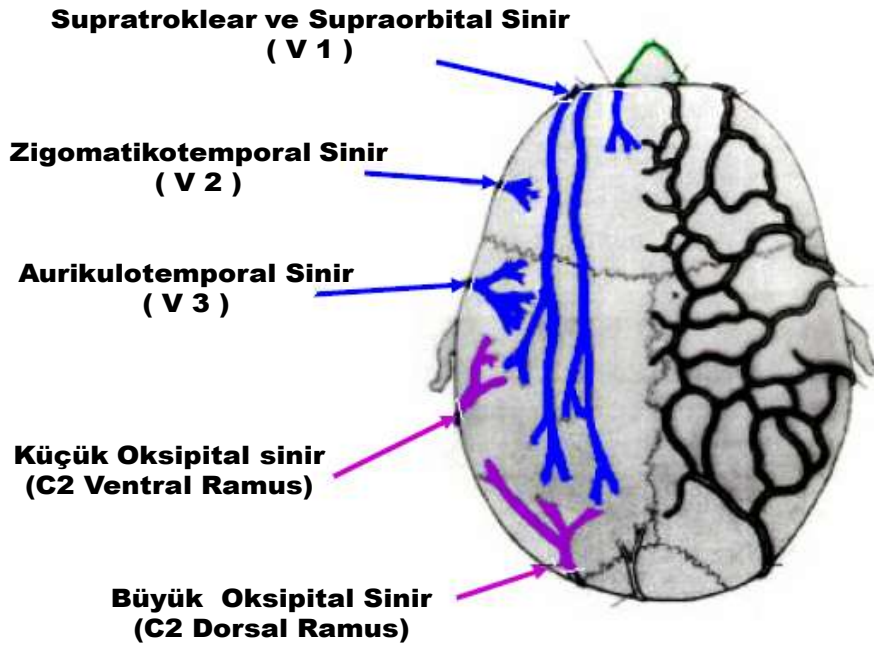
2.3. İNFİLTRASYON ANESTEZİSİ

Lokal anestetik solüsyonu, ağrı duyusunun kaldırılmak istendiği bölgedeki ve çevresindeki cilt altına infiltre edilir. İnfiltrasyona başlamadan önce infiltrasyon için kullanılacak iğnenin ciltten geçeceği yere ince bir iğne ile intradermal olarak lokal

anestezik enjekte edilir. Ayrıca cilt altına infiltrasyondan sonra, daha derin dokulara da infiltrasyon yapılabilir. Bazen infiltrasyon yapılacak yerdeki cilt altı dokusuna değil onun çevresine bir halka oluşturacak şekilde cilt altı infiltrasyon yapılır ki buna halka blok adı verilir (32).

2.3.1. Kafatası İnfiltrasyonu

Kafatası infiltrasyonu ile hedeflenen temel amaç, çivili başlığın çivilerinin yerleşeceği bölgelerde ve cerrahi kesi bölgesinde periosta kadar, lokal anestezik infiltrate etmek yoluyla ağrılı uyaran oluşmasını ve buna karşı gelişecek yanıtları ortadan kaldırmaktır.



Resim 2.2. Kafatası sinirleri

2.3.2. Sinir Bloğu (Bölgesel Blok)

Cerrahi girişim yapılacak bölgeyi innerve eden sinir gövdesinin yanına, lokal anestezi ilacı düşük volümde, yüksek konsantrasyonda uygulayarak yapılır. Böylece, ilaç uygulanan bölgede, sinir gövdesi içindeki liflerde iletim bloke edilir. Sinir bloğunda, infiltrasyondan farklı olarak, lokal anestezi enjekte edilen nokta cerrahi girişim yapılacak noktadan az veya çok, uzaktır (21).

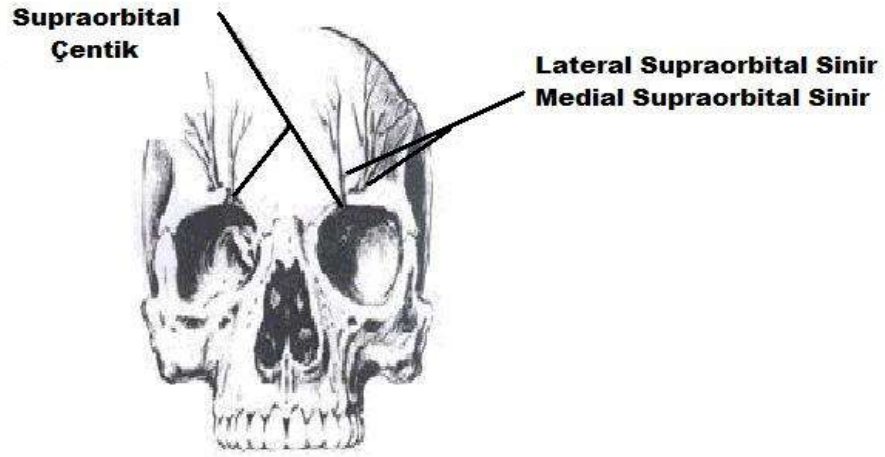
2.4. KAFATASI SİNİR BLOĞU

Amaç kafatasını innerve eden sinirlerin kafatasından çıkış noktalarında dallarına ayrılmadan önce lokal anestezi ajanlarla bloke edilmesidir. Başlıca 5 sinir bloke edilir. Bunlar; supratroklear, supraorbital, aurikulotemporal, posterior aurikular ve greater oksipital sinirlerdir.

2.4.1. Supraorbital ve Supratroklear Sinir Bloğu

2.4.1.1. Anatomi

Oftalmik sinirin en geniş dalı olan frontal sinir, orbitaya superior orbital fissüradan girer ve orbital kavitenin periosteumunun önünde seyrederek supraorbital sinir ve supratroklear sinire ayrılır. Bu dallar orbital kaviteyi anteriordan terk eder, üst göz kapağına, alına ve kafatasının ön bölümüne dallar verir (33).



Resim 2.3. Supraorbital ve Supratroklear sinir

2.4.1.2. Teknik

Supraorbital sinir bloğu: Hasta supinde nötral pozisyonda yatar. Gözün pupili ile aynı hatta olan supraorbital çentik (notch) üst göz kapağının ortasında rahatlıkla palpe edilir. Cilde dik olarak, 25 gauge iğne ile kemiğe temas etmeden önce parestezi hissedilir. Eğer kemiğe temas edilirse iğnenin yönü hafifçe değiştirilebilir. Parestezi hissedildikten sonra lokal anestezi enjekte edilir.



Resim 2.4. Supraorbital sinir bloğu

Supratroklear sinir bloğu: Hasta supinde nötral pozisyonda yatar. 25 gauge iğne burun köprüsü ile supraorbital çizginin birleştiği noktadan uygulanır. İğne yumuşak dokuya girdiğinde parestezi gelişir ve lokal anestezi enjekte edilir (12).



Resim 2.5. Supratroklear sinir bloğu

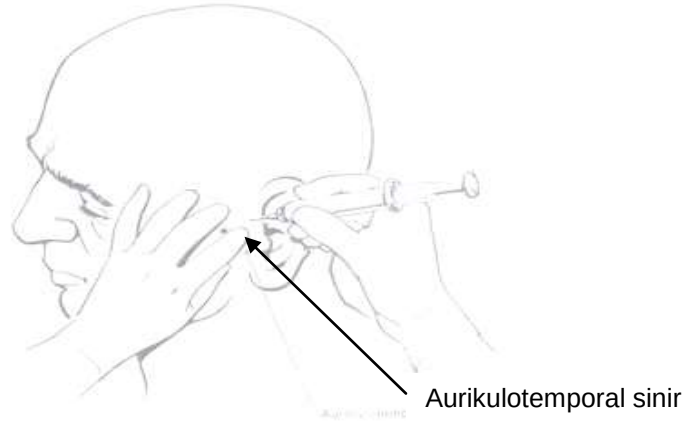
2.4.2. Aurikulotemporal Sinir Bloğu

2.4.2.1. Anatomi

Aurikulotemporal sinir mandibular sinirin posterior kökünden ayrılır, eksternal meatus ve temporomandibular eklem ya da parotis bezinden geçer. Yüzeysel temporal arter komşuluğunda, zigomatik arkta yukarı çıkar. Cildin temporal bölgesine ve kafatasının lateral bölgesine yayılır. Eksternal meatus, timpanik membran ve temporomandibular eklem küçük sinir dalları verir (12).

2.4.2.2. Teknik

25 gauge iğne ile zigoma seviyesinde kulağın ön kısmından girilir. Temporal arter palpe edilir ve zigomatik ark köküne doğru lokal anestezi infiltrate edilir. Bu blok ayrıca sinirin anterior aurikular, yüzeysel temporal ve timpanik gibi periferik dallarını da bloke eder.



Resim 2.6. Aurikulotemporal sinir bloğu

2.4.3. Posterior Aurikular Sinir Bloğu

2.4.3.1. Anatomi

Büyük aurikular sinirin, sternoklomidomastoid kas üzerinde ayrılan posterior dalıdır. Kulak kepçesinin arkasına yönelen mastoid üzerinde küçük dallarına ayrılır.

2.4.3.2. Teknik

25 gauge iğne ile tragus hizasından mastoid üzerinde girilir. Parestezi elde edilen bölgeye lokal anestetik enjekte edilir. Mastoid sellüllere girilmediği aspirasyonla kontrol edilmelidir.



Resim 2.7. Posterior Aurikular sinir bloğu

2.4.4. Oksipital Sinir Bloğu

2.4.4.1. Anatomi

Büyük oksipital sinir 2. servikal sinirin dorsal ramusundan ve 3.servikal sinirin küçük dallarından köken alır. Kafatasının medial bölümünün posterior bölümünü innerve eder. Küçük oksipital sinir 2. ve 3. servikal sinirlerin ventral primer dalından köken alır. Sternokloidomastoid kasın posterior sınırından geçerek kafatasının kranial yüzeyini innerve eder (12).



Resim 2.8. Oksipital Sinirler

2.4.4.2. Teknik

Hasta oturur pozisyonda çene göğüse değecek şekilde hafif fleksiyonda uygulanır. Boynun orta hattı ile superior nukal çizginin hizasındaki mastoid proçesin posterior sınırının ortasında genellikle oksipital arter palpe edilir. Oksipital arterin yanından insülin iğnesi oksipital kemiğe gelene kadar ilerletilir, parestezi ortaya çıkabilir. Lokal anestezi yapılır. Küçük oksipital sinir ve bazı yüzeyel dalları cilt ve periost arasında nukal çizginin altında lokal anestezi infiltrasyonu ile bloke edilir.



Resim 2.9. Oksipital sinir bloğu

2.5. ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BİS

Günümüzde genel anestezi; bilinç kaybının sağlanması, strese verilen yanıtın azaltılması, paralizi oluşturulması ve bu üç yanıtın geri dönüşünü sağlayan ilaç ya da ilaçların birlikte kullanımı ile uygulanmaktadır. Bu uygulamada amaç; hastanın operasyon odasındaki olayların farkında olmamasını, ağrısız, refleks aktiviteleri baskılanmış ve rahat bir cerrahi işlem geçirilebilmesi için immobilizasyonunu sağlamaktır (34).

Anestezinin fazla yüzeyel veya derin olmasının bazı sakıncaları vardır. Anestezinin yüzeyel oluşu ağırlı uyaranlara verilen nöro-endokrin ve refleks yanıtları yeterince önleyemediği için zararlı olabilir. Derin anestezi de, vital fonksiyonları aşırı baskılayarak, hemodinamik dengenin bozulması ile birlikte uyanma döneminin uzaması ve bunlara eşlik edebilen bir çok problemi beraberinde getirmektedir. Bu nedenle anestezik ajanların ilk kullanımından bu yana anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik güvenilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine olanak sağlayacak yöntemlerin arayışı süregelmektedir. Bu yöntemler hem anestezi uygulamasını kolaylaştıracak hem de hastanın güvenliğini arttıracaktır. Genel anestezinin derinliğinin monitorizasyonunda, hasta hareketi, otonomik cevaplar (hipertansiyon, taşikardi, midriyazis, gözyaşı, salivasyon) gibi klinik bulguların yanında, izole ön kol tekniği, EMG, EEG, evoked potansiyeller ve BİS gibi elektrofizyolojik teknikler de kullanılmaktadır (34). Anestezi derinliğinin monitorizasyonu yoluyla; bilinç kaybı, rahatsız edici (noksiyus) reflekslerin baskılanması veya nöromusküler blokaj gibi komponentlerden sadece biri ölçülebilir. BİS'in muhtemelen anestetik durumun hipnotik komponenti ile ilgili olduğu bildirilmiştir (35).

Her ne kadar, anestezi derinliğinin tespit edilmesinde EEG kullanımının çok ideal olmadığını savunan yayınlar mevcutsa da (35), 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin onayını alan BİS, EEG'yi kullanarak anestezi derinliğini tespit eden ve pratik uygulamalarda başarılı sonuçlar veren bir monitör olma özelliğini kazanmıştır (36).

2.5.1. Bispektral İndeks

1985 yılında Aspect medikal sistemleri tarafından geliştirilmiş, kompleks bir EEG parametresidir. 1985 yılında 5000'den fazla hastada intraoperatif dönemde, 1000 saatten fazla, değişik anestezik ilaçların ve tekniklerin kullanımı sırasında EEG'leri kaydedilmiş ve EEG sinyalleri saniye saniye ayrıştırılarak, hipnoz ve sedasyon için seçilen EEG özellikleri birleştirilip, istatistiksel modelleme teknikleri kullanılarak bilgisayarlar yardımı ile BİS analizleri yapılmıştır. EEG'nin bispektral analizi, SSS

üzerine anestezi etkilerinin farmakodinamik ölçümü olarak ileri sürülen bir veya daha fazla anestezi ilaç alan hastalardan alınan geniş EEG kayıtlarına dayanan sinyal işleme tekniği olarak geliştirilmiştir (Şekil 2.2.).

Bispektral analiz, sinus dalga bileşenlerinin ilişkilerini veya eşleşmelerini inceleyen, EEG'deki geleneksel amplitüd ve frekans parametreleri ile senkronizasyon düzeyini ölçen bir analiz yöntemidir. Böylece kompleks EEG dalgalarının daha iyi tanımlanmasını sağlar. Çok derin anestezi durumunda "0"dan (düz EEG) uyanık durumda "100"e kadar değişen nümerik değerleri vardır. BİS'deki 100 değeri tam uyanıklığı, 70 değeri derin sedasyonu, 40-60 arası değerler genel anestezi için hipnotik düzeyi ve 40'ın altındaki değerler de çok derin hipnotik düzeyi göstermektedir.

BİS, anesteziklerin beyin üzerine olan etkilerinin incelenmesi için geliştirilmiş, 1996'da FDA onayı alan tek ölçüm yöntemidir. BİS'i kullanarak anestezinin hipnotik komponentinin titrasyonu, hem uygulanacak anestezi dozunu azaltması, hem de hızlı derlenmeyi sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltması bakımından bugün klinik pratikte oldukça yaygın uygulama alanı bulmuştur (35).

Bispektral indeks monitörü; ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile, dijital sinyal çevirici içeren ara kablo, BİS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Algılayıcı, olguların alın ve şakak bölgelerine uygulanan 4 elektrot bölümü taşır (Şekil 2.3.). Kablo bağlantıları yapıp BİS algılayıcısı uygulandıktan sonra monitör açılır. Ameliyathanede kullanılan çeşitli cihazlar nedeniyle elektriksel gürültü fazla olduğundan, EEG sinyalinin algılanabilmesi için düşük empedanslı elektrotların kafa derisiyle çok iyi temas etmesi gerekir. Bunun için algılayıcı yerleştirildikten sonra 5-10 sn elektrot bölgelerine bası uygulanarak, monitörde 4 elektrotun da empedansının 5000 Ohm'un altında olduğunu gösteren empedans testinden geçtiği izlenmelidir. BİS monitörünün ekranında BİS'in rakamsal değerinin gösterildiği bölüm, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur.

Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BİS eğrisi ve “density spectral array” (DSA) izlenir (36).

BİS’in hipnotik etkiyi doğru ölçebilmesi için, klinik çalışmalarda gönüllülere, artan dozlarda propofol, midazolam, izofluran tek başlarına veya bunların alfentanil ya da azot protoksitle kombinasyonları şeklinde verilmiştir. Hedef etkili ilaç konsantrasyonları değişirken, BİS devamlı izlenip, her basamakta ilaç konsantrasyonları ölçülüp klinik sedasyon, hipnoz ve hafıza değerlendirilmiştir. BİS’in fonksiyonu olarak sesli uyarıya yanıt ve hatırlama, test edilen tüm ajanlar için lojistik gerileme eğrileri çizilerek gösterilmiştir (37).

Regresyon analiziyle her özellik eklenerek 0 ile 100 arasında lineer sayısal bir indeks oluşturulmuştur. Buna göre, %50 olgunun sözel uyarıya yanıt vermesini engelleyen BİS değeri 67-79’dur. BİS değeri 50’nin altında iken, olgunun uyanık olma ihtimali düşüktür. 90 civarında ise bilincin geri dönmesi beklenir. 60’in altındaki değerlerde, sözlü uyarana yanıt verme olasılığı çok azalmaktadır. BİS 60-90 arasında olduğunda, sözcük resim hatırlama kaybolur; bu da hafızadaki bozulmanın bilinç kaybından önce ortaya çıktığını gösterir (35, 37).

BİS değerlerinin esası, spontan EEG’de hipnotik durumla ilgili olarak gelişen değişiklikleri otomatik olarak analiz etmek ve bir indekse çevirmektir. Bu sayısal değere de BİS indeksi denilmektedir. Bu değerler, klinik durum ve EEG bulguları Tablo 2.1’de gösterilmiştir (38).

Tablo 2.1. Bispektral indeks değerlendirmesi

BİS indeks	Klinik durum	EEG bulgusu
90-100	Uyanık, sözel uyarıya uygun yanıt veriyor	Normal, uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt	Senkronize yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta artımı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Süprese aktivite oranında artma
<20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş.	Süpresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok	İzoelektrik

Tiyopental, propofol, midazolam veya izofluran kullanıldığında, BİS'in bilinç kaybını iyi bir şekilde monitorize ettiği gösterilmiştir. Ketamin ve N₂O ile BİS korelasyonu ise tartışmalıdır. Genetik olarak düşük voltajlı EEG'si olan veya frontal korteks hasarı olan olgularda, anormal EEG eğrisi ve dolayısı ile düşük BİS değerleri izlenir (37).

Sleigh ve ark. (39), tarafından yapılan çalışmada, BİS'in uyku derinliğini tutarlı bir şekilde yansıttığı gösterildi. BİS değerleri 20- 70 arasında iken yavaş dalga uyku, 75- 92 arasında iken ise hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku gözlenir. Bispektral indeksin performansını, çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir (40). Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması ya da baskılanmasına yol açacak kadar yaygınsa, BİS değerlerinde düşmeye neden olur. Hipotermi de BİS değerlerini düşürür (41). Ameliyathanede kullanılan ısıtıcı sistemlerin de BİS değerlerini etkilediği bildirilmiştir (42). BİS genellikle yüksek EMG aktivitesine, yani hasta hareketine bağlı olarak yükselir (37). Hastalar tam paralizde olduğunda EMG aktivitesi ortaya

çıkılmazken, kas gevşetici kullanılmayan hastalarda EMG aktivitesiyle BİS'in yükseldiği akılda tutulmalıdır (43). BİS, 15- 30 saniye önceki EEG verisinden elde edildiğinden, anlık değil, gösterdiğinden önceki durumun ifadesidir. Operasyon sırasında klinik durum farklıdır; çünkü ileride gelişebilecek yanıtlar, analjezi miktarına, değişen uyarı miktarına ve diğer olgu faktörlerine bağlıdır.

Hipnoz düzeyi ve bununla beraber BİS güçlü uyarılarla hızla değişebilir. BİS ile kullanılan ilaç dozu ve operasyon sırasında farkında olma azaltılabilir. BİS'in operasyon sırasında; bilincin geriye dönmesini belirlemesi, hipnotikleri kişisel gereksinimlere göre titre etmesi, uygun anestezinin seçiminde yardımcı olması (hipnotik, analjezik, vazodilatör ilaçlar) ve hızlı derlenme sağlama gibi faydaları gösterilmiştir (37). Çocuklarda, her yaş grubunda BİS uygulanmış ve standart uygulamaya kıyasla daha az ilaç kullanımı ve hızlı uyanma sağlanmıştır (44).

BİS değeriyle anestezi ve klinik durum her zaman birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle, eş zamanlı ilaç konsantrasyonları ölçülemeyen, İV anesteziğin olgudaki etkilerinin izlenmesinde BİS önemlidir. Olgular arasında anestetiklerin etkilerinde farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlikler mevcuttur. Anestezi uygulamalarında BİS kullanımı ile anesteziğin daha az kullanımı, erken uyanma ve hızlı derlenme sağlanır (44, 45). BİS veri tabanı belirli ilaçlarla oluşturulmuştur. Dolayısı ile yeni bir ilaç ya da yeni bir hasta grubunda uygulanacağı zaman mutlaka veri tabanına yeniden geçerlilik kazandırılmalıdır (34, 46).

Glass ve ark. (35) tarafından, kontrollü deneysel şartlarda sağlıklı gönüllülere, sık kullanılan 4 anestezi ilaç (izofluran, midazolam, propofol ve alfentanil) verilerek yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlar, BİS, hafıza fonksiyonu ve sedasyonun klinik ölçümleri ile ilaç konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin kantitatif olarak kıyaslanmasını sağlamıştır. Bu sonuçlar, hipnotik ilaç etkisinin farmakodinamik bir ölçüsü olarak BİS'in kullanılabileceğini göstermiştir. Daha önemlisi BİS, gönüllülerde izofluran, propofol, midazolam kullanılarak hafızayı zayıflatmak ve bilinç kaybı oluşturmak için gereken doz- konsantrasyon ilişkisine benzer bir doz-cevap ilişkisi göstermiştir.

Glass ve ark. (35), ölçülen etki ile monitörde tespit edilen değer arasında, kullanılan ilaçtan (izofluran, midazolam, propofol ve alfentanil) bağımsız olarak ve olgular arasında farklılık olmadan korelasyon sağlayan bir monitör ile anestezi derinliğinin ideal bir şekilde ölçülebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarının sonuçları, kişiler arası az da olsa farklılık olmasına rağmen, BİS'in verilen ilaçtan bağımsız olarak, kişinin cevap düzeyi, bilinç kaybı ve hatırlatma ile iyi korelasyon sağladığını göstermiştir. Ayrıca, BİS'in sedasyon düzeyi ile korelasyonunun, ölçülen ilaç konsantrasyonları ile sedasyon düzeyi arasındaki korelasyona eşit veya daha iyi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, alfentanil verilen gönüllülerde BİS değerlerinde düşüş elde edilememiştir. Çünkü hiç kimse bilincini kaybetmemiştir. Ajanlar arasında önemli farklar görülmediğinden, propofol, midazolam ve izofluran verilen gönüllülerden elde edilen değerler bir araya getirilerek, bilinç kaybı için BİS 50 değeri 65, BİS 95 değeri ise 51 olarak belirlenmiştir. Hatırlatmanın tamamen kaybı için tespit edilen BİS 50 değeri 86, BİS 95 değeri ise 64 olarak saptanmıştır.

BİS'in 3 önemli özelliğinin belirtilmesi gerekir. (37);

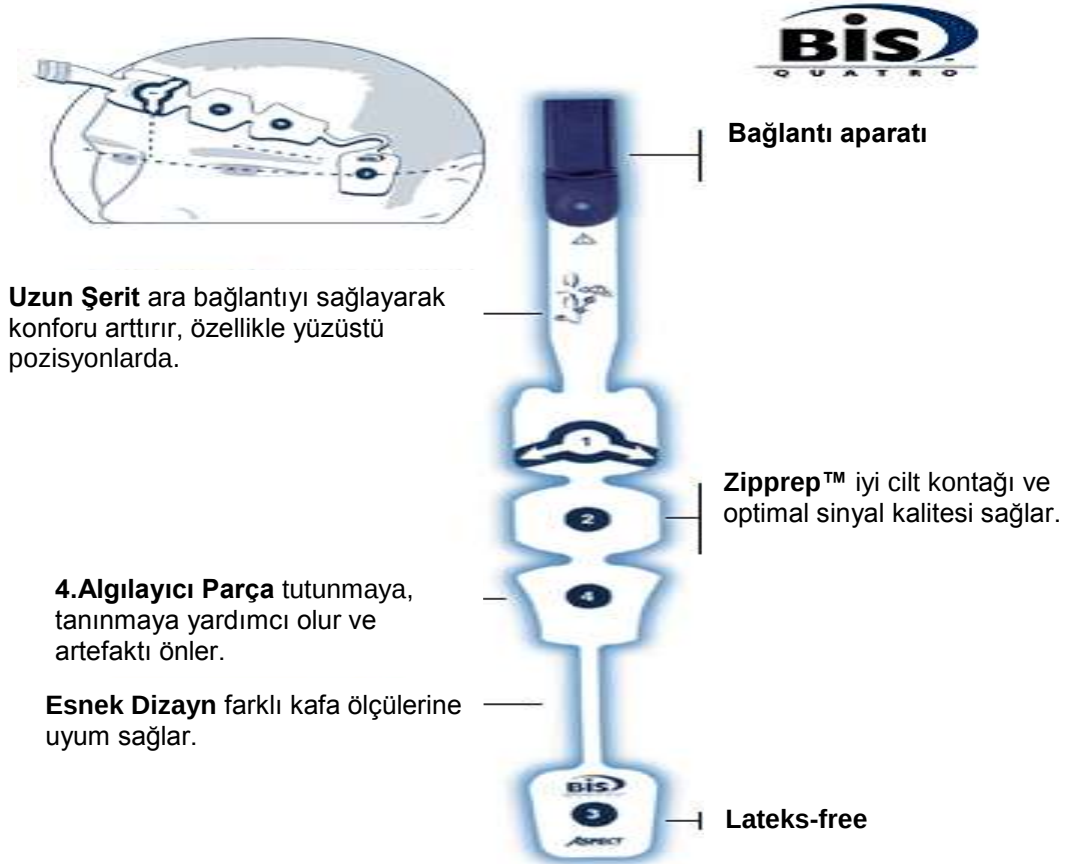
1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu komponent uyku sırasında değişmektedir.
2. BİS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BİS, beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

BİS monitörizasyonunun;

1. Uyanma riskinin azaltılması,
2. Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması.
3. Daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısalması,
4. Anestezik ilaçların daha rasyonel seçimi (hipnotikler, analjezikler, vazoaaktif ilaçlar) potansiyel faydalarıdır (37).



Şekil 2.2. BIS Vista monitor (Aspect Medikal System, USA)



Şekil 2.3. BIS Quattro Sensörleri (Aspect Medikal System, USA)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Beyin Cerrahisi Kliniği Ameliyathanesi ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Servisinde Kasım 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif supratentorial tümör cerrahisi için çivili başlık uygulanarak kraniyotomi planlanan ASA I, II, III sınıfı, 18 – 80 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Hastalar yapılacak işlem hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilip onayları alındıktan sonra, kapalı zarf yöntemi ile çalışma grubu belirlenerek işleme başlandı.

Tablo 3.1. ASA Fiziksel Skorlama Sistemi

ASA	
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
III	Bazı fonksiyon kısıtlamasına neden olan ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
IV	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatı tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan hasta
V	24 saat içinde cerrahi olsa da olmasa da ölmesi beklenen hasta
VI	Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

Çalışmada kullanılacak lokal anestezi ajana karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar, major kardiyovasküler hastalığı olanlar (kontROLSÜZ hipertansiyonu, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği) ile travma hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi protokolü tüm hastalar için standardize edildi. Hastalara premedikasyon amacıyla meperidin 25 mg intramusküler (im), atropin ½ im uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara standart D II derivasyonundan EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) için puls oksimetri, invaziv arteriyel kan basıncı ve anestezi uygulama süresince anestezi ajanların ve CO₂'in endtidal konsantrasyonları monitorize edildi. Anestezi derinliği BİS (A-2000 Aspect medical systems, USA) ile monitorize edildi. BİS monitorizasyonu öncesi alın bölgesi alkollü pamuk ile silindikten sonra usulüne uygun olarak BİS (Quatro) sensörü yerleştirildi (Resim 3.1).



Resim 3.1. BİS sensörü yerleştirilmesi

Anestezi indüksiyonu için tüm hastalarda 4 – 6 mg/kg intravenöz (iv) Na tiyopental, 1,5 mcg/kg fentanil kullanıldı, kirpik refleksi kaybolduktan sonra kas gevşemesi amacıyla 0,6 mg/kg rokuronyum bromid uygulandı. Yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirilip endtidal CO₂ hipokapnik (33-35 mmHg) düzeylerde tutulacak şekilde ventilatör ayarları yapıldı.

Anestezi idamesi %1 izofluran ve %50 O₂, %50 N₂O karışımı ile sağlandı. Operasyon süresince gerektiğinde rokuronyum bromid ek dozları yapıldı, kalp hızı ve kan basıncı %20 den fazla değiştiğinde beta bloker, opioid veya vazokonstriktör kullanıldı. Operasyon bitiminde neostigmin (0.04-0.08 mg/kg) ile kas gevşetici etki geri çevrildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların grupları kapalı zarf yöntemi ile belirlenerek hastalar randomize 2 gruba ayrıldı;

Grup 1: %0.9 SF ile kafatası bloğu (n:30)

Çivili başlık uygulanmadan en az 15 dakika önce kafatasının duyusunu alan sinirlerin %0.9 SF ile blokajı uygulandı.

Grup 2: %0.25 levobupivakain ile kafatası bloğu (n:30)

Çivili başlık uygulanmadan en az 15 dakika önce kafatasının duyusunu alan sinirlerin %0.25 levobupivakain ile blokajı uygulandı.

Standart monitorizasyonu takiben tüm hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlıkları ve anestezi indüksiyonundan önce ölçülen kalp atım hızı, kan basıncı, BIS ve periferik O₂ satürasyonu bazal değerler olarak kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrası; tüm hastalara nondominant elden allen testi yapıldıktan sonra 20 gauge branül ile radyal arter kanülasyonu yapılarak arteriyel basınç monitorizasyonu yapıldı.

Grup 1'deki hastalarda kafatasının duyusal innervasyonunu sağlayan sinirler tek tek kafatasından çıkış yerlerinde %0,9 SF kullanılarak bloke edildi. (Supratroklear 1 ml, supraorbital 1 ml, aurikulotemporal 3 ml, posterior aurikular 2 ml ve oksipital 3 ml) Minimum 15 dk bekleme süresinin ardından çivili başlığın yerleştirilmesine müsaade edildi.

Grup 2'deki hastalarda kafatasının duyusal innervasyonunu sağlayan sinirler tek tek kafatasından çıkış yerlerinde %0,25 levobupivakain kullanılarak bloke edildi. (Supratroklear 1 ml, supraorbital 1 ml, aurikulotemporal 3 ml, posterior aurikular 2 ml ve oksipital 3 ml) Minimum 15 dk bekleme süresinin ardından çivili başlığın yerleştirilmesine müsaade edildi.

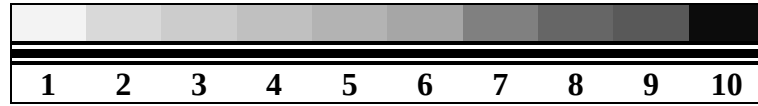
Herhangibir nedenle çivili başlığın yerinin değiştirilmesi gereken olgular sonuçlarımızda değişikliğe yol açmaması için çalışma dışı bırakıldı.

Tüm gruplarda işlem bitiminden çivili başlık uygulamasına kadar, çivili başlık uygulamasından sonrada 10 dk süre ile hemodinamik parametreler ve BIS değerleri

1'er dakika aralıklarla kaydedildi. Cerrahi başladıktan sonra 30 dakika süre ile hemodinamik parametreler ve BIS değerleri 1'er dakika aralıklarla kaydedildi. Operasyon süresi ve gerekmiş ise peroperatif opioid kullanımı not edildi.

Tüm hastalar operasyon sonrası 1,6,12. ve 24. saatlerde ağrı skorlamalarından görsel analog skala (VAS) kullanılarak sorgulandı. Analjezik olarak Hastaların VAS değerleri 4'den büyük olduğunda metamizol Na intravenöz olarak kullanıldı ve hastaların ihtiyaç duydukları miktar ile saat dilimi kaydedildi.

Tablo 3.2. VAS (Görsel analog skala)



Ağrı yok=0 Dayanılmaz ağrı=10

İstatistik Yöntemi

Tekrarlı ölçümlerin zamana bağlı olduğu durumda elde edilen veriler, literatürde yaygın olarak 'uzunlamasına veriler' olarak da adlandırılır. Bu durumda, 'uzunlamasına veriler', 'tekrarlı ölçümler' in özel bir hali olarak değerlendirilebilir. Uzunlamasına verilerin kullanıldığı çalışmalarda, zamana bağlı ölçümlerin yanı sıra bağımsız grup faktörü de olabilir. Bağımsız grup faktörlerinin ve zamana bağlı ölçümlerin kendi içinde alt bölümlere ayrılması ile çalışma tasarımları ile kullanılacak analiz yöntemleri değişir.

Grup faktörünün de bulunduğu uzunlamasına verilerin analizinde temel amaç, incelenen değişkenin denemeler arasındaki farklılığının (grup faktörü), zaman içerisindeki değişiminin (zaman faktörü) ve zaman içerisindeki değişiminin gruplara benzer olup olmadığının (grup*zaman etkileşimi) incelemesidir.

Bu anlamda normal dağılım göstermeyen bu verilerin istatistiksel olarak analizinde parametrik olmayan **F1_LD_F1** tasarımı kullanılmış sonuçlar iki temel grup, zaman noktaları ve grupların zaman noktalarındaki seyirlerinin incelendiği etkileşimler

bakımından analize tabi tutulmuş sonuçlar ortanca (min.-maks.) şeklinde özetlenmiştir. Uzunlamasına verilerin analizinde parametrik yöntemler oldukça yaygın olarak kullanılsa da bu yöntemlerin kullanımı, belirli varsayımların sağlanmasına bağlıdır. Son yıllarda bu nedenle parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı verilerde birden çok faktörün etkisini incelemek üzere parametrik olmayan yöntemler geliştirilmiştir (67).

4. BULGULAR

Çalışmaya lokal anestezi kafatası sinir bloğuna 30 hasta,plasebo kafatası sinir bloğuna 30 hasta dahil edilmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların demografik verileri aşağıdaki tabloda görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarında yaş ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Gruplar bazında Demografik Özellikler

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	p
Yaş (yıl)	53.50 (20-68)	47.50(18-74)	0.370
VKİ (kg/cm ²)	27.20 (21.6-39.0)	26.20 (17.5-37.1)	0.190
ASA I	20/30	16/30	0.547
ASA II	9/30	12/30	
ASA III	1/30	2/30	
Cinsiyet (E)	14/30	17/30	0.438
Cinsiyet (K)	16/30	13/30	
HT (Var)	6/30	24/30	0.542
HT (Yok)	8/30	22/30	

Kg; kilogram, cm; santimetre, ht; hipertansiyon VKİ;vücut kitle indeksi Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi

Hastaların yaş,vücut kitle indeksi, ASA skorlaması, cinsiyet ve hipertansiyon varlığı incelenmiş ve gruplara göre dağılımları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.2. ENTÜBASYON DÖNEMİ HEMODİNAMİK VE BİS PARAMETRELERİ

Entübasyon dönemi Hemodinamik parametreler ve BİS değerleri zamana bağlı tekrarlı ölçümler içermektedir yani aynı hastaya ait birden fazla zaman noktasında elde edilen verilerden oluşmaktadır. Sistolik arter basıncı (SAB), Diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp hızı (KH) parametreleri ve BİS değerleri gibi parametreler öncelikle gruplar arasındaki farklılıklar bakımından incelenmiştir.

Tablo 4.2. Entübasyon döneminde hemodinamik ve BİS değerleri tablosu

Hemodinamik Parametreler	Grup 1(n:30)	Grup 2(n:30)	
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
SAB(mm/Hg)	137(87-178)	141(97-221)	0,263
DAB(mm/Hg)	73(46-105)	76(44-120)	0,412
OAB(mm/Hg)	94(66-136)	97(66-151)	0,296
KH(atım/dakika)	88(54-134)	94(60-127)	0,447
BİS Değerleri	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
BİS	55(22-78)	55(25-80)	0,856

Min;minumum,Maks;maksimum SAB;sistolik arter basıncı DAB;diyastolik arter basıncı OAB;ortalama arter basıncı KH;kalp hızı Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi

Entübasyon döneminde hemodinamik parametreleri ve BİS değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

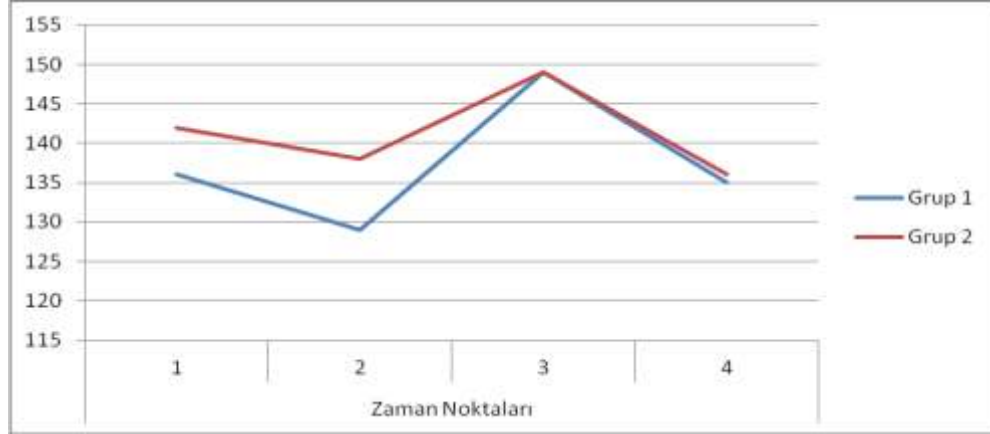
Tablo 4.3. Entübasyon döneminde Hemodinamik ve BİS değerlerinin farklı zaman noktaları arasındaki değişim tablosu

	Entübasyon Dönemi Zaman Noktaları					
	T1	T2	T3	T4		
Hemodinamik Parametreler	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p	
SAB(mm/Hg)	139(107-191)	133(87-200)	149(98-178)	137(97-203)	0,009	
DAB(mm/Hg)	70(44-102)	72(46-110)	82(45-120)	74(51-109)	<0,001	
OAB(mm/Hg)	93(66-128)	94(66-145)	103(66-151)	95(71-129)	<0,001	
KH	83(57-125)	91(54-131)	95(64-134)	90(63-122)	<0,001	
BİS Değerleri	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
	B1	B2	B3	B4	B5	
BİS	44(25-78)	47(28-75)	57(22-76)	62(23-80)	62(31-80)	<0,001

T1; Bazal T2; induksiyon sonu T3; entübasyon sonu T4; 5.dakika B1; induksiyon 1.dk B2; induksiyon 2.dk B3; induksiyon 3. dk B4; induksiyon 4. dk B5; induksiyon 5. dk

Entübasyon döneminde Hemodinamik parametreler ve BİS değerlerinin farklı zaman noktaları arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

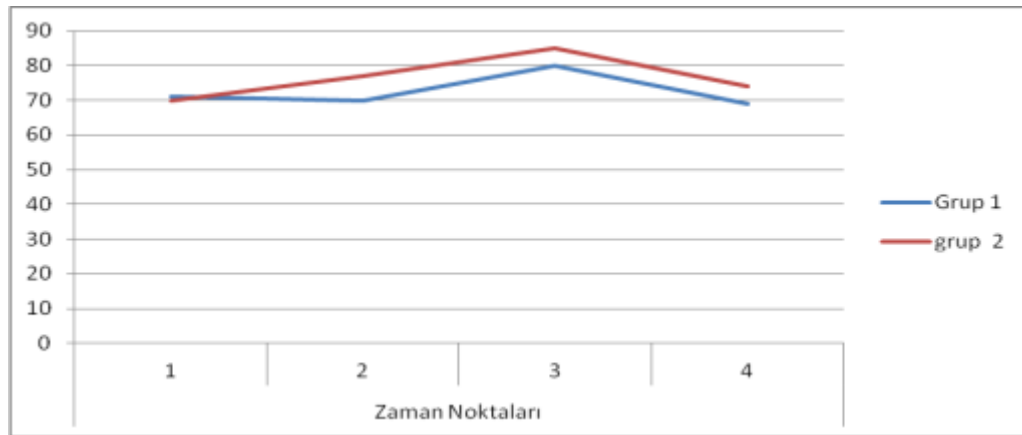
Grup zaman etkileşiminin incelenmesi ile açıklanmak istenen grupların söz konusu zaman noktalarındaki seyirlerinin farklı olup olmadığının belirlenmesidir. Özetle, Grup 1 ve Grup 2'nin farklı zaman noktalarında ölçülen değerleri birbirleriyle paralel bulunmuştur.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi. 1; bazal 2; indüksiyon 3; entübasyon 4; 5.dk

Şekil 4.1. Entübasyon dönemi SAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

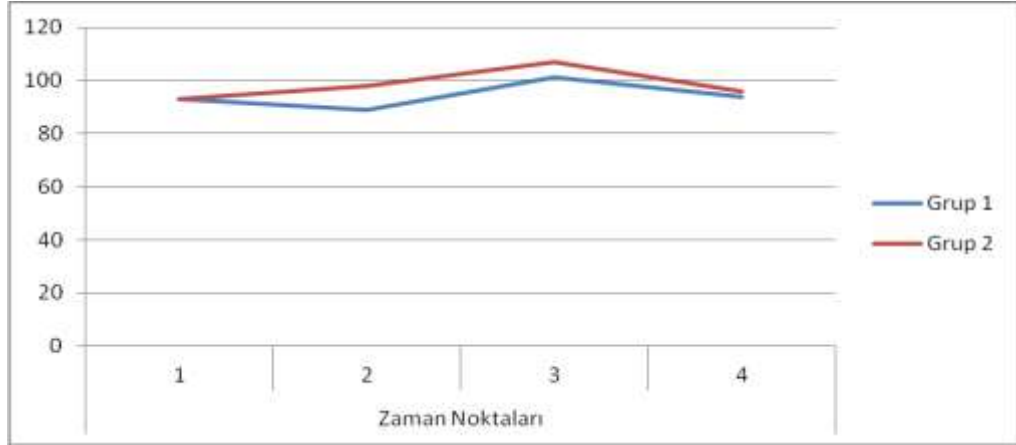
Entübasyon dönemi SAB değerleri incelendiğinde, her iki grubunda değerleri paralellik göstermektedir. Grup 1’de ilk iki zaman noktası arasındaki değişim incelendiğinde Grup 2’ye göre daha fazla bir düşüş gözlenmiştir ancak her iki grubun 3. zaman noktasında ölçülen değerleri birbirlerine çok yakın bulunmuştur. Yine her iki grup da ilk iki zaman noktasında alınan ölçümlerde düşüş gösterirken 3. zaman noktasındaki ölçümlerinin yükselmekte olduğu gözlenmiştir ki bu nokta entübasyonun gerçekleştiği noktadır.



Grup 1; Plasebo Grup 2; lokal anestezi 1; bazal 2; indüksiyon 3; entübasyon 4; 5.dk

Şekil 4.2. Entübasyon dönemi DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

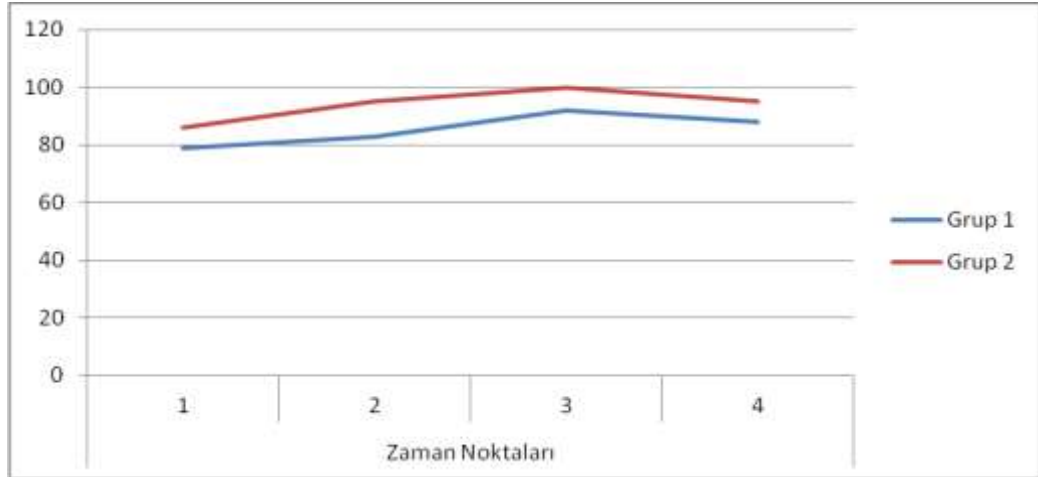
Entübasyon dönemi DAB parametreleri incelendiğinde her iki grubun zaman noktaları boyunca izledikleri yol birbirleri ile paralellik göstermektedir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi 1; bazal 2; indüksiyon 3; entübasyon 4; 5.dk

Şekil 4.3. Entübasyon dönemi OAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

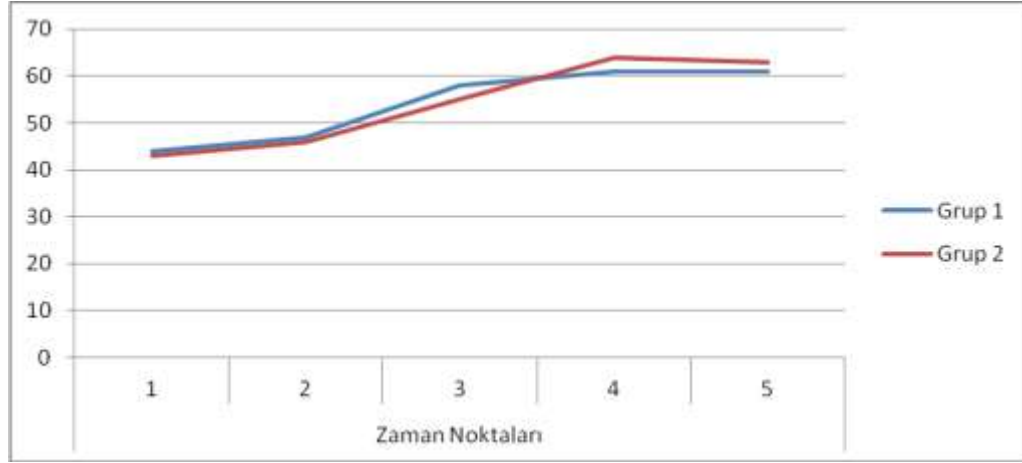
Entübasyon dönemi OAB parametreleri incelendiğinde her iki grubun zaman noktaları boyunca izledikleri yol birbirine paralel bulunmuştur.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi 1; bazal 2; indüksiyon 3; entübasyon 4; 5.dk

Şekil 4.4. Entübasyon dönemi KH değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Entübasyon dönemi KH parametreleri incelendiğinde her iki grubun zaman noktaları boyunca izledikleri yol birbirine paralel bulunmuştur.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi BIS zaman noktaları; indüksiyon 1., 2., 3., 4., 5., Dk.

Şekil 4.5. Entübasyon dönemi BIS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Entübasyon dönemi BIS parametreleri incelendiğinde her iki grubun zaman noktaları boyunca izledikleri yol birbirine paralel bulunmuştur.

Entübasyonu takiben her iki grupta BIS değerleri yükselmiş derin anestezi değeri sayılan 40-60 değerinin üst değerlerine ulaşmıştır.

4.3. BLOK DÖNEMİ HEMODİNAMİK VE BIS DEĞERLERİ

Tablo 4.4. Blok dönemi hemodinamik ve BIS değerlerinin gruplar arası tablosu

Hemodinamik Parametreler	Grup 1	Grup 2	p
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	
SAB(mm/Hg)	119 (67-174)	121 (76-190)	0.590
DAB(mm/Hg)	84 (47-121)	84 (149-129)	0.819
OAB(mm/Hg)	65 (36-102)	65 (34-101)	0.849
KH	81 (54-129)	86 (52-113)	0.120
BIS Değerleri			
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
BIS	55 (27-76)	49 (30-74)	0.288

Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi

Blok dönemi hemodinamik ve BIS parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

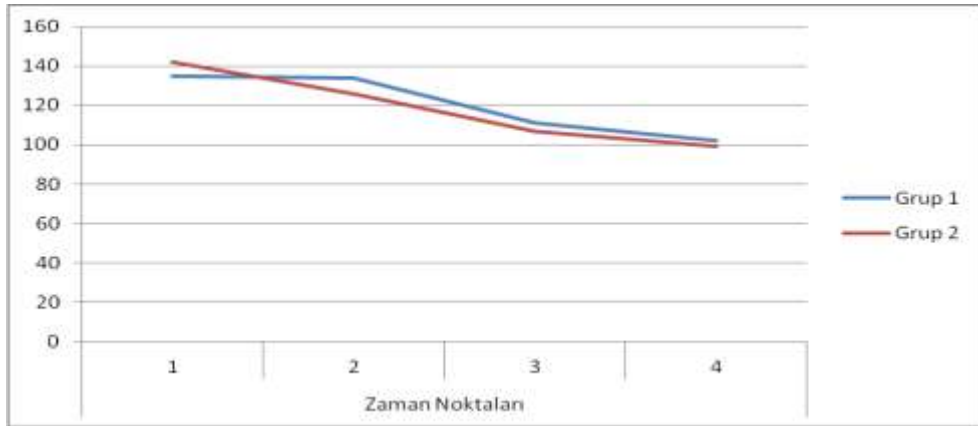
Tablo 4.5. Blok döneminde hemodinamik ve BİS değerlerinin farklı zaman noktaları arasındaki tablosu

	Blok Dönemi Zaman Noktaları						
	T 1	T 2	T 3	T 4			
Hemodinamik Parametreler	Ortanca (Min.-Maks.)					p	
SAB(mm/Hg)	139 (107-91)	133 (87-200)	149 (98-178)	137 (97-103)		<0.001	
DAB(mm/Hg)	70 (44-102)	72 (46-110)	82 (45-120)	74 (51-109)		<0.001	
OAB(mm/Hg)	93 (66-128)	94 (66-145)	103 (66-151)	95 (71-129)		<0.001	
KH	83 (57-125)	91 (54-131)	95 (66-134)	90 (63-122)		<0.001	
BİS Değerleri	Ortanca (Min.- Maks.)						
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
BİS	57 (27-74)	55 (29-75)	52 (30-70)	50 (30-70)	49 (28-66)	50 (29-66)	50 (30-69)
							<0.001

T1; bazal T2; blok sonrası 1.dk T3; blok sonrası 5. dk T4; blok sonrası 10. dk

BİS değerleri zaman noktaları; blok sonrası 1.,2.,3.,4.,5.,10.,15., dakikalar

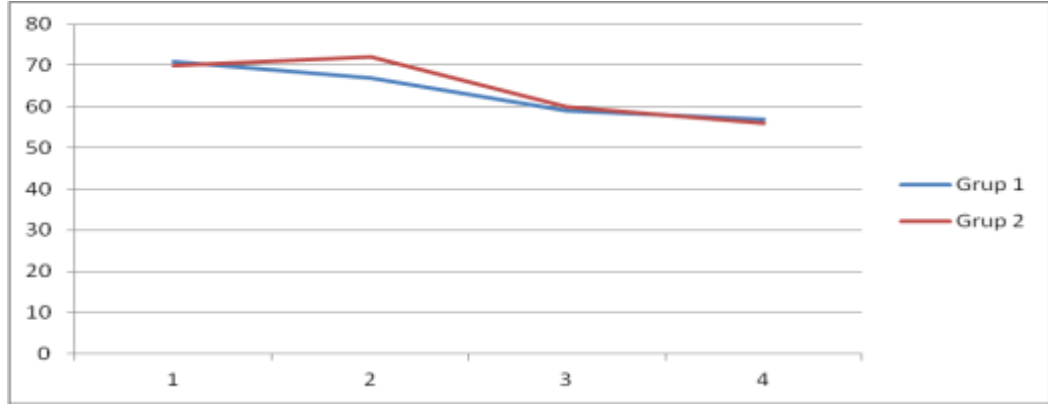
Blok döneminde hemodinamik ve BİS parametreleri farklı zaman noktaları arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi T1; bazal T2; blok sonrası 1.dk T3; blok sonrası 5. dk T4; blok sonrası 10. dk

Şekil 4.6. Blok dönemi SAB parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

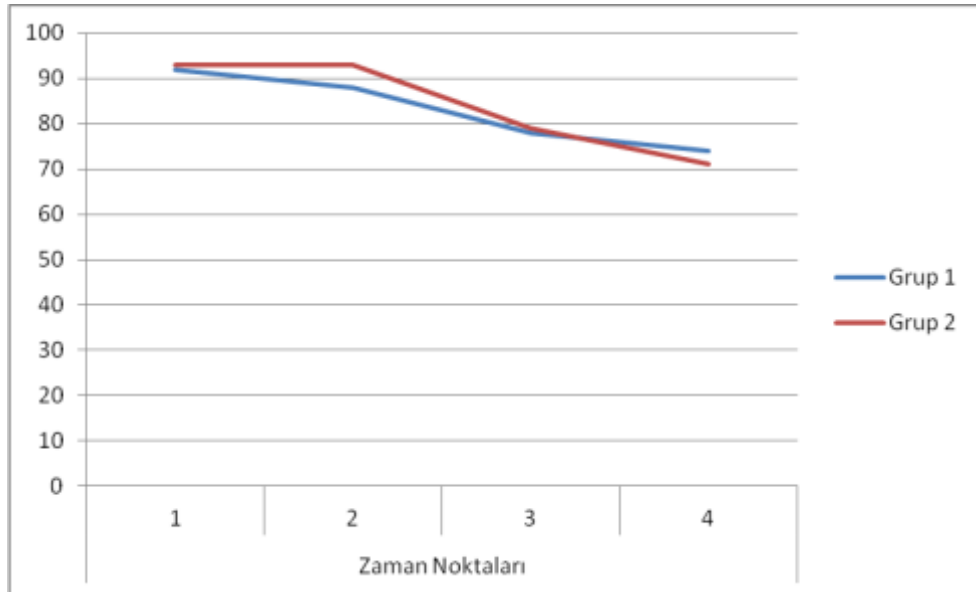
Blok döneminde SAB parametreleri Grup 1' de yatay seyredip 3. ve 4. dönemlerde düşme göstermiştir. Grup 2' de bloktan sonra ise sürekli düşme eğilimi göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili T1; bazal T2; blok sonrası 1.dk T3; blok sonrası 5. dk T4; blok sonrası 10. dk

Şekil 4.7. Blok dönemi DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

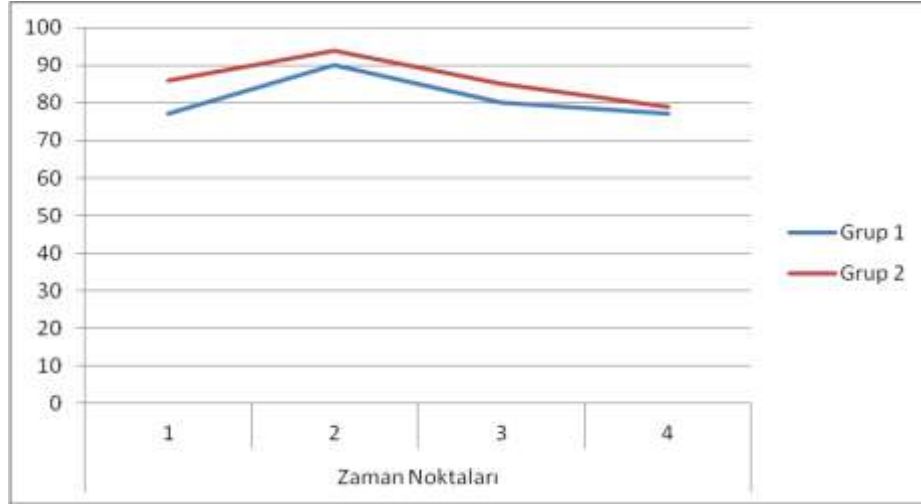
Blok döneminde DAB parametreleri grup 1’de blok’dan sonraki dönemde düşme eğilimi göstermiş daha sonra stabil seyretmiştir. Grup 2’de ise bloktan sonra önce bir yükselme göstermiş daha sonra düşüş göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili T1; bazal T2; blok sonrası 1.dk T3; blok sonrası 5. dk T4; blok sonrası 10. dk

Şekil 4.8. Blok dönemi OAB parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

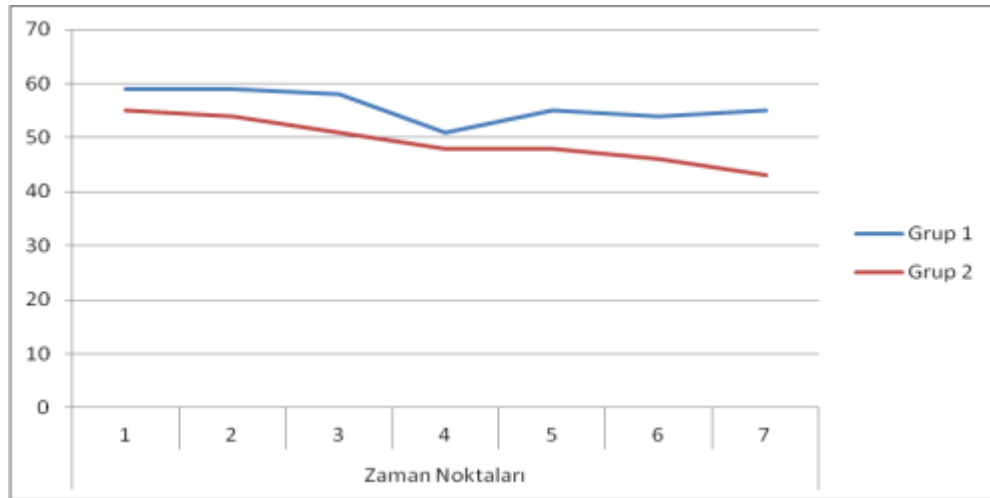
OAB parametreleri her iki grupta da blok sonrası dönemde düşme eğilimi göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili T1; bazal T2; blok sonrası 1.dk T3; blok sonrası 5. dk T4; blok sonrası 10. dk

Şekil 4.9. Blok dönemi KH parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Kalp hızı parametresi blok sonrası her iki grupta yükselme göstermesine rağmen sonraki zaman dilimlerinde düşüş göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili BIS zaman noktaları; 1.,2.,3.,4.,5.,10.15., dakikalar

Şekil 4.10. Blok dönemi BIS parametrelerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Blok döneminde BIS parametreleri her iki grupta da 40-60 değerleri arasında seyretmiştir. Grup 2’de anestezi derinliği Grup 1’e göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

4.4. ÇİVİLİ BAŞLIK DÖNEMİ HEMODİNAMİK VE BİS PARAMETRELERİ

Tablo 4.6. Çivili başlık döneminin gruplar arası tablosu

Hemodinamik Parametreler	Grup 1	Grup 2	
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
SAB(mm/Hg)	122 (70-191)	113 (72-190)	0.126
DAB(mm/Hg)	70 (42-113)	63 (20-126)	0.111
OAB(mm/Hg)	89 (11-134)	81 (41-138)	0.121
KH	85 (57-125)	85 (52-128)	0.215
BİS Değerleri			
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
BİS	52 (29-79)	46 (27-74)	0.021*

Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili

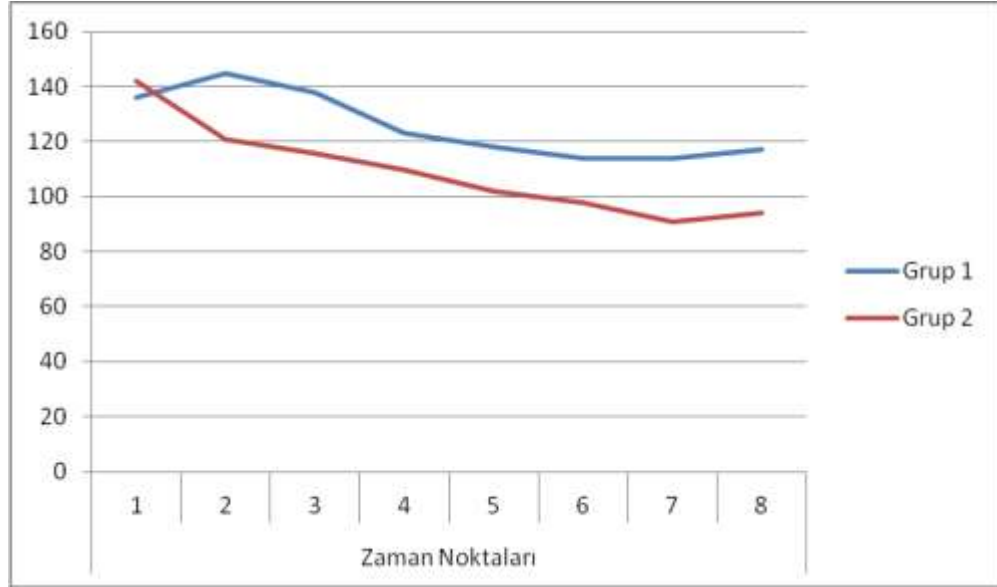
Çivili başlık döneminde gruplar arası hemodinamik parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). BİS parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.021$).

Tablo 4.7. Çivili başlık döneminde hemodinamik ve BİS değerlerinin farklı zaman noktaları arasındaki değişim tablosu

Zamanlar	SAB(mm/Hg) Ort.(Min-Maks)	DAB(mm/Hg) Ort.(Min-Maks)	OAB(mm/Hg) Ort.(Min-Maks)	KH Ort.(Min-Maks)	BİS (Ort.(Min-Maks))
T 1	139(107-191)	70(44-102)	93(66-128)	83(57-125)	56(30-79)
T 2	134(84-182)	78(36-110)	96(57-134)	96(63-125)	50(28-79)
T 3	124(77-182)	75(20-113)	94(53-138)	90(62-123)	48(29-73)
T 4	116(70-176)	69(43-103)	87(53-126)	86(59-117)	48(30-74)
T 5	112(72-163)	65(42-99)	80(52-124)	84(57-114)	48(30-72)
T 6	108(77-162)	62(42-93)	80(11-118)	82(57-128)	45(27-74)
T 7	110(75-166)	60(42-93)	78(41-117)	80(53-120)	<0,001
T 8	108(72-155)	63(40-126)	80(52-138)	82(52-120)	
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Hemodinamik parametrelerin zaman noktaları bazal değer, çivili başlığın yerleştirilmesinden sonraki 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., dakikalar (T1,T2,T3,T4,T5,T6,T7,T8). BİS parametreleri zaman noktaları çivili başlığın yerleştirilmesinden sonraki 1., 2., 3., 4., 5., 10., dakikalar.

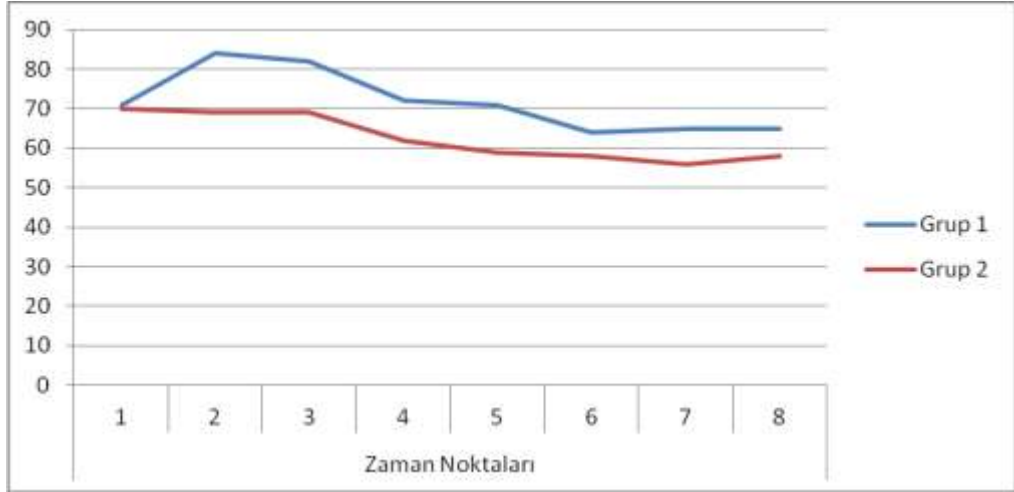
Çivili başlık döneminde hemodinamik ve BİS parametreleri zaman noktaları arasındaki değişim anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili. Bazal,1., 2., 3., 4., 5., 10., 15.,dakikalar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Şekil 4.11. Çivili başlık dönemi SAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

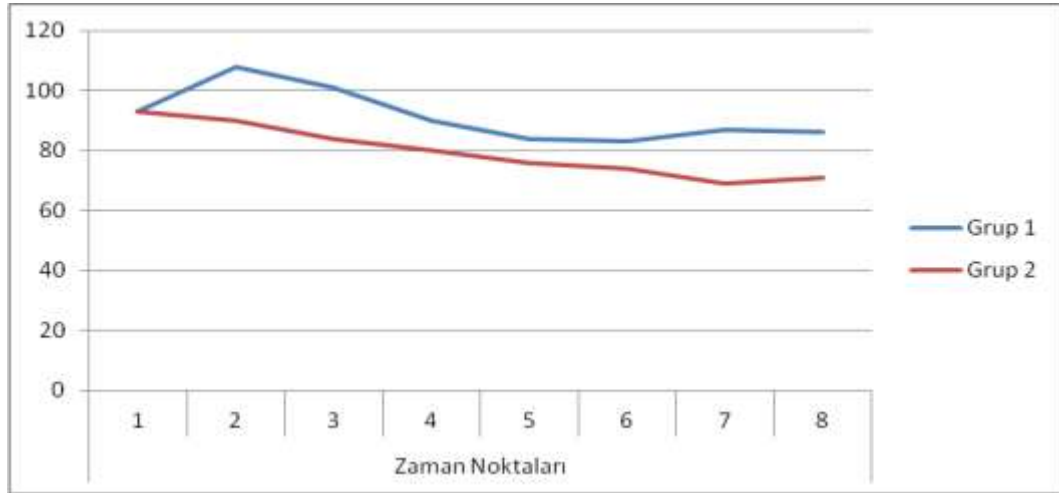
SAB değişkeni bakımından iki grup için zaman noktalarına ait ölçümler incelenmiş ve yukarıdaki grafikte özetlenmiştir. Buna göre, Grup 1’de ikinci zaman noktasında küçük bir yükselme hissedilmiş ki bu çivili başlığın yerleştirilmesinin hemen ardından oluşmuştur. Grup 2’de ise ikinci zaman noktasında bir yükselme gözlenmemiş bazal gözlem noktasından son ölçümün alındığı zaman noktasına kadar sürekli bir düşüş trendi gözlenmiştir. Grup 2 içinde durum 2. zaman noktasındaki küçük yükselme eğiliminden sonra benzer şekilde gözlenmiştir. Sonuç olarak her iki grubun zaman trendleri incelendiğinde bazelden son ölçümün alındığı noktaya dek anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi. Bazal, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., dakikalar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Şekil 4.12. Çivili başlık dönemi DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

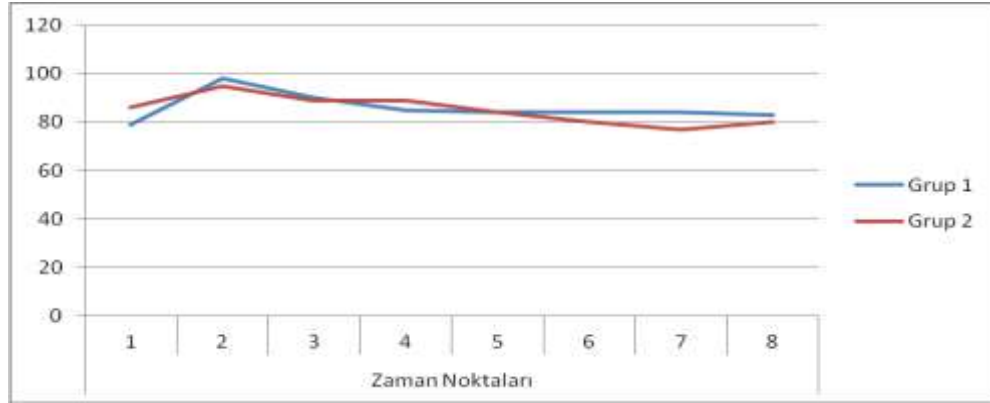
Grup 1’de çivili başlık yerleştirilmesinden sonra hafif bir yükseliş, sonraki zaman dilimlerinde düşme eğilimi göstermiştir. Grup 2’de ise çivili başlık yerleştirildikten sonra yatay bir seyir çizip düşme eğilimi gösteriyor. Her iki grupta farklı zaman noktaları arasında birbirine benzerlik göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi. Bazal, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., dakikalar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Şekil 4.13. Çivili başlık dönemi OAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

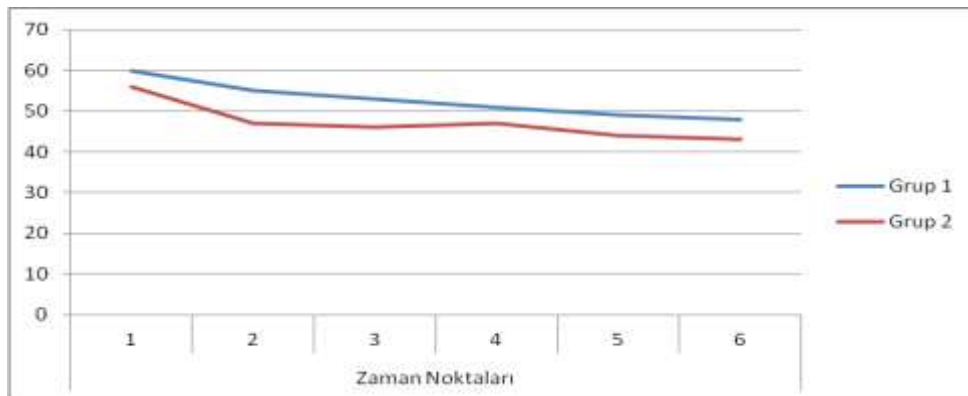
OAB serebral perfüzyon basıncının iyi bir göstergesidir. Grup 1’de çivili başlık yerleştirilmesinden sonraki dönemde yükselme göstermesine rağmen daha sonraki zaman dilimlerinde düşüş olmuştur. Grup 2’de ise çivili başlık yerleştirildikten sonraki zaman dilimlerinde düşüş olmuştur. Gruplar farklı zaman dilimlerinde birbirine benzerlik göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi. Bazal, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15. dakikalar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Şekil 4.14. Çivili başlık dönemi KH değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

KH parametrelerinde Grup 1 ve Grup 2’de çivili başlık yerleştirildikten sonraki dönemde hafif bir yükselmeden sonra düşüş gözlenmiştir ve benzer şekilde hareket etmiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi. 1., 2., 3., 4., 5., 10., dakikalar (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Şekil 4.15. Çivili başlık dönemi BIS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

BİS parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada her iki grup derin anestezi olarak kabul edilen 40-60 değerlerinin arasında seyretmiştir. Lokal anestezili grup derin anestezinin taban değeri olan 40 değerine daha yakın seyretmiştir.

4.5. CERRAHİ DÖNEM HEMODİNAMİK VE BİS DEĞERLERİ

Tablo 4.8. Cerrahi dönem gruplar arası hemodinamik ve BİS değerleri

Hemodinamik Parametreler	Grup 1	Grup 2	
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	p
SAB(mm/Hg)	134 (70-201)	117 (74-134)	<0,001*
DAB(mm/Hg)	76 (42-126)	69 (36-117)	0,009*
OAB(mm/Hg)	99 (49-149)	88 (53-151)	0,004*
KH	86 (56-125)	81 (54-112)	0,136
BİS Değerleri	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortanca (Min.-Maks.)	P
BİS	48 (27-73)	44 (20-77)	0.251

Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili

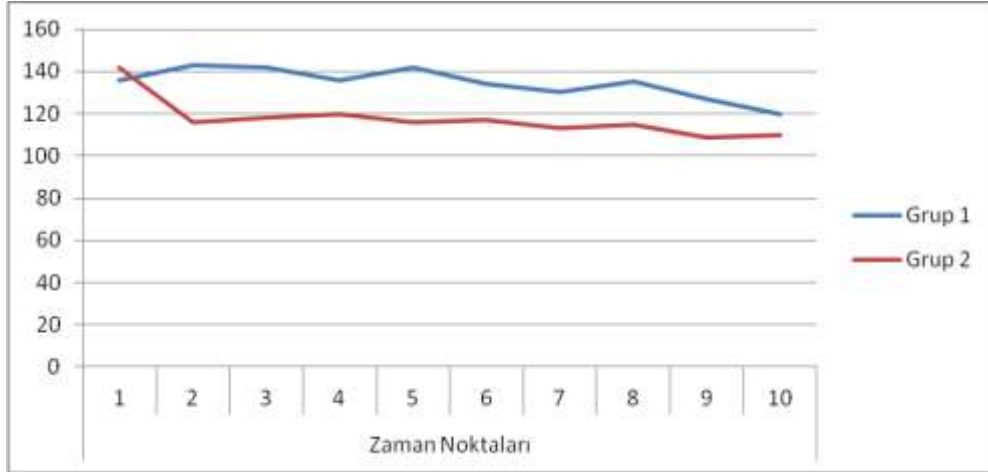
Cerrahi dönemin hemodinamik parametrelerinden SAB, DAB, OAB değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. KH ve BİS değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cerrahi insizyonun başlamasıyla sempatik uyarıya rağmen grup 2’de hemodinamik parametrelerin düşüş gösterdiği görülmüştür.

Tablo 4.9. Cerrahi döneminde hemodinamik ve BIS değerlerinin farklı zaman noktaları arasındaki değişim tablosu

Zamanlar	SAB Ort.(Min- Maks)	DAB Ort.(Min- Maks)	OAB Ort.(Min- Maks)	KH Ort.(Min- Maks)	BİS (Ort.(Min- Maks))
T 1	139(70-191)	70(44-102)	93(66-128)	83(57-125)	47(27-77)
T 2	128(83-187)	80(45-115)	97(60-141)	87(55-113)	50(27-76)
T 3	133(81-192)	80(45-115)	98(59-144)	88(56-106)	50(28-76)
T 4	130(74-201)	75(45-126)	97(59-149)	86(57-108)	46(27-67)
T 5	132(82-192)	77(45-117)	98(57-151)	86(57-119)	45(27-71)
T 6	126(45-134)	77(46-125)	96(55-145)	85(55-112)	45(27-68)
T 7	125(79-171)	75(38-101)	94(55-128)	82(55-108)	46(24-73)
T 8	121(77-177)	73(36-125)	91(56-145)	83(54-105)	45(20-67)
T 9	117(74-167)	68(41-103)	87(49-127)	80(54-108)	44(27-67)
T 10	117(75-160)	66(43-99)	86(54-123)	82(55-105)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Cerrahi dönem zaman noktaları; bazal, 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar (T1,T2,T3,T4,T5,T6,T7,T8,T9,T10). Cerrahi dönem BIS zaman noktaları; 1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar

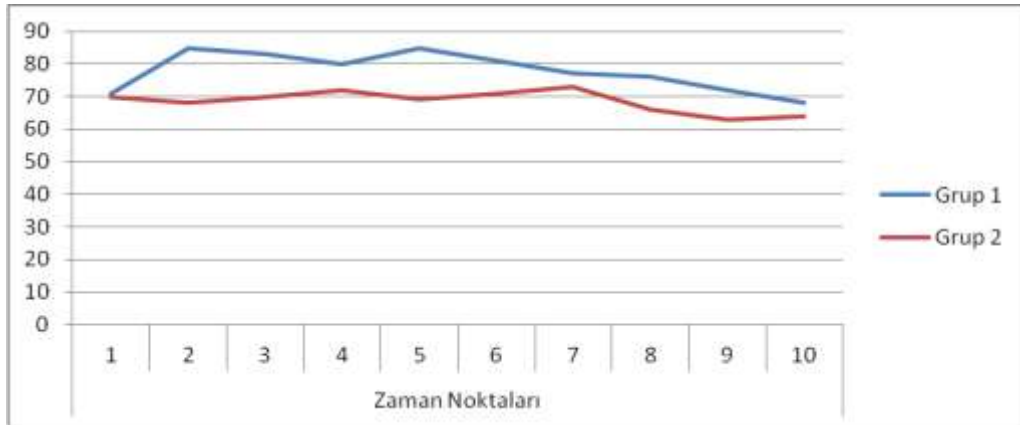
Cerrahi döneminde hemodinamik ve BIS parametrelerinin zaman noktaları arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Grup 1;plasebo Grup 2; lokal anestezili. Bazal,1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Şekil 4.16. Cerrahi dönem SAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

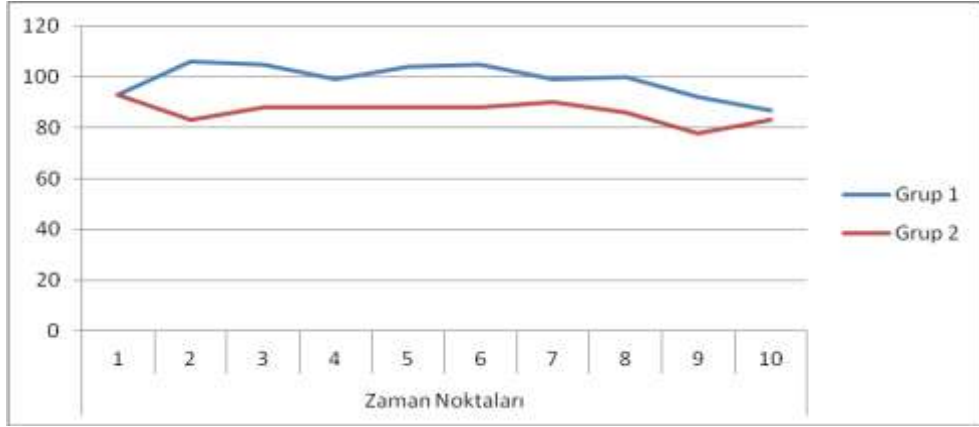
Cerrahi dönemin başlamasıyla Grup 1’de ilk cerrahi insizyondan sonraki dakikalarda SAB değerinde yükselme olmuş, daha sonraki zaman dönemlerinde azalma gözlenmiştir. Grup 2’de cerrahi insizyonla beraber bir düşüş olmuştur ve sonrasında hafif düşüşlü dalgalı bir seyir izlemiştir.



Grup 1;plasebo Grup 2; lokal anestezili. Bazal,1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Şekil 4.17. Cerrahi dönem DAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Cerrahi dönemde ilk insizyon sonraki 1. dakikada Grup 1’de DAB parametresinde yükselme ve daha sonrasında dalgalı bir seyir izleyerek düşme görülmüştür. Grup 2’de ise daha stabil seyrlemiştir.



Grup 1;plasebo Grup 2; lokal anestezi. Bazal,1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Şekil 4.18. Cerrahi dönem OAB değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

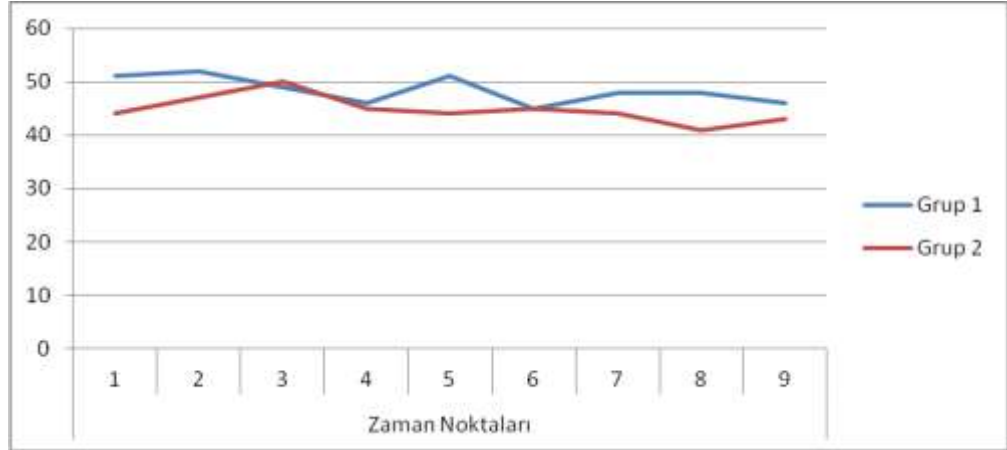
Cerrahi dönemde OAB parametreleri Grup 1’de cerrahi insizyondan sonraki 1. dakikada yükselmiştir sonraki zaman dilimlerinde dalgalı seyir çizerek düşmüştür. Grup 2’ de cerrahi insizyondan sonraki 1. dakikada düşmüştür sonra plato çizerek düşmüştür. OAB parametreleri Grup 2’de Grup 1’e göre daha düşük seyretmiştir.



Grup 1;plasebo Grup 2; lokal anestezi. Bazal,1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Şekil 4.19. Cerrahi dönem KH değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Cerrahi dönem KH parametrelerinin Grup 1’de cerrahi insizyondan sonra yükselmiş ve daha dik dalgalı seyir izlemiştir. Grup 2’de ise cerrahi insizyonla kalp hızı azalmış daha az dalgalı seyir izleyip plato çizerek düşme eğilimi göstermiştir.



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili.1., 2., 3., 4., 5., 10., 15., 20., 30., dakikalar (1,2,3,4,5,6,7,8,9).

Şekil 4.20. Cerrahi dönem BIS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktalarındaki değişimleri

Cerrahi dönemin BIS parametreleri Grup 1 ve Grup 2’de cerrahi insizyonun başlamasıyla hafif bir yükselme göstermiştir fakat her iki grupta cerrahi derinliğin iyi sayıldığı 40-60 arasında seyretmiştir.

4.6. PEROPERATİF OPIOİD VE BETABLOKER KULLANIMI

Tablo 4.10. Peroperatif dönem gruplar arası opioid ve betabloker kullanımı değişim tablosu

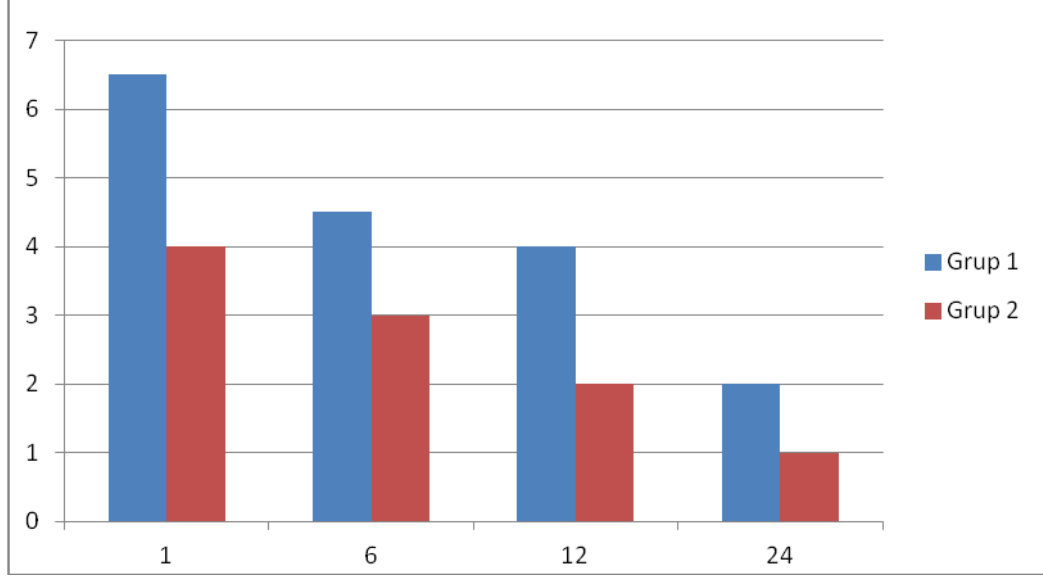
	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	p
Opioid (µg)	80 (20-160) µgr	20 (0-40) µgr	<0,001*
Betabloker (mg)	20 (0-80)mg	0 (0-40)mg	<0,001*

Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezili

Opioid ve betabloker kullanımı her iki grup içinde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

4.7. POSTOPERATİF DÖNEM

4.7.1. VAS

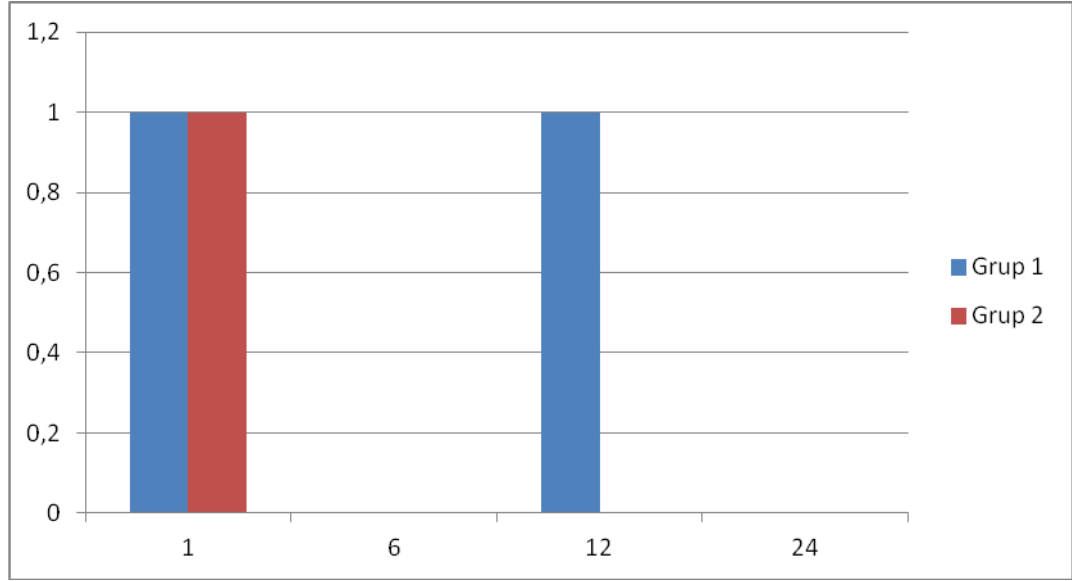


Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi Postoperatif 1., 6., 12., 24., saatler

Şekil 4.21. Postoperatif dönem VAS değerlerinin gruplar bazında farklı zaman noktaları arasındaki değişimi

Postop dönemde VAS bakımından yapılan takipte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). Grup 1'in ortanca değeri 4 minimum ve maksimum değerleri ise sırasıyla 0 ve 9 bulunurken, Grup 2'de ise, ortanca değer 2 minimum ve maksimum değerleri ise 0 ve 8 bulunmuştur. Bu anlamda Grup 1 ağrı skalası bakımından Grup 2'ye göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine postoperatif dönemde VAS değerlerinin farklı zaman noktalarındaki ölçümleri incelendiğinde (1,6,12,24. saatler), farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yukarıda her iki gruba ait zaman noktaları boyunca elde edilen ölçüm değerlerinden çizilen şekil incelendiğinde her iki grubunda bu zaman trendinde benzer şekilde değişim gösterdiği gözlenmiştir. Grup 2 ilk ve son ölçüm noktaları arasında sürekli ve daha radikal bir düşüş göstermişken Grup 1 özellikle 2. ve 3. zaman noktaları arasında daha küçük bir düşüş seyri izlemiştir.

4.7.2. Ek analjezi İhtiyacı



Grup 1; plasebo Grup 2; lokal anestezi Postoperatif 1., 6., 12., 24., saatler

Şekil 4.22. Postoperatif dönem ek analjezi ihtiyacının gruplar bazında farklı zaman noktaları arasındaki değişimi

Postoperatif dönemde ek analjezik kullanımı (metamizol sodyum) bakımından yapılan incelemede, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$). Bu sonuçlara göre Grup 1'in ortalama değeri 0,50 iken Grup 2'in ki 0 bulunmuştur. Dört farklı zaman bakımından ek analjezik kullanımı incelendiğinde de zaman noktaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Nöroanestezi, operasyon özelliklerinden dolayı ayrıcalıklı uygulamalar gerektiren bir anestezi şeklidir (47). Cerrahi süresince ortalama arteriyel basınç, intrakranial basınç ve serebral perfüzyon basıncındaki akut değişikliklerden kaçınmak gerekir. İntrakranial basıncın kontrolü için serebral perfüzyonun optimal idame ettirilmesi gerekir (48, 49).

Laringoskopi, çivili başlık uygulaması, periost ve dural girişim ağırlı uyarıya neden olur (50, 51). Normal şartlarda yeterli anestezi derinliği sağlanmış sağlıklı hastalarda bile çivili başlık uygulaması ve kafatası insizyonu akut hipertansiyona neden olabilir. (52, 53).

Bizde çalışmamızda çivili başlık ve cerrahi stimulusya karşı gelişen sempatik yanıt artışına bağlı hemodinamik değişiklikleri önlemek için levobupivakain ile kafatası sinir bloğu yaptık ve bunu plasebo ile karşılaştırdık. Levobupivakain kullanılarak yapılan kafatası sinir bloğunun postoperatif analjezi başlama süresini etkilediği bilgisinden yola çıkarak; peroperatif opioid gereksinimi ve postoperatif ağrı skorları ve analjezik ihtiyaçları açısından da hastaları takip ettik.

Levobupivakain ile yapılan kafatası sinir bloğunun hemodinamik etkisi üzerine sempatik stimülasyonu baskılaması bilgisinden yola çıkarak hastada anestezi derinliği üzerine etkisini takip etmek için hastaya BIS monitörü bağlayarak intraoperatif takip ettik.

Nöroşirürjik cerrahi geçirecek hastalarda, intrakraniyal kompians azalması ile birlikte akut hipertansiyonun zararlı etkileri çok belirginleşir ve özellikle serebral damarların otheregülasyon yeteneği azalmışsa kafa içi basınç artışı ile sonuçlanır (52). Ağrılı uyarılar ile kan basıncı ve kalp hızında ani artış, intrakraniyal basınçda artışa neden olur bu durum herniyasyon, intravasküler anevrizma riski olan hastalarda rüptür, potansiyel morbidite ve pulmoner ödem riskini artırır (50, 51).

Tüm bu riskleri ortadan kaldırmak amacıyla hipertansif yanıtı engellemek için çeşitli araştırmacılar kafatasına lokal anestezi infiltrasyonu uygulamasını önermişlerdir (52). Yapılan çalışmalarda kraniyotomi uygulanan hastalarda adjuvan olarak lokal anesteziklerin kullanıldığı bildirilmiştir. Hillman ve arkadaşları vasokonstriktör ajan olmaksızın %0,5 bupivakainle yaptıkları insizyon hattı ve kafatası infiltrasyonu ile başarılı hemodinamik yanıt elde etmişlerdir.

Hans P. ve arkadaşlarının (50) yaptıkları çalışmada SAB yanıtında çivili başlık uygulaması öncesine göre 20-40 mmHg lık bir artış olduğu gösterilmiştir.

David M. ve arkadaşları (54) çivili başlık uygulama öncesi %0,5 bupivakainle cilt infiltrasyonun çivili başlık uygulamasına kalp hızı ve kan basıncındaki artışı engellediğini göstermişlerdir.

Hanuman S. ve arkadaşları lidokain ve epinefrin 1/100000 kombinasyonunun kafatası infiltrasyonunda kraniyotomi süresince hipertansif yanıtı azalttığını, sonuçta bifazik hipotansif yanıtı neden olduğunu göstermişlerdir (55).

Binay B. ve arkadaşlarının (56) çalışmalarında kraniyotomi öncesi bupivakainle kafatası infiltrasyonunun hemodinamik stabilite sağlamada yararlı olduğu gösterilmiştir. İntravenöz fentanil uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında bupivakain kafatası infiltrasyonunun acil analjezik başlama ihtiyacını ertelediğini bulmuşlardır.

Pakulski C. ve arkadaşları (57) cilt insizyon hattı boyunca lokal anestezi infiltrasyonunun kraniyotomi süresince hemodinamik yanıt ve opioid ihtiyacına etkilerini değerlendirmiş ve lokal anestezi infiltrasyonunun hemodinamik stabilite sağladığı ve opioid gereksinimini azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamız da lokal anestezili kafatası sinir bloğu yöntemi ile çivili başlık ve cerrahi dönemlerinde hemodinamik stabilite sağlandığı ve ek opioid ihtiyacı olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Shian ve arkadaşları (58) kraniyotomilerde operasyon bölgesine %0,25 bupivakain ile kafatası infiltrasyonu uygulamasını genel anestezi ile karşılaştırdıklarında

kraniyotomi süresince kardiyovasküler stabilite sağladığını ve isofluran gereksinimini azalttığını gözlemiştir. Bizim çalışmamızda kraniotomi süresince kardiyovasküler stabilite sağlanmıştır. Ayrıca ek opioid ve beta bloker ihtiyacı çalışma grubunda anlamlı olarak azalmıştır.

Kafatası blokajı, büyük ve küçük oksipital, kraniyal V1 sinirinden gelen supraorbital, supratroklear, V2'den gelen zigomatikotemporal ve V3'den gelen aurikulotemporal ve büyük oksipital sinirleri içeren kafatasını innerve eden sinirlerin bölgesel anestezisini içerir (50).

İlk kez Pinosky ve arkadaşları (50), pratikte bu daha önce uygulanmamış teknikle %0.5 bupivakain ve serum fizyolojik ile yapılan kafatası blokajının çivili başlık uygulamasına bağlı hemodinamik yanıt ve anestezik ihtiyaca etkilerini prospektif, randomize, çift kör çalışma ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, %0.5 bupivakain ile yapılan kafatası blokajının çivili başlığa hemodinamik yanıtı kontrol altına almada başarılı olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız da bu durumu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda blok uygulanan hastalarda çivili başlık uygulamasına hemodinamik yanıt kontrolünde gruplar arasında fark olmamasına rağmen cerrahi süresince hemodinamik stabilite sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Kafatası sinir bloğu, hipertansiyonu, taşikardiyi önlemede vazodilatör gereksinimini azaltmada etkili bir yöntemdir (50, 51). Bizim çalışmamız da bu durumu desteklemektedir. Kafatası sinir bloğu grubunda çivili başlık ve cerrahi dönemde hastalarda ek ilaç uygulaması plasebo gruba göre anlamlı olarak daha az olmuştur.

Bizde çalışmamızda levobupivakaine ile yaptığımız kafatası sinir bloklu grupta hemodinamik olarak çivili başlık yerleştirilmesi ve cerrahi dönemlerde kaydedilen SAB, DAB, OAB ve KH'larında plasebo gruba göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. İntraoperatif opioid kullanımının Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Bithal ve arkadaşları (59) servikal stabilizasyon nedeniyle çivili başlık takılarak opere edilecek hastalarda çivili başlık bölgelerine lokal anestezik veya %0.9 SF

kullanarak kafatası infiltrasyonu yapmışlardır. İki grup arasında BİS değişikliği ve hemodinamik değişikliği karşılaştırdıklarında lokal anestezi kullanan grupta her iki parametrede de değişiklik gözlemlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise lokal anestezi kullanan grupta BİS ve hemodinamik parametreler daha düşük seyretmiştir.

Hans ve arkadaşları (60). intrakraniyal cerrahi geçiren 20 hastada çivili başlık uygulama anındaki hemodinamik ve BİS değerlerini plazma sufentanil konsantrasyonları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hemodinamik parametreler plazma sufentanil düzeylerinden etkilenmezken, BİS değerleri sufentanil konsantrasyonu düşük grupta anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucu ağırlı uyarana BİS yanıtının analjezi yönteminden etkilendiğini düşündürmektedir. Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda levobupivakaine ile kafatası sinir bloğu uygulanan grupta ve plasebo grupta BİS değerleri 40-60 arasında seyretmiştir. Grup 2’de BİS değerleri Grup 1’e göre daha düşük ve 40 a daha yakın değerler oluşturmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Uygulanan kafatası sinir bloğunun oluşturduğu analjezik etki ile bu değerleri düşürdüğü ve hastanın anestezi derinliğine ve ağırlı uyarana yanıtına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Kearse ve arkadaşlarının (61). yaptıkları çalışmada BİS değerlerinin laringoskopiye otonomik yanıtı tespit etmede ayırıcı olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda da benzer olarak bulunmuştur. Entübasyon esnasında plasebo grupta BİS değerleri anlamlı olarak daha yüksek değerlendirilmiş ve yine bu hasta grubunda kalp hızı ve kan basıncı değerleri de yüksek olarak ölçülmüştür. Bu değerler laringoskopiye sempatik yanıtı düşündürmektedir. Grup 1 ve Grup 2’de BİS değerleri 40-60 arasında seyretmiştir. Grup 2’de BİS değerleri 40’a daha yakın seyretmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Kearse ve arkadaşlarının (61). yaptıkları çalışmada BİS değerlerinin hastaların cerrahi insizyona verdikleri hareket yanıtını ve dolayısı ile anestezi derinliğini kan propofol düzeyinden daha doğru bir şekilde belirlediğini göstermişlerdir. Bu sonuç BİS ölçümlerinin anestezi yeterliliğinin değerlendirilmesinde uygun ve etkin bir

yöntem olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da lokal anestezi ile blok uygulanan grubun BIS değerlerinin anlamlı ölçüde daha düşük olarak değerlendirilmesi bu hasta grubunun anestezi derinliğinin yeterli olduğunu ve plasebo kontrol grubuna göre daha etkin bir anestezi uygulandığını düşündürmektedir.

Hans ve arkadaşlarının (62). uyanık kraniyotomi uygulanan olgu sunumlarında hedef kontrollü propofol ve remifentanil uygulamasını BIS monitörizasyonu ile kombine etmişlerdir. Bu olguda BIS değerleri hastanın sedasyon düzeyi ile ilaç konsantrasyonlarından daha iyi korelasyon göstermiş ve çivili başlık uygulamasında BIS değerlerinin değişmemesi yeterli analjezi sağlandığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da grupların farklı zaman noktalarındaki istatistik değerleri anlamlı bulunmuştur. Bu değer yapılan çalışmayla benzerlik göstermiştir.

Bizim çalışmamız levobupivakain ile kafatası bloğu uygulanan hastalarda intraoperatif opioid kullanımının ve postoperatif metamizol gereksiniminin daha az olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara göre kafatası bloğunun operasyon sırasında anestezi derinliğine katkıda bulunarak ağrılı uyaranların hissedilebilirliğini azalttığını ve postoperatif dönemde de analjezik etkisinin sürdüğünü söyleyebiliriz.

Kraniyotomi uygulanan hastalarda oluşan postoperatif ağrıyı gidermek için ideal bir analjezik ajan halen tanımlanamamıştır. Parasetamolün tek başına yetersiz olduğu, ancak yüksek doz tramadol veya nalbupin eklendiğinde yeterli analjezik etkinliğin sağlanabildiği bildirilmektedir (63). Beyin cerrahları tarafından kodein fosfat sık kullanılan bir ajan olmakla birlikte, aslında çok da etkili olmadığı görüşüne varılmıştır (64). Kodeine alternatif olarak intramusküler morfin, oksikodon ve morfin PCA uygulanmış ancak bulantı kusma gibi yan etkiler çok sık gözlenmiştir (65).

Anh Nguyen ve arkadaşları (12), supratentoriyal kraniotomi yapılan hastalara cilt kapandıktan sonra ve uyanmadan önce %0.75 ropivakain ve %0.9 NaCl ile kafatası sinir bloğu uygulayıp postoperatif ağrıyı görsel analog skala ile izlemişlerdir. Analjezi, gerektiğinde subkutanöz kodein ile sağlanmıştır. Toplam kodein tüketiminde fark olmamakla birlikte, 48 saatlik VAS takiplerinde ropivakain uygulanan grupta VAS değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu

randomize, çift kör olarak yapılan, kafatası sinir bloğu uygulanılarak kraniotomi sonrası ağrının azaltıldığını gösteren ilk çalışmadır (12). Bizim çalışmamızda da levobupivakain ile blok yapılan grupta postop analjezik ihtiyacı azalmış ve VAS değerleri daha düşük çıkmıştır.

Jian Lee ve arkadaşları (66) kafatası bloğunu %0.25 lik bupivakainle frontotemporal kraniotomi planlanan 16 hastaya uygulamışlardır. Bu çalışmadaki hastalar postoperatif analjezileri açısından takip edilmemiştir. Kafatası sinir bloğunun intraoperatif volatil ve ek anestezi madde ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir (66). Bizim çalışmamız da sinir bloğu uygulanan hastaların intraoperatif ek opioid gereksinimlerinin daha az olduğunu göstermektedir.

Bloomfield ve arkadaşları (51) bupivakainli kafatası infiltrasyonunun, intraoperatif hemodinamik yanıtı kontrol altına aldığını ve erken postoperatif ağrı (ilk 1 saat) kontrolünde etkin olduğunu göstermişler ancak postoperatif takibin yeterli olmadığı konusunda eleştiri almışlardır. Bir başka çalışma bupivakainle kafatası infiltrasyonunun postoperatif ağrıya ve analjezik gereksinimine etkisi olmamasına karşın ilk doz analjezik başlama zamanını geciktirdiğini göstermiştir (56).

Bizde çalışmamızda, çivili başlık öncesi %0.25 lik levobupivakainle uygulanan kafatası sinir bloğunun görsel analog skala (VAS) ile yapılan postoperatif ağrı değerlendirilmesinde ağrıyı azaltmada etkili olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Bununla birlikte plasebo bloklı grupta postoperatif metamizol Na alım sayısının, levobupivakainli gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık. Ek analjezi alımının ilk saatlerde yüksek çıkması yoğun bakıma alınan hastaların rutin order analjezi girişinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda lokal anestezi ile kafatsı sinir blokajı yapılan hasta grubunda çivili başlık uygulama anında ve cerrahi boyunca kan basıncı artışını önlediği ve peripoeratif dönemde gerek anestezi derinliğinin sağlanması için gerek ise kan basıncı regülasyonu amacıyla ek opioid ve antihipertansif ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak lokal anestezi ile blok uygulanan grupta, BİS parametresinde derin anestezi değeri olan 40-60 değerinden bazal değerlere daha yakın değerlerin sağlandığı görülmüştür. Ayrıca, postoperatif dönemde VAS değerinin daha düşük ve ek analjezi kullanımının daha az olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaları entübasyon, blok, çivili başlık, cerrahi ve postoperatif dönemlerde takip ettik.

Demografik verilere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Entübasyon dönemi de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grupların farklı zaman noktalarındaki ilişkisine bakıldığında zaman istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Blok döneminde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grupların farklı zaman noktalarındaki değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çivili başlık döneminde gruplar arasında hemodinamik parametreler (SAB, DAB, OAB, KH) anlamında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar arasında BİS değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 2'nin BİS değerleri çivili başlık yerleştirilmesinden itibaren cerrahi başlayana kadar düşüş göstermiştir. Grupların farklı zaman noktalarındaki hemodinamik ve BİS değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Cerrahi dönemde gruplar arasında hemodinamik parametreler (SAB, DAB, OAB)

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplar arasında KH ve BİS değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Grupların farklı zaman noktalarındaki hemodinamik (SAB,DAB,OAB,KH) ve BİS değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Lokal anestezi ile kafatası sinir bloğu yapılan hastalar hemodinamik ve anestezi derinliği açısından daha stabil seyretmişlerdir.

Cerrahi dönemde ek opioid ve antihipertansif kullanımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 2’de peroperatif dönemde ek opioid ve antihipertansif kullanımı daha az seyretmiştir.

Bu sonuçlar lokal anestezi ile kafatası sinir bloğu yapılan hastalarda çivili başlığa ve cerrahi insizyona sempatik yanıtı baskılamada ve postoperatif analjezi sağlamada etkili bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Postoperatif VAS değerleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 2’de hastaların postoperatif daha rahat oldukları tespit edilmiştir.

Postoperatif ek analjezi (Metamizol sodyum) ihtiyaçlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 2’deki hastaların postoperatif analjezi kullanımı daha az olmuştur.

7. ÖZET

Kraniyotomilerde Kafatası Sinir Bloklarının Hemodinami, BİS ve Postoperatif Ağrı Üzerine Etkileri

Kraniyotomilerde çivili başlık uygulamasında daha belirgin olmak üzere kan basıncı ve kalp hızı artışı meydana gelmektedir. Oluşan bu hemodinamik yanıtı baskılamak ve anestezi derinliğini kontrol etmek amacıyla ek intravenöz opioid ya da antihipertansif ajan kullanılabilirken adjuan olarak lokal anestezikler kraniyotomilerde kafatası sinir bloğunda da uygulanabilir.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Beyin Cerrahisi Kliniği Ameliyathanesi ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Servisinde Kasım 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif supratentorial tümör cerrahisi için çivili başlık uygulanarak kraniyotomi planlanan ASA I, II, III sınıfı, 18 – 80 yaş arası 60 hasta dahil edildi.

Grup I: %0.9 SF ile lokal infiltrasyon (n:30)

Grup II: %0.25 levobupivakain ile kafatası sinir bloğu (n:30)

Tüm hastaların demografik verileri ve hemodinamik açıdan bazal değerleri kaydedildikten sonra, anestezi indüksiyonu ve entübasyonu takiben belirlenen gruba kafatası sinir bloğu yapılarak 15 dakika bekleme süresi bitiminde çivili başlık uygulamasına izin verildi. Çivili başlık uygulandıktan sonra 10 dakika bekledikten sonra cerrahi insizyona müade edildi. Tüm bu süreçlerde ve cerrahi sürecinde hemodinamik parametreler ve BİS değerleri kaydedildi. Peroperatif ek opioid ve antihipertansif ihtiyaçları kaydedildi. Operasyon bitiminde tüm hastalara lüzum halinde yapılmak üzere metamizol Na önerilerek postoperatif 1., 6., 12. ve 24. saatlerde hastalar VAS, ek analjezi kullanım saati ve miktarı not edildi.

Çalışmamızda çivili başlık döneminde gruplar arasında BİS değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Cerrahi dönemin Skb, Dkb, Okb hemodinamik değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Peroperatif dönem gruplar arası ek opioid ve beta bloker kullanımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Postoperatif dönemde ek analjezi kullanımı bakımından yapılan incelemede, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tüm bu verilerin istatistiksel değerlendirme sonuçları gözden geçirildiğinde; kraniyotomilerde çivili başlığa ve cerrahiye bağlı hemodinamik ve BİS parametrelerindeki artışı kontrol altına almada %0.25 levobupivakain ile kafatası bloğu yöntemi etkin bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

Postoperatif analjezik etkinlik değerlendirmesi geçirilmiş kraniyotomiye bağlı %0.25 levobupivakain ile gerçekleştirilen kafatası sinir bloğunun etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kafatası sinir bloğu, BİS, çivili başlık, levobupivakain, hemodinamik yanıt

8. SUMMARY

The effect of scalp nerve blocks on hemodynamia, BIS and postoperative pain in craniotomies

In craniotomi operations, with a higher significance if a head clamping device is used, increase in blood pressure and heart rate occurs. IV opioids or antihypertensive agents may be used to suppress this hemodynamic response and manage the depth of anaesthesia, also as an adjuvant local anesthetics may be applied for scalp nerve blocks in craniotomi operations.

This randomized, prospective, placebo controlled, double blind study was carried out at Ankara University of Medicine, İbn-i Sina Hospital Anesthesiology and Reanimation Department Neurosurgery Clinic Operating Room and Neurosurgery Intensive Care Unit from November 2009 to February 2010.

In this study sixty ASA classes I- III, 18-80 years old patients, undergoing by craniotomy elective supratentorial tumor surgery with the use of head clamping device were evaluated.

Group I: Local infiltration with %0.9 saline solution (n:30).

Group 2: Scalp nerve block with %0.25 levobupivacaine (n:30).

After recording the demographic data and basal hemodynamic parameters were noted, after the induction of anesthesia and endotracheal intubation scalp nerve block was applied to the patients in group 2 and following a 15 minute waiting period the application of a head clamping device was allowed. A surgical incision was allowed 10 minutes after the application of the head clamping device. During all these stages and the surgery hemodynamic parameters and BIS values were noted. Additional need for opioids and antihypertensive drugs perioperatively were recorded. All patients were prescribed Metamizol Na if needed and evaluated

postoperatively for VAS scores, and if additional analgesic was used, the time of application and the dose in the 1., 6., 12. ve 24. Hours.

In our study the difference between BIS values among the two groups were statistically significant ($p < 0.05$).

The difference between the intraoperative hemodynamic values including SBP, DBP, MBP values among the two groups were statistically significant ($p < 0.05$).

The difference between the use of additional opioid and beta blockers during the perioperative period among the two groups were statistically significant ($p < 0.05$).

The difference between the use of additional analgesics during the postoperative period among the two groups were statistically significant ($p < 0.05$).

When the statistical evaluation results were taken under consideration; to manage the increase in hemodynamic parameters and BIS values caused by the use of a head clamping device in craniotomies, the scalp nerve block with %0.25 levobupivacaine is considered an effective alternative method to use.

The evaluation of the postoperative analgesic effectiveness in patients who had undergone craniotomy scalp nerve block with %0.25 levobupivacaine was considered an effective method.

Key Words: Scalp nerve block, BIS, head clamping device, levobupivacaine, hemodynamic response

9. KAYNAKLAR

1. Chenelle AG.,Shaffrey ME,Shaffrey CI,Stone DJ.Neurosurgical Anotomy.In: The Neuroanesthesia Handbook.(eds): DJ Stone,RJ Sperry,JO Johnson,BF Spiekermann,TA Yemen.Moshy.St Louis,1996,pp 1-35.
2. Pakulski C., Effect of scalp infiltration with lidocaine on the circulatory response to craniotomy., Nowicki R, Badowicz B, Bak P, Mikulski K, Wojnarska B. Med Sci Monit. 2001 Jul-Aug;7(4):725-8.
3. Moss E., Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery:In: Total Intravenous Anaesthesia, 21 ed.(ed): B.Kay.Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1991, p 247-284.
4. Mark L., The Effect of Bupivacaine Skull Block on the Hemodynamic Response to Craniotomy Pinosky, MD*, Richard L. Fishman, MD*, Scott T. Reeves, MD*, Susan C. Harvey, MD*,Sunil Patel, MDt, Yuko Palesch, PhD\$, and B. Hugh Dorman, PhD, MD* Anesth Analg 1996;83:1256-61).
5. Levin R., Hesselvik JF., Kourtopoulos H, et al. Local anesthesia prevents hypertension following application of the Mayfield skull-pin head holder. Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33: 277–9.
6. Colley PS., Dunn R., Prevention of blood pressure response to skullpin head holder by local anesthesia. Anesth Analg 1979; 58: 241–3.
7. Mathiu D., Beaudry M., Martin R., et al. Effect of local anesthetic agent bupivacaine prior to application of the skull-pin holder for craniotomies. J Neurosurg 2003; 98: 1194–7.

8. Pinosky ML., Fishman RL., Reeves ST., et al. The effect of bupivacaine skull block on the Hemodynamic response to craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 1255–61
9. Newfield P., Cottrell JE., *Neuroanesthesia: handbook of clinical and physiological essentials*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991
10. Dunbar PJ., Visco E., Lam AM. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth Analg*. 1999; 88: 335–40.
11. De Benedittis G., Lorenzetti A., Migliore M, et al. Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery. *Neurosurgery*. 1996; 38:466–70.
12. Nguyen A., Girard F., Boudreault D., et al. Scalp nerve block decreases the severity of pain after craniotomy. *Anesth Analg*. 2001; 93:1272–6.
13. Woolf CJ., Chong MS., Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993;77:362–79.
14. Sigl JC., Chamoun NG., An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994 10:392–404
15. Struys M., Versichelen L., Mortier E., Ryckaert D., De Mey JC., De Deyne C., Rolly G., Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG, power spectrum, and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 42:628–636
16. Doi M., Gajraj RJ., Mantzaridis H., Kenny GN., Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: a comparison of bispectral, spectral edge

frequency, median frequency, and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997 78:180–184

17. Johansen JW., Sebel PS., Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000 93:1336–1344
18. Ekman A., Lindholm ML., Lennmarken C., Sandin R., Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 48:20–26
19. Myles PS., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan MTV Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004 363:1753–1763
20. Reinstrup P., Ryding E., Algotsson L., Messeter K., Asgeirsson B., Uski T: Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. *Anesthesiology* 82: 359-366,1995
21. Kayaalp O., Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.5.bs. Feryal Matbaacılık Limited Şirketi Ankara, 1990;2:1691-712,195-82
22. AMA. Division of drugs: Drug evaluations.6 ed.AMA,Chicago,1986
23. Kehlet H., Modifications of responses to surgery by neural blockade cousins MJ. Lippincott-Raven 1998;129-175
24. Black PH.,Central nervous system-immune system interaktions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. Antimicrobial agents and Chemotherapy 1994;38:1-6
19. Berkow R., Hipofiz. The merk manuel of diagnosis and therapy.Merk yayıncılık. 1987:750-8,771-81

20. Sodeman W., Sodeman T Endokrinoloji. Sodeman 's pathologic physiology mechanism of disease. Saunders company. 1985:1093—1135
21. Mcleod G. A., and Burke D., Review Article Levobupivacaine. Anaesthesia. April 2001, 56(4), 331-341.
22. Foster, Rachel H., Markham, Anthony. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local Anaesthetic. Drugs. March 2000, 59(3): 551-579.
23. Sztark F., Malgat M., Dabadie P., et al. Comparison of Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. Anesthesiology, 1998, 88(5), 1340 – 1349.
24. Gristwood RW., Graves JL., Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. Expert opin investig drug. 1999; 8 (6): 861-76.
25. Berkow R., Hipofiz. The merck manual of diagnosis and therapy. Merck yayıncılık. 1987:750-8,771-81
26. Sodeman W., Sodeman T., Endokrinoloji. Sodeman 's pathologic physiology mechanism of disease. Saunders company. 1985:1093—1135
27. G. A. Mcleod and Burke D., Review Article Levobupivacaine. Anaesthesia. April 2001, 56(4), 331-341.
28. Rachel H., Foster., Markham., Anthony. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local Anaesthetic. Drugs. March 2000, 59(3): 551-579.
29. Sztark F., Malgat M., Dabadie P., et al. Comparison of Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. Anesthesiology, 1998, 88(5), 1340 – 1349.
30. Gristwood RW., Graves JL., Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. Expert opin investig drug. 1999; 8 (6): 861-76.

31. Coriat Pierre, MD; Beaussier, Marc, MD. Fast-tracking after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and Analgesia*. May 2002; 92:1081-1083.
32. Dahl J B., Moiniche S., Kehlet H., Wound infiltration with local anesthetics for postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiology Scand*. 1994;38:7-14
33. Atlas of Regional Block 1975
34. Özcan B., Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu. "TARK 2003 Konuşma Özetleri"; 2003,48- 52.
35. Glass P.S., Bloom M., Kears L., Rosow C., Sebel P., Manberg P., Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers, *Anesthesiology*1997; 86(4): 836- 847.
36. Aspect Medical systems A-2000TM BIS monitoring system operating manual, 2- 5.
37. Rosow C., Manberg P.J., Bispectral index monitoring, *Anesthesiol Clin North America*2001; 19(4): 947- 966
38. Kayhan Z., Klinik Anestezi, 3. Baskı, 37- 64, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004.
39. Sleight J.W., Andrzejowski J., Steyn-Ross A., Steyn-Ross M., The Bispectral index: a measure of depth of sleep. *Anesth Analg*. 1999; 88(3): 659- 661.
40. Chan M.T., Gin T., What does the Bispectral EEG index monitor. *Eur J Anaesthesiol*. 2000; 17(3): 146- 148.
41. Gallagher J.D., Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery, *Anesthesiology*1999; 90(2): 636

42. Guignard B., Menigaux C., Dupont X., Fletcher D., Chauvin M., The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation, *Anesth Analg.*2000; 90(1): 161- 167.
43. Bruhn J., Bouillon T.W., Shafer S.L., Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index, *Anesthesiology.* 2000; 92(5): 1485- 1487.
44. Ganidagli S., Demirbilek S., Baysal Z., Kiliç IH., Becerik C., Anestezi derinliği ve Bispektral indeks monitorizasyonu. *Anestezi Dergisi*2001; 9: 260- 264.
45. Burrow B., McKenzie B., Case C., Do anaesthetized patients recover better after Bispectral Index Monitoring? *Anaesth Intensive Care.* 2001; 29(3): 239- 245.
46. Kissin I., Depth of anesthesia and Bispectral index monitoring, *Anesth Analg.* 2000;90(5): 1114- 1117.
47. Artru AA., Dose-related changes in the rate of cerebrospinal fluid formation and resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid following administration of thiopental, midazolam and etomidate in dogs. *Anesthesiology* 69:541- 546,1988
48. Grosslight K., Foster R., Colohan AR., Bedford RF., Isoflurane for neuroanesthesia:risk factors for increase in intracranial pressure. *Anesthesiology* 63:533-536,1985.
49. Shapiro HM., Drummond JC., Neurosurgical Anesthesia. In:*Anesthesia*,4.ed.(ed) RD Miller Churchill Livingstone,New York, 1994,pp 1897-1946
50. Pinosky., Mark L., Richard L., Fishman,Scott T., Reeves., The Effect of Bupivacaine Skull Block onthe Hemodynamic Response to Craniotomy..*Anesth Analg* 1996;83:1256-1261

51. Eric L., Bloofield., Armin Schubert., Michelle Secic., The Influence of Scalp Infiltrasyon with Bupivacaine on Hemodynamics and Postoperative Pain in Adult Patients Undergoing Craniotomy. *Anesth Analg* 1998;87:579-82
52. Bithal P.K., Dash H.H., Chauhan R. S., Mohanty B., Haemodynamic Changes in Responce to Skull-Pins Application-Comparison Between Normotensive and Hypertensive Patients.*Indian j.Anaesth.*2002;46(5):381-383
53. Warner DS., Hindman BJ., Todd MM., et al.Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supra tentorial craniotomy.*Anesth Analg* 1996;83:348-53
54. David M., Mathieu B., Rene M., Effect of the local anesthetic agent bupivacaine prior to application of the skull-pin holder for craniotomies.
55. Hanuman S., Murthy G.S., Umamaheswara Rao. Cardiovascular Responses to Scalp Infiltration with Different Concentrations of Epinephrine With or Without Lidocaine During Craniotomy. *Anesth Analg* 2001 92:1516-9
56. Biswas BK., Bithal PK.,Preincision %0,25 bupivacaine scalp infiltration and postcraniotomy pain: a randomized double-blind,placebo-controlled study.*J Neurosurg Anesthesiol.*2003;15(3):234-9
57. Pakulski C., Nowicki R.,Badowicz B.,Bak P.,Effect of scalp infilltration with lidocaine on the circulatory response to craniotomy.*Med Sci Monit* 2001;7:725-8
58. Shiau JM., Chen TY.,Tseng CC.,Chang PJ., Combination of bupivacaine scalp circuitinfiltration with general anesthesia to control the hemodynamic response in craniotomy patients. *Acta Anaesthesiol Sin.*1998;36:215-20

59. Bithal P.K., et al. Hemodynamic and bispectral index changes following skull pin attachment with and without local anesthetic infiltration of the scalp. *J Anesth* 2007; 21: 442–444

60. Hans, P., Brichant, J. F., Dewandre P.Y., Born, J. D., Lamy, M.
 Title Effects of Two Calculated Plasma Sufentanil Concentrations on the Hemodynamic and Bispectral Index Responses to Mayfield Head Holder Application. *Source Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 11(2):81-85, April 1999.

61. Kearse LA Jr., Manberg P., DeBros F., Chamoun N., Sinai V., Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Mar;90(3):194-200.

62. Hans P., Bonhomme V., Born J.D., Maertens A., de Noordhoudt, Brichant J. F., Dewandre P. Y., Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia*, 2000, 55, pages 255–259

63. Verchere E., Grenier B., Mesli A., et al. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002;14:96–101.

64. Quiney N., Cooper R., Stoneham M., Walters F., Pain after craniotomy: a time for reappraisal? *Br J Neurosurg* 1996;10: 295–9.

65. Jeffrey HM., Charlton P., Mellor DJ., et al. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth* 1999;83:245–9.

66. Lee E-Jian., MSc., Ming-Yang Lee., Ming-Hwang Shyr., Juei-Tang Cheng., Thomas J.K., Toung, Marek A., Mirski, Tsung-Ying Chen., Adjuvant bupivacaine scalp block facilitates stabilization of hemodynamics in patients undergoing craniotomy with general anesthesia: a preliminary report; *Journal of Clinical Anesthesia* (2006) 18, 490–494.
67. Brunner E., Domhof, S., Langer, F., (2002). *Nonparametrik Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments*, John Wiley & Sons, New York.