



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ DERİNLİĞİ ENDTİDAL VOLATİL ANESTETİK
KONSANTRASYONUNA GÖRE AYARLANAN VAKALARDA, FARKLI
METODLARIN ENTROPİ DEĞERLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Jamal AGHAZADA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nüzhet Mert ŞENTÜRK

İstanbul 2021

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ DERİNLİĞİ ENDTİDAL VOLATİL ANESTETİK
KONSANTRASYONUNA GÖRE AYARLANAN VAKALARDA, FARKLI
METODLARIN ENTROPİ DEĞERLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Jamal AGHAZADA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nüzhet Mert ŞENTÜRK

İstanbul 2021

TEŞEKKÜRLER

Eğitim sürecimde Anesteziyoloji, Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini bana sabır ve özveri ile aktaran değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kamil Mehmet Tuğrul, Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk, Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Prof. Dr. Zerrin Sungur, Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Doç. Dr. Kemalettin Koltka, Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Doç. Dr. Ahmet Ali, Doç. Dr. Emine Aysu Şalvız, Doç. Dr. Demet Altun Bingöl, Dr. Öğr. Üyesi Hacer Ayşen Yavru ve Dr. Öğr. Üyesi Halil Çetingök'e; uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve üzerimde emeği bulunan tüm uzmanlarıma teşekkürlerimi sunarım. Her daim birlikte keyifle çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma, hastane dışında da her konuda desteklerini esirgemeyen, gerektiğinde yardımına koşan eşkıdemlerime, tezin istatistiksel analizinde yardımcı olan Dr. Mert Canbaz'a, anestezi teknikeri, yoğun bakım hemşiresi, uyanma odası ekibi ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma yardımları ve bıraktıkları güzel anılar için teşekkür ederim. Her zaman, yapabilecekleri her konuda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterlerine ayrıca minnettarım.

Asistanlık sürecimde emekli olan Prof. Dr. Lütfi Telci, Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. İ.Özkan Akıncı, Yard. Doç. Dr. Süleyman Küçükay'a eğitimimdeki katkıları için teşekkür ederim.

Tez yapım sürecimde ve Üroloji kliniğinde tez vakalarımın yapılmasında her türlü katkı sağlayan, bu süreçte hiçbir yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Meltem Savran Karadenize ayrıca minnettarım. Asistanlığım boyunca hem eğitimim hem de çalışma ortamımla yakından ilgilenen ve geri bildirimlerimi önemseyen danışman hocam Prof. Dr. Ali Emre Çamcı'ya, her daim bize keyifli bir eğitim ve çalışma ortamı sağlamaya çalışan ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kamil Mehmet Tuğrul'a, tezimin hazırlanması ve uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan tez danışman hocam Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk'e teşekkürü borç bilirim.

Hayatları boyunca herşeylerinden karşılıksız fedakarlık yapıp, her zaman en iyi düzeyde eğitim almamı ve bu seviyeye kadar gelmemi sağlayan anneme ve babama, günlerimin daha neşeli geçmesinin sebebi, hayatımın her anında motivasyon kaynağım ve zorlukların üstesinden gelme sebebim eşim ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Jamal Aghazada

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
A. GENEL ANESTEZİ.....	2
B. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ.....	2
C. DÜŞÜK AKIMLI ANESTEZİ.....	2
D. ANESTEZİ DERİNLİK MONİTÖRİZASYONU.....	9
E. EPİDURAL ANESTEZİ.....	17
F. SURGİCAL PLETH İNDEX (SPI).....	31
III.AMAÇ.....	32
IV.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
A. HASTALAR.....	33
B. ANESTEZİ DERİNLİK MONİTÖRİZASYON YÖNTEMİ.....	33
C. ANESTEZİ MAKİNESİ.....	34
D. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	34
E. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
V.BULGULAR.....	37
VI.TARTIŞMA.....	40
VII.SONUÇ.....	45
VIII.KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR

TEA: Torakal Epidural Anestezi

DAA: Düşük Akımlı Anestezi

TGA: Taze Gaz Akışı

MAK: Minimum Alveolar Konsantrasyon

SSS: Santral Sinir Sistemi

KVS: Kardiyovasküler sistem

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiografi

BIS: Bispektral İndeks

SE: State Entropy-Durum entropisi

RE: Response Entropy-Cevap entropisi

NCT: Narcotrend Monitor-Narkotrend Monitör

LA: Lokal Anestetikler

SPI: Surgical Pleth Index

HKA: Hasta Kontrollü Analjezi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Normal EEG dalgaları.

Şekil 2: Entropi elektrotlarının yerleşimi.

Şekil 3: Entropi modülü.

Şekil 4: Epidural aralık, spinal sinirlerin çıkışı.

Şekil 5: Epidural aralıktaki yapılar.

Şekil 6: Vücut dermatomları.

Şekil 7: Surgical Pleth Index trendi.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İnhalasyon anesteziğlerinin MAK değeri.

Tablo 2: Partisyon katsayıları.

Tablo 3: Taze gaz akımlarının Baxter sınıflaması.

Tablo 4: Narkotrend monitörün indeks değeri.

Tablo 5: Lokal anesteziğlerin fizikokimyasal özellikleri.

Tablo 6: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi.

Tablo 7: grupların karşılaştırılmalı istatistik değeri.

ÖZET

Amaç: Çalışmanın temel amacı majör abdominal cerrahilerde, genel anestezinin TEA ile kombine edildiği ve edilmediği vakalarda, bir anestezi derinliği monitorü olan “entropy” yardımı ile , alveoler anestetik ajan konsantrasyonlarını gözlemektir.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı ve hasta onamı alınmasını takiben toplam 44 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalar 2 grup şeklinde ayrıldı; Genel anestezinin TEA ile kombine edildiği ve edilmediği hastalar. TEA ile kombine edilen hastalara rutin epidural anestezi tekniği ile epidural anestezi uygulandı, kateterin yeri doğrulandıktan sonra epidural kateterden 7ml bupivakain 0.25 % + fentanil 50 mcg bolus uygulandı ve 20 dakika epidural bloğun yeterli derinliğe ulaşılması beklendi. Her iki gruptaki hastalar aynı indüksiyon ajanları ile uyutuldu (0,05 mg/kg midazolam, 2mcg/kg fentanil, entropi değeri 60’ın altına inene kadar propofol ve 0.6mg/kg rokuronyum). Orotrakeal entübasyon sonrası otomatik gaz kontrolü ile idame inhalasyon anestezi sağlandı. Genel anestezinin TEA ile kombine edildiği hastalara operasyon süresince, bolus uygulanan solüsyon 7 ml/saat infüzyon şeklinde uygulandı.

İndüksiyonda kullanılan propofol dozu, entübasyon sonrası entropi değerini hedef sınırlarda (40-60 arası) tutan endtidal sevoflurane konsantrasyonu, ayarlanan konsantrasyona ulaşma zamanı, bu sürede tüketilen inhalasyon anestetik miktarı, bu sürede çıkılan maksimum taze gaz akım hızı, ameliyat süresinde kullanılan total inhalasyon anestetik miktarı ve operasyon bitiminde inhalasyon anestetik kapatıldıktan sonra alveolar konsantrasyonu sıfırlanana kadarki süre ve bu sürede çıkılan taze gaz akış hızı kaydedildi.

Bulgular: İki grup şeklinde değerlendirilen 44 hastanın genel anestezinin TEA ile kombine edildiği ve TEA uygulanmayan gruplar arasında, indüksiyonda kullanılan propofol dozu, entropiyi hedeflenen normal sınırlarda tutan inhalasyon ajanının end tidal alveolar konsantrasyonu, intraoperatif süreçte kullanılan remifentanil miktarı ve operasyon sürecinde kullanılan total inhalasyon ajan miktarı arasında istatistiksel fark saptanmıştır. Gruplar arasında anestezi indüksiyonu sırasında kullanılan propofol dozları sırası ile TEA olan ve olmayan grupta $141,9 \pm 31,72$ mg ve $190,0 \pm 16,79$ mg bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır $p < 0.001$. Operasyon süresince entropi değerlerini hedeflenen normal sınırlarda tutan end tidal inhalasyon anestetik konsantrasyonu TEA olan ve olmayan grupta sırası ile $1,68 \pm 0,16$ ve $2,0 \pm 0,2$ saptanmış ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görülmüştür $p < 0.001$.

Gruplar arasında operasyon sürelerinde belirgin fark olmamasına rağmen iki grup arasında operasyon süresince tüketilen total inhalasyon anestetik miktarları kıyaslandığında TEA olan ve olmayan grupta sırası ile $32,38 \pm 11,28$ ml ve $40,83 \pm 14,47$ ml sonucu bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmıştır $p < 0.033$.

Sonuç: Genel anestezinin TEA ile kombine edildiği hastalarda hedef entropi değerini sağlamak için gereken end tidal inhalasyon ajan konsantrasyonu, intraoperatif kullanılan total inhalasyon anestetik miktarı ve induksiyonda kullanılan propofol dozu anlamlı olarak daha az tespit edildi.



ABSTRACT

Aim: The primarily aim of this study is to observe the alveolar anesthetic agent concentrations with the aid of "entropy" which is a depth of anesthesia monitor in major abdominal surgeries, in cases where general anesthesia is combined with TEA or not.

Materials and methods: Following the ethics committee approval and patient consent, the study was completed with a total of 44 patients. The patients were divided into 2 groups; patients with general anesthesia combined with TEA or not. Epidural anesthesia was applied to the patients combined with TEA, after the location of the catheter was confirmed, 7ml bupivacaine 0.25% + fentanyl 50 mcg bolus was administered through the epidural catheter, and the epidural block was expected to reach sufficient depth for 20 minutes. Patients in both groups were anesthetized with the same induction agents (0.05 mg / kg midazolam, 2mcg / kg fentanyl, propofol until the entropy value was below 60, and 0.6mg / kg rocuronium). After orotracheal intubation, maintenance inhalation anesthesia was provided with automatic gas control. During the operation, the patients in whom general anesthesia was combined with TEA was administered as an infusion of solution 7 ml / hour which is bolus applied.

The dose of propofol used in induction, the endtidal sevoflurane concentration that keeps the entropy value within the target limits (between 40-60) after intubation, the time to reach the set concentration, the amount of inhalation anesthetic consumed during this period, the maximum fresh gas flow rate during this period, the total amount of inhalation anesthetic used during the operation. and at the end of the operation, after the inhalation anesthetic was closed, the time until the alveolar concentration was reset and the fresh gas flow rate exited during this period were recorded.

Results: Between the groups (44 patients evaluated in two groups) in which general anesthesia was combined with TEA and TEA was not applied, the propofol dose used in induction, the end tidal alveolar concentration of the inhalation agent that keeps the entropy within the targeted normal limits, the amount of remifentanyl used in the intraoperative process and the total amount of inhalation agent used during the operation were found statistically difference. Propofol doses used during anesthesia induction between the groups were 141.9 ± 31.72 mg and 190.0 ± 16.79 mg in the group with and without TEA, respectively, and a significant statistical difference was found between the two groups $p < 0.001$. The end tidal inhalation anesthetic concentration that keeps entropy values within the targeted limits during the operation was 1.68 ± 0.16 and 2.0 ± 0.2 in the groups with and without TEA, and a significant statistical difference was observed between the groups $p < 0.001$.

Although there was no significant difference in operation times between the groups, when the total inhalation anesthetic consumed during the operation was compared between the two groups, the result was 32.38 ± 11.28 ml and 40.83 ± 14.47 ml in the group with and without TEA and the statistical difference between the groups was determined $p < 0.033$.

Conclusion: In patients whom general anesthesia was combined with TEA, the required end tidal inhalation agent concentration to achieve the target entropy value, the amount of total inhalation anesthetic used intraoperatively, and the dose of propofol used in induction were significantly lower.



I.GİRİŞ

Anestezi yönetiminde farklı anestezi metodları kullanılmaktadır, anestezi idamesinde uygulanan yöntemlerden birisi, genel ve nöroaksiyel anestezinin kombine edilmesidir. Uygun analjezi sağlanması ve genel anestetik tüketiminin azalması gibi avantajlarına karşın, bu yöntemde anestezi derinliğinin ayarlanmasının bir sorun olabileceği kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalar ile de gösterilmiştir; bu nedenle bu vakalarda anestezi derinliği monitorizasyonu çok önem arzeder.

Öte yandan, güvenilir anestezi makinelerinin geliştirilmesi ile, günümüzde “düşük akımlı anestezi” (DAA) de giderek yaygınlık kazanmaktadır, bu uygulamanın hasta sağlığı, ekonomi ve ekoloji bakımlarından avantajları gösterilmiştir. Düşük akımlı anestezi volatil ajanların tüketimini önemli ölçüde azaltır. Buna bağlı olarak parasal tasarruf sağlar, ameliyathane ortamı ve atmosfer kirliliğini azaltır. Gazların nem oranları artmakta, ısı kaybı minimize inmektedir. Böylece trakeabronşiyal ortamın fizyolojisi daha iyi korunmaktadır. Anestezi makinelerinin yüksek standarda sahip olması, anestezi gaz bileşimini sürekli, ayrıntılı bir biçimde analiz eden monitörlerin varlığı ve inhalasyon anesteziklerinin farmakokinetik ve farmakodinamikleri konusundaki bilgi artışı, düşük akımlı anestezinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. DAA uygulamasında volatil ajanın alveoler konsantrasyonunun denge durumuna gelme süresinde anestezi derinliğinin fazla yüzeysel veya fazla derin olmaması gereklidir. Bu nedenle modern anestezi makinelerinde volatil anestetiklerin alveoler konsantrasyonları da monitorize edilmektedir. Bazı makineler, anestezi derinliğini de ajanın alveoler konsantrasyonuna göre ayarlayabilmektedirler.

Bu çalışmanın hipotezi, bir nöroaksiyel anestezi yöntemi olan “torakal epidural anestezi” (TEA) ile kombine edilen genel anestezi vakalarında, aynı anestezi derinliğine ulaşabilmek için DAA sırasında da daha düşük alveoler konsantrasyon gerekeceğidir.

II.GENEL BİLGİLER

A. GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi vital parametrelerde hayati değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve kas gevşemesi ile karakterizedir. Bu durum genel anestezi etkili ilaçların kortikal merkezler, bazal ganglionlar, serebellum ve medulla spinalis sırasıyla santral sinir sisteminde (SSS) oluşturduğu inici bir depresyonun sonucudur . Genel anestezide, nörolojik fonksiyonlardaki geçici değişiklikler farklı komponentlerden oluşur (1-2). Bunlar:

- Bilinç kaybı
- Duyu kaybı
- Amnezi
- Analjezi
- Hareketsizlik
- Cerrahi uyaranlara karşı oluşan otonomik ve somatosensoryal reflekslerin baskılanmasıdır.

Genel anesteziden ortaya çıkan bilinç kaybı üç dönemle tanımlanabilir: indüksiyon, idame ve derlenme. Anestezi ilaçları; özellikle idamede daha fazla tercih edilen inhalasyon anesteziikleri etkilerini esas olarak nöronal membranlar üzerinden gösterirler. Membranın fizyokimyasal özelliğindeki değişiklikler protein yapılarıda indirekt olarak etkilemektedir. Anesteziikleri, iyon kanalları ve modulator proteinler gibi proteinlere direkt olarak bağlanarak fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilir (3). Hücrel ve moleküler düzeyde meydana gelen bu değişiklikler SSS’de nöronal transmisyonu etkilemektedir. Mikroskopik açıdan ele aldığımızda anesteziikleri sinaptik fonksiyonu etkileyerek; nörotransmitter salıverilmesini ve sinaptik kanallardaki iyon akımını değiştirmektedirler. Bu ajanlar eksitator sinaptik transmisyonun bir bölümünü baskılamakta, inhibitör sinaptik transmisyonun bir bölümünü uyarmaktadır. Birçok komponenti ve geniş bir spektrumunu olan genel anestezi; tek bir ilaçla oluşturulsa bile bu durum tek bir farmakolojik etki ile tanımlamak olası değildir (3-4).

B.İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Genel anestezinin idamesinde büyük çoğunlukla inhalasyon anesteziikleri kullanılmaktadır. İlk kez 1800’lü yılların ortalarında inhalasyon ajanları kullanılmaya başlanmıştır ve ilk kullanılan maddeler eter ve nitroz oksit olmuştur. Bundan sonraki süreçte uzun bir süre standart inhalasyon anesteziikleri olarak eter ve siklopropan kullanılmıştır. Eterin yavaş etki başlangıcı ve

ciddi bulantı kusma gibi, siklopropanın ise hızlı etki başlangıcına rağmen sempatik aktivasyon, kardiyak aritmiler gibi dezavantajları vardı. Aynı zamanda her ikisi oldukça yanıcı maddelerdi. Günümüzde kullanılan modern inhalasyon anesteziğin temeli 1900'lü yılların ortalarında yanıcı olmayan florlu hidrokarbonların geliştirilmesine dayanır (5). Bu aileye halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, desfluran ve sevofluran dahildir. Bu ajanların bazılarının artık sadece tarihsel önemi kalmıştır. Klinik anestezi uygulamalarında günümüzde ağırlıklı olarak O₂-tıbbi hava ve O₂-azot protoksit karışımları ile inhalasyon ajan olarak izofluran, desfluran ve sevofluran kullanılmaktadır (6).

İnhalasyon anesteziği, alveol membranından pasif difüzyon ile perialveoler kapiller içindeki kana geçer. İnhalasyon anesteziğinin bir kısmı değişime uğramadan alveollerden atılır. Anestezi sırasındaki amaç, ilacın etki yeri olan santral sinir sisteminde yeterli konsantrasyona erişmesini sağlamak ve bu düzeyi idame ettirmektir. İnhalasyon anesteziğinde kullanılan ideal bir ajan;

- Hızlı ve yumşak bir etki başlangıcına sahip olmalı
- Sedasyon, hipnoz, amnezi, analjezi, kas gevşemesi etkileri omalı
- İntraoperatif olumsuz etkilerden (kardiyovasküler instabilite, organ ve ya doku hasarı, eksitator etkinlik ve s.) yoksun olmalı
- Postoperatif olumsuz etkiler olmaksızın bir derlenme sağlamalı
- Düşük maliyetli olmalı

Modern kullanılan inhalasyon anesteziğinden hiç biri bu gereksinimleri tam olarak karşılamamaktadır. Bu sebeple kullanılan ajanın türüne hasta ve yapılacak operasyon bazlı düşünülerek karar verilmelidir (7).

MAK (minimum alveolar konsantrasyon) değeri: 1 atmosfer basınç altında inhale edilen anesteziğin deneklerin %50'sinde ağırlı bir uyarana karşı (cerrahi cilt kesisi) hareket şeklinde bir yanıt oluşmasını engellemek için gerekli olan minimum alveolar konsantrasyonudur. MAK kullanılan ajanın alveolar basıncı (P_A) ile denge halinde olduğu için beyindeki parsiyel basıncı yansıtır (8).

MAK değerinin %50 hasta popülasyonu için geçerli olduğu unutulmamalıdır. Klinik uygulamalarda olguların en az %95'de hareket şeklinde yanıtın önlenmesi amacıyla MAK değerinin 1.2-1.3 katının kullanılması gerekir. İnhalasyon anesteziğinin kombine edilmesi MAK değeri üzerine additif bir etki oluşturur. Ancak inhalasyon ajanlarının anesteziğin etkileri kabaca additif iken diğer etkileri additif olmaya bilir (9).

MAK değeri çeşitli fizyolojik ve farmakolojik faktörlerden etkilenir.

MAK değerini arttıran etkenler:

- Genç yaşı
- Hipertermi
- SSS'de katekolamin depolanması arttıran ilaçlar
- Kronik alkolizm
- Hipernatremi
- Hipertiroidi
- Hiperkapni
- Artmış atmosferik basınç

MAK değerini azaltan etkenler:

- Artan yaşı
- Hipotermi
- Opioidler-benzodiazepinler
- Gebelik
- Alfa-2-agonistler
- Hipokapni
- Hipotiroidi
- Hiponatremi
- Azalmış atmosferik basınç
- Lityum

Hareketsizliğin yanı sıra MAK değeri MAK-awake, MAK-amnesia, MAK-bar kavramlarını kullanarak bilinsizliyi, amneziyi, otonomik yanıtı değerlendirmek için klinik olarak kullanılmaktadır. MAK-awake %50 hastada şüurun açıldığı ve ya kapanmaya başladığı konsantrasyonu gösterir ve kullanılan ajana göre 0.33 ile 0.66 MAK arasında değişir. MAK-awake özellikle derlenme süresi açısından önemlidir (11).

MAK-amnesia zararlı bir uyarının hatırlanmasını bastırmak için gereken anestezi konsantrasyonudur. Beyinde volatil anestezipler açık epizodik hafızanın oluşumundan sorumlu olan amigdala, hipokampus ve korteks üzerine etki eder. MAK-amnesia değeri kabaca 0.25 dir (10-11).

MAK-bar kavramı %50 hastada cerrahi uyarana otonomik yanıtı baskılayan MAK değeridir. Bu değeri tanımlamak için kullanılan otonomik reflekslere kalp hızı, tansiyon, pupil boyutları gibi refleksler dahil edilebilir. Genellikle MAK-bar 1.5 civarındadır. Ancak hastaların %95'de adrenerjik stimulastona yanıtı bloke etmek için hayatı tehdit edebilecek 2-2.5 değerlerine ulaşmak gerekmektedir (10,12).

Tablo 1. İnhalasyon anesteziklerinin MAK değerleri

Adı	MAK (%)	Buhar Basıncı (mmHg 20 °C)
Azot protoksit (N ₂ O)	105	39000 (52 bar)
Halotan	0.75	243
Enfluran	1.7	175
İzofluran	1.2	250
Desfluran	6	663
Sevofluran	2.05	160

Fiziksel özellikleri: Nitröz oksit ve xenon dışındaki modern inhalasyon anestezikleri organik bileşikler olan halojenli eter ve ya hidrokarbonlardır. Hidrokarbon ve eterlerin halojenizasyonu anestezik potens, aritmojenite, yanma ve tutuşma gibi özellikleri ile kimyasal stabiliteyi etkilemiştir. İzofluran, sevofluran ve desfluranda bulunan eter kısmı halotanda bulunmaz. Nitröz oksit, yüksek basınçlarda sıvı haline gelmesine rağmen ortam sıcaklığında gaz halinde bulunur; diğer inhalasyon anestezikleri ise ortam sıcaklığında sıvı haldedir. İnhalasyon anestezikleri su molekülleri gibi farklı hallerde bulunabilir. Bu ajanlar ya gaz ya da buhar şeklinde hastaya uygulanır. Siklopropan, xenon ve N₂O hariç inhalasyon ajanları buhar halde uygulanır. İnhalasyon ajanlarının kaynama noktası oda sıcaklığının çok üzerinde olmalıdır. Oda ısısının kaynama noktasına yakın olması ufak ısı oynamalarında ajan konsantrasyonunda anormal değişimlere neden olabilecektir. Bu problem özellikle kaynama noktası 23.5°C olan desfluran için geçerlidir, bu yüzden özel bir vaporizatör ile kullanılır (13).

İnhalasyon anesteziklerinin önemli fiziksel özelliklerinden biride buhar basıncıdır. Gaz şeklinde uygulanan ajanlar %0 ile %100 konsantrasyon arasında verilebilirken, buhar şekliyle kullanılan ajanların maksimum konsantrasyonu buhar basıncı ile sınırlıdır. İnhalasyon ajanlarının buhar basıncı belirli bir ısı için geçerlidir. Isı arttıkça buhar basıncı ve maksimum buhar konsantrasyonu da artacaktır. Bunun tersi de ortam ısısının düşmesi halinde geçerli olacaktır. İnhalasyon ajanlarının hastaya verilmesini ayarlayan vaporizatörler buhar basıncı ve ısı gibi özellikler göz önüne alınarak tasarlanmıştır. Sevofluran ve izofluran değişken-bypass vaporizörlerle verilir. Desfluranın deniz seviyesinde, 20°C'deki buhar basıncı 663 mmHg (milimetre civa)'dır ve ayarlanan konsantrasyonda desfluran buharının verilmesi için özel olarak tasarlanmış vaporizörler (Tec 6, Datex-Ohmeda) kullanılır (13-14).

Farmakokinetiği: İnhalasyon anesteziklerinin farmakokinetiği, alveolden sistemik dolaşıma alınımını (absorbsiyonunu), vücutta dağılımını ve sonunda akciğerlerden eliminasyonunu veya başta karaciğer olmak üzere metabolize edilmesini tanımlar.

Gazların sıvı ortamda sıvı faz ve gaz faz olmak üzere iki ayrı komponenti mevcuttur. Vücut sıvılarında eriyen inhalasyon ajanlarının da bir kısmı sıvı faza geçmekte, bir kısım gaz molekülleri de sıvı ile kimyasal olarak birleşmeden gaz özelliğini korumakta ve bir parsiyel basınç oluşturmaktadır. Ajanların kan ve dokulardaki gaz fazdaki moleküllerinin sayısı yani parsiyel basıncı sabittir. Ancak o gazın kan ve dokularda ne kadarının sıvı faza geçeceğini ve hangi miktarda bulunacağını belirleyen özellik solübilitesi yani erirliğidir (Ostwald solübilite katsayısı). Sıvı faza geçmiş gaz miktarı ne kadar fazla ise ajanın solübilite katsayısı da o kadar büyük olacaktır (15-16).

İnhalasyon ajanların farmakokinetiğinde gazların geçiş yaptığı iki komşu ortam arasındaki rölatif erirlik önemlidir ve buda partiyon katsayısı olarak ifade edilir. Partiyon katsayısı iki komşu ortam (kan/gaz, beyin/kan, yağ/kan gibi) arasında gazın parsiyel basıncı eşitlendiğinde volüm ya da konsantrasyonun oranıdır. Kan/gaz partiyon katsayısı düşük ilaçlar (azot protoksit, desfluran gibi) hızlı, tam tersi yüksek olanlar (metoksifluran, halotan gibi) yavaş indüksiyon ve derlenme oluşturur (17,18).

Tablo 2. Partiyon katsayıları

	Kan/gaz	Beyin/kan	Yağ/kan
Azot protoksit	0.47	1.1	2.3
Halotan	2.4	2.9	60
Metoksifluran	12	2	49
Enfluran	1.9	1.5	36
İsofluran	1.4	2.6	45
Desfluran	0.42	1.3	27
Sevofluran	0.65	1.7	48

İnhalasyon anesteziinde hedef, ajanın alveolden kana, kandan ise kapiller ve hücre membranlarını geçerek beyinde hedeflenen parsiyel basınca ulaşmasıdır. Alveoldaki düzey sıklıkla F_A olarak ifade ediliyor ve anestezi makinesi monitöründeki ekspiryum havasından örneklenen end-tidal ajan konsantrasyonu ile aynı değeri ifade eder ($F_A = F_{\text{end-tidal}}$). F_A anestezi başlangıcı ve idamesindeki anestezi derinliği, derlenme ve MAK hakkında bilgi veren önemli

bir araçtır. İnhalasyon ajanları sıvı ortama yani kana ve dokulara geçene kadar, atmosfer basıncı sabitken F_A ile P_A paralellik gösterir. Beyin ve diğer tüm dokular kendilerine arteriyel kan akımıyla sunulan inhalasyon anesteziğinin arteriyel parsiyel basıncı (P_a) ile denge durumuna gelirler. Benzer şekilde, kan da anesteziğin alveolar parsiyel basıncı (P_A) ile denge haline gelir. Ancak kan ve dokularda ajanın ne kadar volümde bulunacağı yani konsantrasyonu değişmekte, parsiyel basıncı ise sabit kalmaktadır. Bu durumda $P_A = P_a = P_{beyin}$ ifadesi doğru, bazen aynı anlamda kullanılan $F_A = F_a = F_{beyin}$ ifadesi ise hatalıdır (19,20).

İnhalasyon ajanların alveolde artışını etkileyen ‘konsantrasyon etkisi’, ‘augmented inflow etkisi’, ‘2.gaz etkisi’ gibi kavramlar vardır. Vaporizatörde açılan konsantrasyon sadece F_I ’i değil F_A/F_I artış hızını da etkiler. İnspiratuar ajan konsantrasyonunu arttırmak alveoler konsantrasyonda daha belirgin bir artışa yol açar. İndüksiyonun ilk nefesinde oluşan tabloya ‘konsantrasyon etkisi’, sonraki solukta, ilk nefeste kana geçen ajanın yerini dolduran taze gazın alveolde oluşturduğu yeni bileşimi yaratan tabloya ‘augmented inflow etkisi’ denir. N_2O ’nun beraberinde kullandığı inhalasyon ajanının F_A/F_I artışını hızlandırması ‘2.gaz etkisi’ diye tanımlanır (20-22).

HALOTAN

İnhalasyon ajanlardan Br atomu içeren tek ajandır. Güzel kokulu, berrak ve renksiz sıvıdır. Myokardial depresyon yapar ve katekolaminlerin aritmojenik etkilerine duyarlılığı arttırır. Volatil ajanlar arasında karaciğer metabolizması en ön planda olan ajandır. Bronkodilatasyon ve ucuzluk gibi avantajlarına karşın, hepatotoksisite ve ciddi aritmik potansiyeli nedeniyle kullanımdan kalkmıştır (23-25).

ENFLURAN

Halotana oranla daha stabil yapıya sahip karakteristik kokulu, berrak ve renksiz bir sıvıdır. Miokardial depresyon ve hipotansiyona neden olur. İnhalasyon ajanlardan en ciddi hipotansiyon yapanıdır. Serebral kan akımını ve intraserebral basıncı önemli oranda arttırır. EEG’de epileptiform aktivite izlenir (23-25).

İSOFLURAN

Enfluranın kimyasal izomeridir. Keskin kokulu, berrak ve renksiz sıvıdır. Ciddi sistemik vazodilatasyon yapar. Keskin kokusu nedeniyle solunum yollarını irrite eder. İntraserebral basıncı en az etkileyen inhalasyon ajanlardandır. Serebral otoregulasyonu olumsuz etkilemez (24,26).

DESFLURAN

İsoflurana yapısal olarak çok benzer. Keskin iritan kokulu, renksiz, berrak sıvıdır. Buharlama basıncı yüksek olduğundan yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynar, bu yüzden özellikle vaporizatörle kullanılır. Sempatik stimulasyon etkisi vardır, bu etki özellikle vaporizatörün yüksek konsantrasyonda açılması ve ya aniden artırılmasıyla görülebilir. Kan/gaz partiyon katsayısı düşüktür bu yüzden çok hızlı etki başlangıcı vardır (24). Ancak keskin kokusu ve havayolu irritasyonu nedeniyle laringospazma yol açtığından bu hızlı etki başlangıcı avantajına rağmen induksiyonda tercih edilmez (31). Serebral otoregülasyonu olumsuz etkiler, serebral kan akımını isoflurana oranla daha fazla artırır. CO₂ absorbanları ile reaksiyona girerek karbon monoksit oluşumuna yol açar (28-30).

SEVOFLURAN

Metil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi olan sevofluran ilk kez 1968 yılında Regan tarafından sentezlenmiştir. Sevofluran renksiz, hoş kokulu, non-irritan, yanıcı ve patlayıcı olmayan inhalasyon ajandır. Desfluran ve azot protoksit dışında diğer tüm inhalasyon anesteziklerinden daha hızlı induksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Hızlı derlenme nedeniyle hastanın operasyon odası ve anestezi sonrası yoğun bakım ünitesinden erken çıkartılmasına olanak vermektedir. Maske ile induksiyon sırasında minimal inspiratuvar irritasyon oluşturur. Nahoş olmayan kokusu, solunum yollarında iritan etki göstermemesi ve düşük çözünürlüğe sahip olması nedeniyle, özellikle pediatrik hastalarda, induksiyonda avantaj sağlar (24).

Miokard depresyon etkisi azdır, ancak ciddi sistemik vazodilatasyon etkisi ile arter basıncı düşer. Kardiyak debi önemli oranda etkilenmez, kalp atım hızı genellikle değişmez (32). Sevofluran, doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Hiperkarbiye solunum merkezinin yanıtı azalır, tidal volüm düşer. Bronkodilatasyon yapar. Serebral kan akımı ve intraserebral basınç üzerine etkileri minimaldir (34).

Sevofluran karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından %5 oranında metabolize olur. En önemli metaboliti F iyonudur. Floridler ise nefrotoksiktir ve bu etki izofluran, desfluran ve halotandan daha yüksektir (33). Ancak sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarında bile böbrek fonksiyonlarında bir bozukluğa neden olmamaktadır. Sevofluranla serum inorganik flor düzeyleri 50 µmol düzeyleri üstünde olduğunda bile herhangi bir renal yetersizlik olgusu bildirilmemiştir (35).

Ayrıca sevofluran CO₂ absorbanları ile reaksiyona girerek compound A oluşumuna yol açar. Compound A'nın farelerde böbreklere toksik etkileri olduğu gösterilmesine rağmen, insanlarda böyle bir bulgu elde edilmemiştir (36,37).

C. DÜŞÜK AKIMLI ANESTEZİ

Düşük akımlı anestezi terimi, yarı-kapalı yeniden solutmalı bir sistemle uygulanan ve yeniden solutma oranının en az %50 olduğu inhalasyon anestezisi tekniklerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Düşük akım terimini ilk kez 1952 yılında Foldes, taze gaz akımını 1 l/dakikaya düşürdüğünde kullanmıştır. Virtue 1974 yılında taze gaz akımının 0.5 l/dk'nın üzerine çıkmadığı, minimal akım adını verdiği bir teknik tanımlamıştır (39). Anestezi makinelerinin yüksek standarda sahip olması, anestezi gaz bileşimini sürekli ve ayrıntılı biçimde analiz eden monitörlerin varlığı, çok az metabolize olan modern inhalasyon anesteziiklerinin farmakolojik özelliklerinin öğrenilmesi düşük akımlı anestezinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır (38).

Tablo 3. Taze gaz akımlarının Baxter sınıflaması

Akım türü	Akım hızı (l/dk)
Metabolik	<0.25
Minimal	0.25-0.5
Düşük	0.5-1
Orta	1-2
Yüksek	2-4
Çok yüksek	>4

DAA uygulayabilmek için halka sisteminde kaçak bulunmamalıdır. Modern cihazlarda taze gaz akımı azaltılmasına rağmen, kontrollü solunumda hastaya verilecek soluk hacmi garanti altına alınır. Körük tipi ventilatör kullanan cihazlarda hacim ve akım sensörleri gaz akımını eşleştirir ve kaçağı telafi eder. Düşük akım uygulayabilmek için inspiryum ve ekspiryum gaz karışımında farklı gazların analizini yapabilen bir sistem gereklidir (41). Hasta güvenliği açısından ilk sırayı O₂ konsantrasyonunun doğru ölçümü ve izlemi alır (42). O₂ gibi inhalasyon anesteziiklerinin de konsantrasyonlarının izlenmesi gereklidir, ekspiryumdaki konsantrasyonun yaşa uygun MAK değeri ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir

Düşük akımda inhalasyon anesteziiklerin tüketimini belirleyen faktörler ajanın erirliği, metabolizması ve anesteziik potensidir. Erirlik ve metabolizma ne kadar düşük ve ajan ne kadar potent ise, denge oluştuktan sonra ajan tüketimi o kadar azalır. Böylece sistemi besleme gereksinimi de azalır.

İnhalasyon anestezisinde kullanılan N₂O gazının, akciğerde nitrojenle yer değiştirmesi önemlidir. Düşük akımlı tekniklerde hastanın fonksiyonel rezidüel kapasitesi ve devrede denitrojenasyon sağlamak için başlangıçta bir yüksek akım periyodu gereklidir. Bu dönemde vücuttan azotun uzaklaştırılması, solunum devresinde hedef gaz konsantrasyonlarına ulaşılması, anestezi ajanının hedeflenen değerlere ulaşması gerçekleşir. İnhalasyon ajanı hedef değerlere ulaştığında akım düşürülür (44).

DAA'de verimli bir başlangıç faz oluşturmak için aşağıdakıların yapılması uygundur:

1. Yüksek TGA ile başlamak
2. Düşük çözünürlüğü olan volatil ajanları (sevofluran, desfluran) seçerek hedef konsantrasyona daha hızlı ulaşmayı sağlamak
3. Verilen ajanın konsantrasyonunu başlangıçta yüksek tutmak.

Diğer teknikler gibi düşük akım tekniğinin de uygulanamayacağı durumlar söz konusu ola bilir. Bunlar kısaca aşağıdaki şekilde özetlene bilir (40,41):

- Kısa süreli, yüz maskesi ile yapılan uygulamalar
- Devreden gaz kaçağının olması
- Hava yolunda gaz kaçağının fazla olacağı girişimler (bronkoskopi gibi)
- O₂, inhalasyon ajan ve N₂O'nun inspiryum ve ekspiryum değerlerinin izlenememesi
- Malign hipertermi öyküsü
- Septisemi, ağır bronşiyal astma

Düşük akım anestezisinin klinik ve çevresel avantajları, aynı zamanda dezavantajları mevcuttur;

Avantajları :

- ***Gazların tüketiminde (maliyette) azalma***

Rutin klinik uygulamada düşük akımlı tekniklerin yerleşmesine yönelik uygun eğitimsel çabalarla inhalasyon ajanlarının tüketimini belirgin oranda azaltmak olasıdır. Parasal tasarruf oranı; anestezi uygulamasının süresine, seçilen ajanın fiyatına ve elbette akım miktarındaki azalmanın boyutuna bağlıdır (45).

- ***Çevre kirliliğinde azalma***

Çevre bilincinin artması ile atmosferdeki anestezi gazlara maruziyet vurgulanmaktadır. Atmosfere salınan N₂O'nun %1 kadarı tıbbi kaynaklıdır. N₂O'nun ozon tabakasını inceltici etkisi, inhalasyon anesteziğinin ise sera etkisi daha belirgindir. Çevre sağlığı açısından on-on beş dakikayı aşan girişimlerde akımın düşürülmesi önerilmektedir (46,47).

- ***Klinik yararları***

Spontan solunumda solunan gaz karışımı üst hava yolunda nemlendirilip ısıtılarak alveole ulaşır. Anestezi uygulamalarında ısı-nem değiştirici filtrelerin kullanılması tüm akımlarda nemin korunmasını sağlarken, filtre yokken TGA 3 l/dak üzerine çıktığında hedeflenen nem düzeyine ulaşamamaktadır. Kuru ve soğuk gaz karışımı uygulanan süreye bağlı olarak trakeobronşiyal epitelde ilev bozukluğuna yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda DAA grubunda mukosilyer aktivitenin daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Nem kaybına benzer şekilde ısıнын düşmesi de mukosilyer işlevi olumsuz etkiler. Erişkinlerde düşük TGA ve filtre kullanımı ile birlikte inhale edilen gazlarda 29-30°C sıcaklık sağlanabilmiştir (48).

Sonuç olarak DAA geri soluma ile yüksek akıma göre hava yollarında daha iyi nemlenme ve ısı korunması sağlayarak solunum işlevine olumlu katkıda bulunur.

Dezavantajları :

- ***Isı birikimi olasılığı***

Yukarıda bahsedildiği gibi, ısı ve nemi koruyucu etkisi üstünlük olmasına karşın, çok uzun süreli uygulamalarda sodalaym kaynaklı ısı birikimi olasılığından söz edilmektedir.

- ***İnspire edilen gaz konsantrasyonlarının tam bilinmemesi***

Günümüzde O₂, CO₂, N₂O ve inhalasyon ajan konsantrasyonlarını ölçen monitörlerin uygulamaya girmesiyle bu sorun aşılmıştır.

- ***Derlenme süresinin uzaması***

Düşük taze gaz akımına bağlı olarak gaz bileşiminde hızlı bir değişiklik yapılamadığı için düşük akımda derlenme süresinin gecikmesini önlemek amacı ile anesteziyi sonlandırmadan önce yüksek taze gaz akımına geçmek yeterlidir.

- ***Bakteriyel kontaminasyon riskinin artması***

Yüksek taze gaz akımının sağladığı mekanik temizliğin olmayışı yüzünden artmış olabilecek bakteriyel kontaminasyon riskini azaltmak için; tek kullanımlık steril malzemeler, etkin mikrobiyal filtre kullanımı uygundur.

D. ANESTEZİ DERİNLİĞİ MONİTÖRİZASYONU

Anestezi yeterli derinliğe ulaştığında zararlı uyarıların (cerrahi uyarı) yol açacağı refleks yanıtları ve klinik bulguları baskılar. Uygulama sırasında anestezinin yüzeysel veya fazla derin olmasından kaçınılmalıdır. Yüzeysel anestezi somatik ve otonomik refleksleri yeterli kadar baskılamadığı için zararlı olabilmektedir (özellikle kardiyak hasta gibi rezervleri sınırlı hastalarda). Fazla derin anestezi ise yaşamsal fonksiyonları deprese ederek koma ve ölüme neden olabilmektedir (50, 54).

Genel anestezi sırasında cerrahi uyarana bağlı ağrının hissedilmesi vücut ve ekstremitelerdeki hareketleri ile otonom sinir sisteminin aktivasyonu (terleme, gözyaşı, pupil çapının değişimi, hemodinamik değişiklikler) gibi verilerle ilişkilendirilebilse de, özellikle kas gevşetici yapılan hastada anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde bu klinik bulgular yanıltıcı olabilir (54). Anestezi derinliğini ölçmek için geçmişten günümüze pek çok yöntem kullanılmıştır. Bu amaçla günümüzde de hala geçerliliğini koruyan;

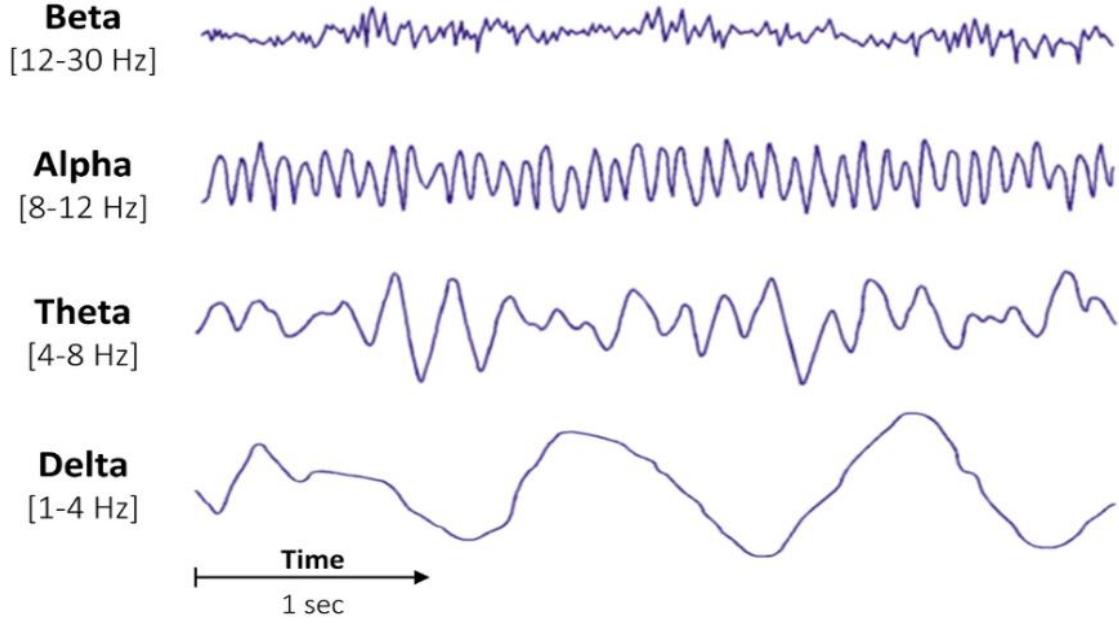
- Kirpik ve kornea refleksler
- Pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyon
- Göz kürelerinin hareketleri ve göz yaşarması
- Solunum sayısı, derinliği ve ritmi
- Cilt insizyonuna kardiyovasküler ve solunumsal yanıt
- Terleme
- Diyafragmatik solunum, çekilme gibi klinik bulgular anestezi derinliği

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (55). Bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür, ayrıca hastanın kullandığı diğer ilaçlar da bu bulguları etkileyebilir. Burada en önemli ölçü, cerrahi kesinin bu belirtilerde yol açtığı değişikliklerdir. Bahsedilen klinik değerlendirmenin yanı sıra günlük uygulamada henüz çok yaygınlaşmamış daha ileri izlem yöntemleri de vardır. Günümüzde kullanılan bu izlem yöntemlerinden işitsel uyarılmış potansiyel (auditory evoked potential, AEP) ve işlenmiş EEG monitörlerini söyleyebiliriz (56).

Anestezi altında EEG değişikliklerini doğru yorumlamak için normalde görülen EEG dalgaları bilinmelidir. EEG’de farklı dalga boyuna sahip 5 dalga bulunur (56, 57, 66).

- Delta dalgası: Derin uyku esnasında görülen en düşük frekanslı dalgalardır.
- Teta dalgası: Kişinin uyanıklık ile uyku arasındaki durumunu gösterir
- Alfa dalgası: Uyanık halde, rahat ve sakin durumda görülür, alfa aktivitesi gözler açıldığında baskılanır.

- Beta dalgası: Gözler açık, düşünme, karar verme gibi aktif durumlarda görülür. Uyanık halde yüksek amplitudlu beta aktivitesi sedatif-hipnotik ilaç kullanımını düşündürür.
- Gama dalgası: Aşırı zihinsel aktiviteye neden olan durumlarda görülür.



Şekil 1. Normal EEG dalgaları.

Genel anestezi indüksiyonunda sedasyon ile birlikte EEG değişiklikler başlar. Bu değişiklikler 4 fazda tanımlanabilir (53).

- **Faz 1:** Genel anestezinin yüzeyel safhasıdır. Beta aktivitede azalma ve alfa ile delta aktivitesinde artış ile karakterizedir.
- **Faz 2:** Bu ara dönemde beta aktivite iyice azalır, alfa ve delta daha da artar. Alfa ve delta aktivite artışı frontal EEG sinyalinde daha belirgin (frontal baskınlık) olduğu için anestezi derinlik monitörlerinin elektrotları frontal kortekse yerleştirilir.
- **Faz 3:** Derin anestezi evresidir. Sporadik alfa ve beta aktivitelerinin arasında sessiz zamanlar gözlenir. Bu paterne 'burst supresyon' denir.
- **Faz 4:** Çok derin anesteziyi gösterir, EEG monitöründe sadece izoelektrik hat izlenir.

Bu bahsedilen EEG değişiklikleri GABA-A üzerine etkili anestezikler için geçerli olup, NMDA reseptörleri üzerinden etkili olan ketamin, azot protoksit gibi ajanların kullanımında görülmez, çünkü bu ajanların iyi bir analjezik etkisi olsa da, zayıf hipnotik etkiye sahiptirler ve EEG dalgalarında yavaşlamaya neden olmazlar (56).

Bahsettiğimiz işlenmiş EEG verilerini kullanarak anestezi derinliğini ölçen monitörlere Bispektral indeks (BİS) monitörü, Narkotrend monitörü (NCT) VE Entropi modülü örnek gösterilebilir (61). Sistem EEG sinyalinin Fourier transformasyonu ile değerlendirilmesine esasına dayanır. Fourier teoremine göre herhangi bir düzensiz ve karmaşık sinyal çözümlenip, değişik amplitür, frekans ve fazlardan meydana gelen sinüzoidal dalgalara ayrıştırılabilir.

Bispektral indeks (BİS): En yaygın kullanılan anestezi derinliği monitörüdür. 1985 yılından beri Aspect medikal sistemleri tarafından geliştirilen bir sistemdir ve 1996 yılında FDA tarafından beyin üzerindeki anestezik etkiyi monitörize eden bir araç olarak kabul edilmiştir. BİS monitörizasyonu için dört elektrotlu bir sensör frontal ve frontotemporel bölgeye yerleştirilir (58).

BİS'de EEG sinyallerinin genliği ölçülerek güç spektral analizi yapılır. BİS monitörü sinyal kalite indeksi, baskılanma oranı (Supression ratio SR), elektromiyografi aktivitesi ve ham EEG dalga şekli hakkında da bilgi verir. Sinyal kalite indeksinin %50'nin üzerinde olması yeterli EEG transmisyonunu gösterir. SR önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR 0 olarak görüntülenmektedir. Elektromiyografik güç BİS yükselişlerine EMG etkisini gösterir, örneğin 40-50 dB üstünde olması BİS'de ciddi etkileşime sebep olabilir (57,58).

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezi ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir. 0-40 derin anesteziyi, 40-60 yeterli derinlikte anesteziyi, 60-70 yüzeysel anesteziyi, 70-90 sedasyonu, 90-100 uyanıklığı gösterir (60).

Diğer anestezi derinlik monitörleri gibi BİS de ideal anestezi derinlik monitörü olmaktan henüz uzaktır. BİS indeks değeri 15-30 saniye önceki EEG datasından elde edilir. Bu nedenle ölçümden hemen önceki bir durumun göstergesidir. BİS değerleri bir çok değişkene bağlıdır; beyindeki anestezi konsantrasyonu, cerrahi stimülasyon, analjezi seviyesi gibi. Bu dinamik değişkenlerle ölçülen BİS değerleri değişkenlik gösterebilir. Yine de yüksek oranda beyinin bu yeni durumlara yanıtının etkisini göstermektedir (58).

Narkotrend Monitör: Ham EEG sinyali çok değişkenli, tanımlanmış EEG gruplarına atayarak analiz yapar. Narkotrend tek kanallı EEG sinyallerini biri nötral olmak üzere üç elektrot ile alın bölgesinden alır. Sayısal narkotrend indeksi BİS gibi 0-100 değerleri arasında değişir, bu değerlere göre on beş evreye ayrılır (64).

Tablo 4. Narkotrend monitörün indeks değerleri.

EVRE		İNDEKS
A	Uyanıklık	95-100
B ₀	Sedasyon	90-94
B ₁		85-89
B ₂		80-84
C ₀	Yüzeysel anestezi	75-79
C ₁		70-74
C ₂		65-69
D ₀	Genel anestezi	57-64
D ₁		47-56
D ₂		37-46
E ₀	Derin hipnoz	27-36
E ₁		20-26
E ₂		13-19
F ₀	Burst supresyon	5-12
F ₁		0-4

Entropi: Entropi çoğunlukla bir sistemdeki rastgelelik ve düzensizlik olarak tanımlanır. Entropi hesaplamaları için Shannon entropi, yaklaşık entropi ve spektral entropi olmak üzere başlıca 3 yöntem kullanılır. Ticari cihazlardaki entropi modülü spektral entropi hesaplamalarını kullanır. Ölçüm için frontotemporal bölgeye üç elektrot yerleştirilerek tek kanallı EEG toplanır, ham EEG verisi önce hızlı Fourier çevirimine uğrar, güç spektrumu gözlemlendikten sonra ise Shannon fonksiyonu uygulanarak her frekans için özgün değer elde edilir. Bu değerlerin toplamı spektral entropiyi belirler (61, 62).



Şekil 2. Entropi elektrotlarının yerleşimi.

Genellikle anestezi derinliği monitörlerinde EMG verisi artefakt varlığını yansıtırken, entropi EEG ve EMG aktivitesini ayrı ayrı değerlendirir. EMG aktivitesi hem nosiseptif uyarı şiddeti arttığında , hem de anestezi derinliği azaldığında artar.

Entropi monitörizasyonu iki sayısal parametreyi gösterir; durum entropisi (state entropy, SE) ve cevap entropisi (response entropy, RE). SE hastanın kortikal aktivitesini değerlendirirken, RE EMG aktivitesini de barındırdığından analjezi yeterliğinin dolaylı bir ölçümü olarak kabul edilir. SE, ağırlıklı olarak EEG aktivitesini temsil eden 0.8-32 Hz frekans aralığını kullanır, RE ise hem EEG hem yüz EMG'sinden oluşan 0.8-47 Hz'de hesaplanır. Yüz EMG'sinin görünümü hastanın genellikle nosiseptif olan bir dış uyarana yanıt verdiğini gösterir. RE-SE farkı nosisepsiyon ve yetersiz anesteziye işaret edebilir (59).



Şekil 3. Entropi modülü.

SE, anestezi ajanlarının oluşturduğu hipnotik etkiyi değerlendirmede daha doğru bir tercihtir, çünkü SE, EEG sinyallerini baz alır ve fasiyal kaslarda oluşan hareketlerden çok az etkilenir (63). SE değeri her zaman RE'den düşük ve ya ona eşittir. RE'nin 0-100 arasında bir değer aralığı varken, SE değeri 0 ile 91 arasında değişen bir sayıdır. EMG aktivitesi olmadığında SE ve RE birbirine eşdeğerdir, her iki parametre 40-60 arasında iken yeterli anestezi derinliğini gösterir (65).

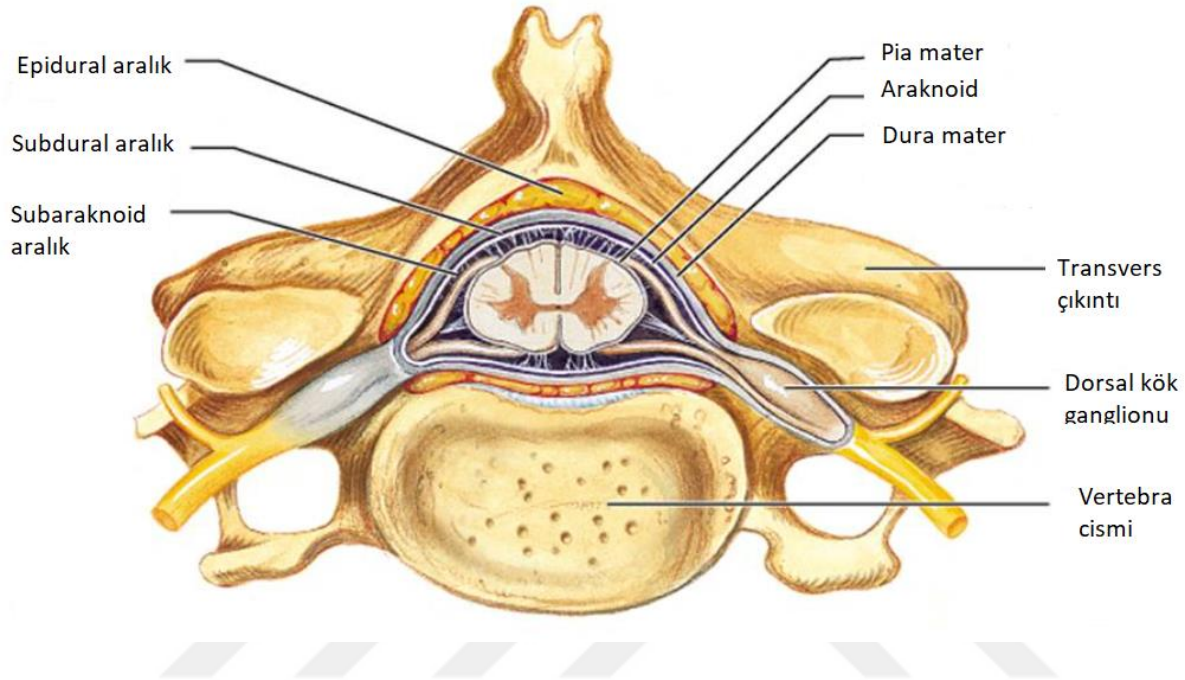
E. EPİDURAL ANESTEZİ

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta bloke edilmesiyle meydana gelen bir tür rejyonel anestezi yöntemidir. Başlıca sensoriyal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler. Anestezik solüsyonun verilme yerine göre, torakal, lumbal veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir (67).

Peridural anestezi 20. yüzyılın başında bulunmasına rağmen ancak 1940 ve 1950'lerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tuohy iğnesinin keşfinin epidural anestezinin yaygınlaşmasında büyük önemi olmuştur. Bir diş hekimi olan Ralph L.Huber bu iğnenin mucidi olmasına rağmen, iğneyi ilk kez dünyada popüler hale getiren Amerikalı bir anestezi uzmanı olan Edward Boyce Tuohy olmuştur (68).

E.1. EPİDURAL ARALIĞIN ANATOMİSİ: Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur. Tipik bir vertebranın anterior bölümü cisim (corpus), posterior bölümü arkus'dan (lamina) oluşur. Pediküller ve vertebral arkusun birleşim yerinde processus transversuslar bulunur. Birleşen laminaların dorsal çıkıntısı processus spinosustur. Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Spinal sinirlerin vertebral kanalı terk ettiği intervertebral foramenler, yanlarda vertebra arkusları üzerindeki çentiklerin birleşmesi ile meydana gelir. Arkada laminalar arasında oluşan interlaminal foramenler ise iğnenin epidural veya subaraknoid aralığa ulaşmasına olanak verir. Bu foramenler normalde üçgen biçiminde iken gövdenin öne fleksiyonu ile eşkenar dörtgen biçimini alırlar. Vertebraların arasında

intervertebral diskler vardır, bu disklerin periferik bölümü annulus fibrosus, sakral bölümü ise nukleus pulposusdan oluşur (70).



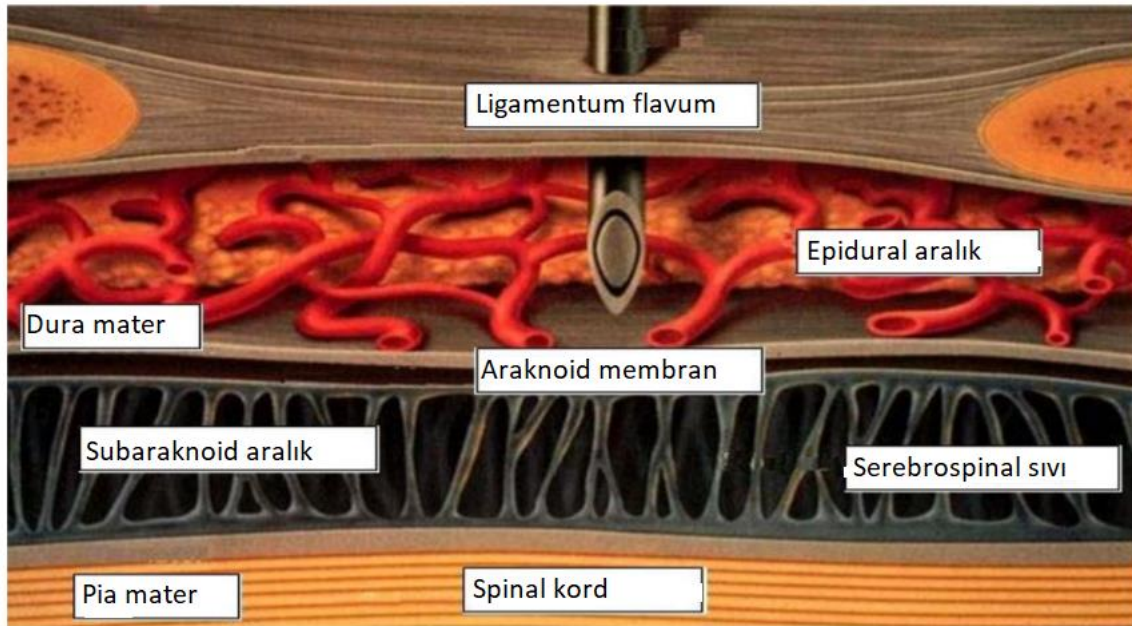
Şekil 4. Epidural aralık, spinal sinirlerin çıkışı.

Sagittal planda orta hattan girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt-ciltaltı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur. Bu ligamentler lomber aralıkta daha kalındır. Epidural aralıktan sonra dura mater yeralır. Bu da geçildiğinde subaraknoid aralığa ulaşılmaktadır (71).

Spinal kanalı saran zarlar, beyni saran zarların devamıdır. Bunlar dura mater, araknoid ve pia materdir. Spinal kord foramen magnum hizasında başlar. Kord medullaris halinde sonlanır. Spinal kordla vertebral kolon arasındaki farklı gelişim sonucu spinal segmentlerle vertebra aynı seviyede bulunmaz. Ön ve arka köklerin birleşmesi ile 31 çift spinal sinir oluşur. Spinal kordun sonlanma hizasından sonra lomber ve sakral sinirler kauda equinayı oluştururlar. Dural kılıf 2. sakral segment hizasında sonlanır ve filum terminale olarak devam eder (70,71).

Epidural aralık, dural kılıf uzantılarını çevreleyen potansiyel bir boşluk olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Ventral olarak dura ile, dorsal olarak ligamentum flavum ile bağlanır. Foramen magnumdan sakral hiatusa uzanır.

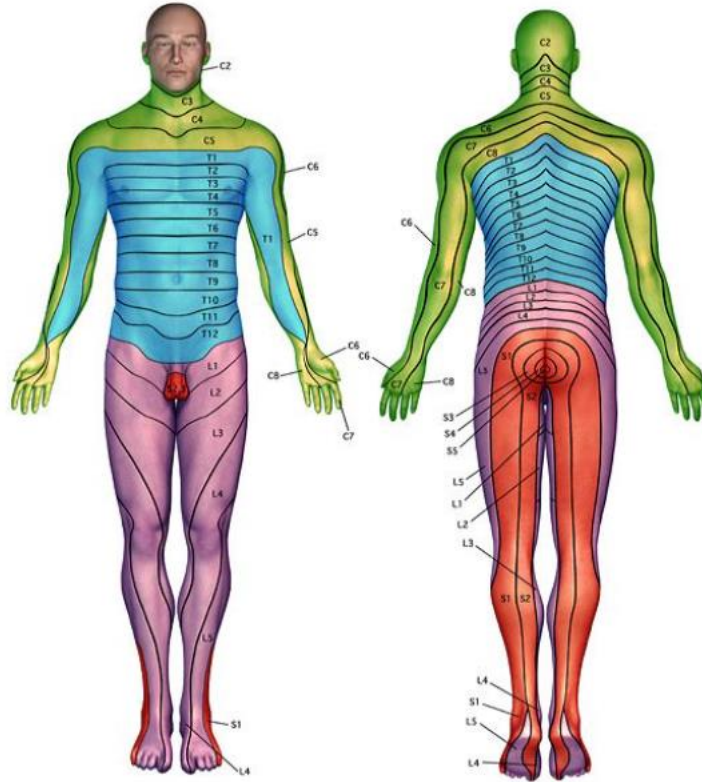
Epidural boşluğun hemen yanında dural “cuft”larla karşılaşılır. Boşluk intervertebral foramenler yoluyla paravertebral alanla ilişkidir. Bu bölgedeki ince dura, lokal anestezi maddelerin serebrospinal sıvıya erişimine izin verir ve epidural anestezi için bir temel oluşturur. Böylece, epidural anestezide lokal anestezi maddeler nöral dokulara doğrudan enjekte edilmez, enjeksiyon noktasından diffüzyonu gerektirir. Bu nedenle enjekte edilen ilaç miktarı, her spinal segment için spinal anestezide olduğundan daha fazladır. Epidural aralık; areolar adipoz bir doku içinde dural kılıfları ile birlikte spinal sinirleri, spinal arterleri, lenfatikleri ve oldukça geniş bir venöz pleksusu içerir. Ven boşlukları dahil olmak üzere geri dönüşte herhangi bir engelle karşılaşılması kollateral akımdan kaynaklanan azigos sisteminin konjesyonuna neden olacaktır. Bu durum, intraabdominal basıncın arttığı (örn; asit, obez yapı, hamilelik v.b.) hastalarda meydana gelir. Kanamalardan ya da iğnelerin ve kateterlerin doğrudan epidural boşluktaki venlerin içerisine yerleştirilmesinden kaçınmanın en iyi yolu, epidural aralığa girişte mümkün olduğunca orta hatta yakın kalmaktır (75,76).



Şekil 5. Epidural aralıktaki yapılar.

Epidural aralığa verilen solusyon C1 segmentinin üstüne çıkamaz. Önde en dar, arkada en geniş olarak bulunan epidural aralık, servikal bölgede 1-1,5mm, üst torasik bölgede 2,5-3,0 mm, alt torasik bölgede 4-5 mm ve en geniş olmak üzere lumbar bölgede 5-6 mm genişliğindedir. Epidural aralıkta servikalden sakrale doğru azalan oranda bir negatif basınç vardır, torasik bölgede en fazla, sakralde en az olmak üzere, hastaların %80'inde negatif basınç mevcuttur. Bu negatif basınç epidural anestezi tekniklerinin temelini oluşturur (69).

E.2. EPİDURAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ: Epidural anestezi bölgesel anestezi sağlamakla birlikte etkileri tüm sistemleri etkilemektedir. Spinal ve epidural anestezinin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik paralizidir. Epidural aralığa verilen lokal anestezi dozunu gözönüne alındığında, vasküler absorpsiyona bağlı sistemik etkilerinin de görülebileceği unutulmamalıdır. Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C₈-L₂ segmentleri arasında bulunurlar. Parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde bulunurlar (S₂-S₄). Vertebral kolonu terkeden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar. Epidural ve spinal anestezi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir (73).



Şekil 6. Vücut dermatomları.

Kardiyovasküler etkiler: Epidural anestezinin yüksekliğine bağlı olarak bloke edilen sempatik liflerin sayısı ile orantılı olarak hipotansiyon gelişebilir. L₂'nin altında oluşan blok ile etkilenmezken, T₁₋₃ arasında tam sempatik denervasyon oluşur. Sempatik denervasyon bölgesinde arter ve arterioller dilate olmakta, total periferik direnç ve kan basıncı düşmektedir. Venöz dilatasyon ve kanın periferde göllenmesi ise venöz dönüşü azaltır böylece, kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer (80).

Kalbin sempatik innervasyonu T₁-T₅ düzeyinden, orta servikal, stellar ve ilk dört torasik gangliondan sağlanmaktadır. Bundan dolayı T₅ düzeyinin üzerindeki bloklar yüksek, altındaki bloklar ise alçak epidural blok olarak adlandırılmaktadır. Epidural bloğun 4. torasik dermatomdan daha yukarı çıkması ile kardiyak efferent sempatik liflerin (kardio-akseleratör) bloke olması sonucunda bradikardi oluşur. Venöz dönüşün azalması ile sağ kalp basıncı düşer. Bu da refleks bradikardiye neden olur (Bain-bridge refleksi). Hidrostatik karotik sinüs refleksi ve diğer baroreseptör mekanizmalar düşük kan basıncına taşikardi ile cevap verirlerse de bradikardi daha sıklıkla görülür, çünkü Bain-bridge refleksi baskındır (76,80).

Solunumsal etkiler: Epidural bloğun üst seviyesi T₇₋₁₀ arasında ise solunumda önemli bir değişiklik olmaz. Anestezi seviyesi torasik myotomları da kapsayacak şekilde yükseldikçe interkostal adelelerin assendan paralizisi başlar. Sırtüstü yatan istirahat halindeki kişide T₄'e kadar olan bloklarda, innervasyonu n.frenikus ile olan diyafragmanın kompanzasyonu ile solunum fonksiyonları genellikle etkilenmez. Hatta bütün interkostal adeleler paralize olsa dahi diyafragmanın kompanzasyonunun respiratuar homeostasis'in sağlanmasına yeteceği bildirilmiştir. Karın kaslarının ve interkostal kasların paralizisinden sonra kişi öksüremez. Aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (73,80).

Akciğerle sempatik innervasyonunu T₂₋₄ spinal köklerden almaktadır. Adrenal medulla ile birlikte sempatik stimülasyon bronşial dilatasyona ve pulmoner arter vazokonstrüksiyonuna yol açmaktadır. Yüksek bloklarda bu liflerin kısmen ya da tamamen bloke olmaları ile vagal aktivitede artma ve bronşial spazm görülebilir (76).

Gastrointestinal etkiler: Epidural blok sonrasında sempatik blok sonucu, parasempatik aktivite artışı ile peristaltik hareketler artar. Bu şekilde postoperatif dönemde ileus gelişmesi engellenmiş olur. Ancak peristaltizm artışı ve intraabdominal basınç artışı intestinal obstüksiyon halinde istenmeyen etkilerdir (81).

Mesane fonksiyonuna etkisi: S₂₋₃₋₄ düzeyinde blok sonucu geçici atoni gelişir. Bu atoni kısa süreli olup, blok sonrası distansiyon kısa sürmektedir. Lokal anesteziğin etkisinin geçmesi ile mesane fonksiyonları normale döner. Çok az vakada idrar sondası takmak gerekebilir (79).

E.3. EPİDURAL ANESTEZİ TEKNİKLERİ:

Oturur pozisyonda, enjeksiyon noktasının belirlenmesi ve enjeksiyon alanının arıtım ile örtümü asepsi ve antisepsi kurallarına göre yapılır. Seçilen intervertebral aralıkta enjeksiyon noktasında cilt, cilt altı ve interspinöz ligament içine kadar olan alanda 3-5 ml LA ile anestezi sağlanır. Epidural iğne interspinöz ligamente kadar (3-4 cm) ilerletilir. Bu aşamadan sonra mandreni çıkarılır. Epidural anestezi için genellikle iki tip iğne kullanılır. En yaygın olarak kullanılanı künt ve kıvrık uçlu Tuohy iğnesidir. Ucunun künt oluşu duranın delinmesini güçleştirmekte, açıklığının yana bakması da içinden geçirilen kateterin başa veya ayağa doğru yönlendirilmesini sağlar. Diğer ve daha az kullanılan iğne tipi, açıklığı uçta olan Crawford iğnesidir (71,72).

Negatif basınç yöntemleri:

-Asılı damla yöntemi: Bu yöntemde, interspinöz ligamente kadar ilerletilen iğnenin mandreni çıkarılarak baş kısmına bir damla LA solüsyon yerleştirilir. Ligamentum flavumun geçilmesinden sonra iğnenin baş kısmındaki sıvı damlasının epidural aralıktaki negatif basıncın etkisiyle emildiği görülür (76).

- Kapiller tüp (Odom) yöntemi: İğnenin arkasına içinde hava kabarcığı bulunan serum fizyolojik veya renkli sıvı ile doldurulmuş bir tüp takılır. Epidural aralığa girildiğinde sıvının içeri çekildiği görülür.

- Manometrik (Dogliotti) yöntem: İğne ucuna U şeklinde bir su manometresi takılır, epidural aralığa girildiğinde sıvı içeri çekilir.

Direnç kaybı yöntemi:

-Enjektör yöntemi: Bu yöntemde interspinöz ligamente kadar ilerletilen iğnenin mandreni çıkarılır ve 3-5 ml serum fizyolojik (Lund) veya hava (Dogliotti ve Pages) çekilmiş olan bir enjektör iğneye tesbit edilir ve iğne ilerletilirken enjektöre basınç uygulanır. İğne ligamentum flavuma ulaştığında enjektörde hissedilen direnç artar. İğne epidural aralığa girdiği anda enjektör içeriği hızla boşalır (77).

- Balon (Macintosh) yöntemi: Epidural iğnenin arkasına takılan ve 2-3 ml şişirilen balon, epidural aralığa girildiğinde sönmektedir.

Epidural aralığa girildikten sonra en azından dört düzlemde iğne her seferinde 90° döndürülerek dikkatli bir aspirasyon testi yapılır. Eğer spinal sıvı veya kan gözlenmiyorsa uygulamaya devam edilir. Eğer kan saptanırsa, girişim bir üst veya bir alt aralıktan tekrarlanabilir.

Kateter bir kez iğne ucunu geçtikten sonra geri çekilmemelidir. Geri çekilen kateteri iğne ucu yırtabilir veya kesebilir. Kateter epidural aralık içinde maksimum 5 cm ilerletilir, daha fazla ilerletilmesi halinde kendi etrafında veya geriye doğru kıvrılabilir. Daha sonra Tuohy iğnesi kateterin üzerinden çıkarılır. Kateterden kan veya spinal sıvı gelip gelmediği aspirasyon testi ile araştırılır .

Kateterden spinal sıvı veya kan geldiği saptanırsa geri çekilir ve bir üst veya alt aralıktan girişim tekrarlanır ya da genel anesteziye geçilir. Aspirasyon sonunda ne kan ne de spinal sıvı saptanmaz ise test dozu olarak 2 ml LA solüsyon enjekte edilir ve kateterin ucu kapatılır. Beş dakikalık bir sürede kan basıncı, kalp hızı, solunum, bilinç ve sistemik toksik reaksiyon olasılığına karşı dikkatle izlenir. Bu tip bir reaksiyon gözlenirse kateter çekilerek yeniden girilir veya rejyonal teknikten vazgeçilerek genel anestezi uygulanır. Normalde epidural aralığa uygulanan 2 ml'lik test dozu ile hiç bir bölgede analjezi oluşmaz, kan basıncı, nabız ve duysal fonksiyon etkilenmez. Bu dozla yaygın bir anestezi, kan basıncı ve nabızda değişiklik, duysal ve motor fonksiyonda etkilenme saptanır ise duranın delindiği, spinal blok olduğu anlaşılır. Bu durumda spinal blok veya genel anestezi uygulamasına geçilir (76,77).

Kateterin epidural aralıkta olduğu belirlenince çıktığı noktada steril gaz ile tesbit edilir ve kalan kısım ise spinöz çıkıntıların sağ veya sol tarafında kalacak şekilde ucuna bakteri filtresi takılarak omuza kadar uzun bir flaster ile cilde tesbit edilir.

Cerrahi girişimin bitmesinden sonra kateter, ağrı tedavisi veya alt ekstremitelerde sempatik blok sağlamak amacıyla postoperatif olarak 1-3 gün süreyle yerinde bırakılabilir. Sterilizasyona dikkat edilerek yerleştirilmiş olan kateterin epidural aralıkta bırakılması önemli bir komplikasyona neden olmaz (77).

Epidural anestezi uygulaması için orta hat ve paramedien yaklaşım vardır. Orta hat yaklaşımı için vertebral kolon palpe edilir ve hastanın vücut pozisyonu incelenerek sırtın yere dik açılı pozisyonunda olması sağlanır. Kullanılacak seviyenin üst ve altındaki vertebraların spinöz proseslerinin arasındaki çöküntü palpe edilir, bu iğnenin giriş yeridir. Spinoz proseslerin vertebralardan cilde doğru kaudal yönde bulunduğu hatırlanmalı ve

iğne ilerletilirken hafif sefale yönlendirilmelidir. Subkutan dokular iğne geçerken çok az direnç hissi oluşturur (71,75).

İğne daha derine doğru ilerletildikçe supraspinöz ve interspinöz ligamentlere girer ve doku dansitesinde bir artış hissi oluşur. İğnenin aynı zamanda sırtta daha sıkı implante olduğu hissedilir. Yüzeyde kemiğe rastlanırsa bu muhtemelen alttaki vertebranın spinöz prosesidir. Daha derinde kemikle temas hissi alınır bu muhtemelen iğne orta hatta ise üstteki vertebranın spinöz çıkıntısı, eğer orta hattın lateralinde ise bir laminadır. Her iki durumda da iğnenin tekrar yönlendirilmesi gerekir. İğne ligamentum flavumu geçerken dirençte belirgin bir artış hissedilir. Epidural anestezide iğne ligamentum flavumu geçip epidural aralığa girdiğinde ani bir direnç kaybı hissedilir (75).

Genellikle, gerek ligamentler içinden geçerken, gerekse epidural aralıkta orta hattın daha az vaskülarize olması nedeniyle, orta hat yaklaşımı tercih edilmekte ise de ligamentum flavumun yerinin belirlenmesinde belirgin bir dayanak noktası bulunmaması, özellikle torasik bölgede veya ligamentlerin kalsifiye olduğu durumlarda epidural aralığa ulaşmanın güçlüğü paramedian bir yaklaşımı gerektirebilir. Spinöz çıkıntının alt kenarı hizasında ve orta hattın 1 cm lateralinden dikey olarak girilip, laminaya değinceye kadar ilerlenir ve cilt-lamina uzaklığı belirlenir. Sonra iğne ciltaltına kadar çekilip, yukarı ve orta hatta doğru 10^0 'lık bir eğimle tekrar ve belirlenen uzaklığa kadar ilerlenir. Stile çıkarılarak, herhangi bir yöntemle epidural aralığa girilir (70, 77).

E.4. TORASİK EPİDURAL ANESTEZİ:

Pratikte epidural anestezi sıklıkla lumbal epidural bölgeden uygulanır. Toraks cerrahisinde, yüksek torasik uygulamalar tanımlanmış olmakla birlikte, birçok anesteziist spinal kord yaralanma riskinin fazla olması ve teknikteki değişiklikler nedeniyle bu yöntemi tercih etmemiştir (74).

Torasik ve üst abdominal bölgede anestezi sağlamak üzere, daha aşağı seviyelerden yapılan blokların büyük volümde ilaç kullanılmasını gerektirmeleri, aşağıda geniş alanların gereksiz yere bloke olması ve bloğun kaybolmasının asıl ihtiyaç olan bölgeden başlaması gibi sakıncaları vardır. Torasik düzeyde bir enjeksiyonla sağlanan segmental blok, bu tür girişimler için ideal olarak görülebilir. Bunu sağlamak için bu bölgeye kadar ilerletilen bir kateterin düğümlenme riski yüksektir. Bu bölgeye enjeksiyon ise, spinal kordun travmatize olması korkusu ile yaygınlaşmamıştır. Ancak, son yıllarda epidural anestezide çok deneyimli kişilerce bu bölgede de epidural anestezi yapılabileceği görüşü

güçlenmiştir. Özellikle orta torasik bölgede, spinal kordun ince ve ligamentum flavumdan uzak oluşu bu konuda cesaret vermektedir. Torasik epidural uygulama; aşırı şişman, peroperatif ve özellikle postoperatif solunum sorunu olabilecek olgularda kullanılabilir. Bu yolla postoperatif ağrı kontrolü de yapılmış olur. Torasik epidural girişimde paramedian yaklaşım daha uygundur. İğneye başa doğru 45°'lik eğim verilmesi gerektiğinden, duranın delinmesi olasılığı bu bölgede daha azdır (78).

Primer anestezi metodu olarak nadir kullanılan torasik epidural teknik genellikle intraoperatif ve postoperatif analjezi için genel anestezi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Epidural kateterden infüzyon, analjezi uygulaması açısından son derece yararlıdır.

Lumbar bölgeyle karşılaştırıldığında torasik bölgede anatomik açıdan birçok farklılıklar mevcuttur (70). Bunlar;

- On iki adet olan torasik vertebraların spinöz çıkıntıları, özellikle T4-T9 hizasında aşağı doğru açı yaparlar ve interlaminar boşluğu daraltırlar. Bu nedenle; bu bölgede giriş orta hattan 45° bir eğim (cilt-iğne arası) ile gerçekleştirilir.
- Oldukça elastik ve sert bir bağ dokusundan oluşan ligamentum flavum, toraks bölgesinde daha esnek ve incedir.
- Epidural aralığın genişliği lumbar bölgede 5.0-6.0 mm iken, yukarı doğru giderek daralır ve alt torasik bölgede 4.0-5.0 mm, üst torasik bölgede 2.5-3.0 mm olur.
- Spinal kord, özellikle orta torasik bölgede daha ince ve ligamentum flavumdan uzaktır.

E.5. EPİDURAL ANESTEZİ KOMPLİKASYONLARI (75-77) :

Epidural blokta komplikasyonlar genellikle ilk 20 dakika içinde ortaya çıkar.

- Kardiyovasküler komplikasyonlar: Spinal anestezideki kadar olmamakla birlikte, aynı mekanizma ile hipotansiyon görülür. Bu durumda tedavi amaçlı intravenöz sıvı verilmesi, bradikardi de eşlik ediyorsa düşük doz atropin, gereğinde vazopressör etkili bir ajan uygulanabilir.
- Solunuma etkisi: Yüksek ilaç volümü nedeniyle spinal anesteziden daha fazladır.
- Bulantı ve kusma: Hipotansiyon ve abdominal cerrahide organ çekilmesine bağlı olarak gelişir.
- Enjeksiyon sırasında ağrı: Hızlı enjeksiyon sırasında, özellikle yaşlı hastalarda, spinal kanal içindeki basıncın artmasıyla kalça ve bacaklara doğru vuran ağrı ve beraberinde bradikardi, hipertansiyon, hatta konvülsiyon gelişebilir.

- Duranın delinmesi: Epidural iğnenin ucundan gelen veya enjektöre aspire edilen sıvı, iğne içindeki serum, daha önce enjekte edilmiş LA veya BOS olabilir. Bunların ayırt edilmesinde en pratik yöntem, sıvının işlemi yapanın eldiven üzerindeki bölgede koluna damlamasını sağlamaktır. BOS vücut ısısında iken diğerleri daha soğuk olacaktır. Catterberk tarafından bu amaçla basit bir yöntem daha tanımlanmıştır. Sıvı, % 2.5'lik tiyopental içine damlatıldığında presipitasyon olursa lokal anesteziiktir. Kaza ile subaraknoid enjeksiyon yapıldı ise cerrahi işlem ertelenir ve durumun ciddiyetine göre resüsitasyon yapılır.
- Nörolojik sekeller: Sinirler, kökler veya medulla spinalisin kendisine, iğne veya kateterin direkt travmatik etkisi veya ilacın toksik/nörolitik etkisiyle parestezi, baş ağrısı ve paralitık bozukluklar olabilir.
- Bel ağrısı: Bel kaslarının gevşemesi veya ligamentlerin, kalın iğne ile hasarı sonucu oluşur
- Hematom: Bu bölgenin damardan zenginliği nedeniyle damar içi enjeksiyon olasılığı daha fazladır. İğne ve kateterin ucu ile zengin damar yatağında kanama ve hematom gelişebilir. Önce enjeksiyon seviyesinde olan ve daha sonra yayılan ağrı, motor zayıflık, uyuşukluk, idrar retansiyonu ve gaita inkontinansı gelişebilir. Nadiren paraplejiye neden olabilir.
- Strese nöroendokrin yanıtın baskılanması: Epidural anestezi, spinal korddan geçen ve bu yanıtı kısmen sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarjı, travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir.
- Isı düşmesi ve titreme: Epidural enjeksiyonu takiben, vazodilatasyona bağlı olarak hipotermi eğilimi vardır. Titremeye ek olarak, absorbe olan LA'nın ısı düzenleyici merkezlere etkisi, spinal korda giren afferent termoreseptör liflerin diferansiyel bloğu sonucu sıcaklık hissinin daha önce kaybolması ve soğuk solüsyonun spinal korda direkt etkisi gibi nedenlerin de katkısı vardır.
- Mesane kontrolü: Mesane tonusu kaybolarak distansiyon gelişebilir. Özellikle sıvı yüklenmesi ve uzun süren blok söz konusu ise kateter yerleştirilmelidir.
- Lokal enfeksiyon: Selülit, epidural apse, araknoidit ve miyelit şeklinde görülür.
- Başarısız uygulama: Özellikle yaşlılarda ligamentlerin fibrozisi veya kalsifikasyonu, anatomik bozukluklar epidural alana ulaşılması veya tanınmasında güçlük ve başarısızlığa neden olabilir.

E.6. LOKAL ANESTEZİKLER:

Lokal anestezipler elektriksel olarak uyarılabilen dokularda elektrik impulsların üretilmesini, çoğaltılması ve osilasyonları bloke eder. Çoğunlukla sinirleri periferik ve ya merkezi yolla bloke ederler. Tüm sinirleri bloke ettikleri için etkileri sadece istenilen duyunun kaybı ile sınırlı kalmaz. Lokal anestezipler membran Na^+ kanallarının açılmasını engelleyerek hücre içine Na^+ akımını engellerler. Sodyum kanal blokajı nöral aksiyon potansiyeli oluşumu ve çoğalmasının azalmasına yol açar (82).

Ayrıca lokal anesteziplerin santral nöroaksiyel uygulaması, omurilik içinde farklı bölgelerde lokal anesteziplerin çoklu potansiyel etkilerine olanak verir. Örneğin, lokal anestezipler dorsal boynuz nöronları içinde sodyum ve potasyum kanallarına benzer iyon kanalı bloğu ortaya çıkarabilir ve nosiseptif elektriksel aktivitenin üretimini ve çoğalmasını inhibe ederler. İyon kanallarına ilaveten çeşitli nörotransmitterler, omuriliğin dorsal boynuzundaki nosiseptif iletimine dahildir. Örnek olarak substans P, C liflerinden nosisepsiyonu modüle eden önemli nörotransmitterdir. Spinal ve epidural anestezi uygulamasından sonra ortaya çıkan konsantrasyonlarda lokal anestezi verilmesi substans P'nin neden olduğu postsinaptik depolarizasyonu inhibe eder ve bu inhibitör mekanizma yoluyla nosisepsiyonu azaltabilir (82,83).

Lokal anesteziplerin yapısı (87): Klinik olarak kullanılan lokal anestezipler, ester ve ya amid bağı içeren alkil bir zincirle amin grupuna bağlanmış yağda eriyen benzen halkasından oluşurlar. Zincir türü lokal anestezipleri ya karaciğerde metabolize olan aminoamidlere ya da plazma kolinesterazları tarafından metabolize olan aminoesterlere ayırır. Amino-esterler; para amino benzoik asidin ester deriveleridir. Metabolik ürünü allerjen olarak bilinen para amino benzoik asidir. Diğer yandan amino amidler amid bağları olan bileşiklerdir. Allerjik reaksiyon potansiyelleri oldukça azdır.

- *Ester grubu:* Kokain, Prokain, Tetrakain, Benzokain.
- *Amid grubu:* Bupivakain, Etidokain, Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Ropivakain.

Lokal anesteziplerin farmakokinetiği:

Emilimi: Lokal anesteziğin nöral dokudan ve vücuttan klirensi hem etki süresini ve hem de potansiyel toksisiteyi yönetir. Lokal anesteziplerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini; doz, enjeksiyonun yeri, ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda erirliği yüksek olan LA potanttir (87).

Dağılımı: Sistemik absorpsiyondan sonra lokal anestezikler hızla vücuda dağılır. Lokal anesteziğin bölgesel dağılımı organ kan akımına, kompartmanlar arasındaki LA partiyon katsayısına ve plazma proteinlerine bağlanmasına bağlıdır. Ester grubu anestezikler, plazma kolin esterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar.

Tablo 5. Lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri

Lokal Anestezik	pKa	İyonize olan% (pH 7.4)	Partisyon Katsayısı	Proteine Bağlanma%’si
AMİDLER				
Bupivakain	8.1	83	3420	95
Etidokain	7.7	66	7317	94
Lidokain	7.9	76	366	64
Mepivakain	7.6	61	130	77
Prilokain	7.9	76	129	55
Ropivakain	8.1	83	775	94
ESTERLER				
Kloroprokain	8.7	95	810	-
Prokain	8.9	97	100	6
Tetrakain	8.5	93	5822	94

Metabolizması: Ester grubu LA, plazma kolinesterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu LA, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Bu nedenle, aminoamid LA’in klirensinin hızını başlıca hepatik ekstraksiyon, hepatik perfüzyon, hepatik metabolizma ve proteine bağlanma belirleyecektir. Genel olarak daha yüksek klirens oranlarına sahip LA daha büyük bir güvenlik marjına sahiptir (85).

Bupivakain:

Bupivakain 1957 yılında Ekenstein ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve 1963

yılında Telivuo tarafından klinik uygulamaya sokulan amid yapıda LA ajandır. Latent zamanı kısa, etkisi uzun bir ajandır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı, L-n Butil-piperidin 2 karboksilik asit-2-6 dimetilanilin-hidroklorid'dir.

Etkisi en uzun LA'den biridir (3-5 saat). Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli LA ajanlara oranla daha lipofiliktir. Eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat olan bupivakain, α_1 -asit glikoprotein başta olmak üzere plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanır (88).

Bupivakain diferansiyel blok meydana getirmektedir. Bupivakain, SSS ve KVS üzerine toksik etkilerinden dolayı intravenöz rejyonel anestezi, presakral ve paraservikal bloklar gibi yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olabilecek anestezi yöntemleri için uygun değildir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Total dozu 2-2.5 mg/kg'ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg'dır, eğer adrenaline eklenirse 250 mg geçmemelidir (91).

Bupivakainin SSS toksisitesi: Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral kortekste inhibitor yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seyirmeleri daha sonrada konvülziyon gelişir. Medullar merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı ve kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (87-89).

Bupivakainin KVS toksisitesi: Kardiyotoksitesi hem direkt hem de indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direkt etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksite oluşturur. İndirekt etki, sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerir. Miyokardiyal Na^+ kanallarının blokajı da kardiyotoksiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında, önce A-V ileti yavaşlar. QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve sonrasında asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resusitasyona kolay cevap vermemektedir (88,90,91).

E.7. OPIOİDLER:

Opioidlerin lokal anesteziye eklenmesi son zamanlarda popülerlik kazanmaktadır. Opioidlerin santral nöroaksiyel lokal anesteziye birlikte uygulanması sinerjik analjezi ile sonuçlanır.

‘Opioid’ terimi, morfin benzeri özellikleri olan , endojen peptidler de dahil hem doğal hem sentetik tüm ilaçları ifade eder. Opioidler binlerce yıl ağrı tedavisinde kullanılmıştır. 1950 sonlarında kardiyak cerrahinin gelişimi ‘opioid anestezisinin’ gelişimini sağlamıştır.

Klinik anestezide en sık kullanılan opioidler *fentanil* ve analoglarıdır. Fentanil ilk olarak 1960’da sentezlenmiştir ve morfinin 50-100 katı kadar potens oranına sahiptir. Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır ve bu nedenle biyolojik membranları kolayca geçer. pH 7,4’de partiyon katsayısı 950’dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde distribüsyona uğrar. Klirensi 10-12 ml/kg/dk, distribüsyon volümü 3-5 lt/kg ve buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. Bu süre morfininkinden uzundur. Distribüsyon volümünün büyük olmasının nedeni lipide fazla erimesi ve böylece dokulara hızla geçmesidir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonunun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır, pH 7,4’de yaklaşık % 80, pH 7,2’de ise % 60 oranında proteine bağlanır (92).

Epidural opioidlerin etki mekanizması (87,92,93): Spinal yolla ağrı tedavisinde kullanılan değişik opioid ve nonopioid agonistler değişik bölgelerde etkilidirler. Örneğin intratekal morfin esas olarak spinal kord seviyesinde analjezik etki göstermekte, bunu ilacın supraspinal göçüne bağlı etkiler takip etmektedir. Spinal reseptörler için düşük afinitesi olan, lipid eriyebilirliği yüksek ilaçların (örneğin; fentanil) spinal seviyedeki etkileri daha az, beyin üzerindeki etkileri ise daha belirgindir.

Opioidlerle ilgili şimdiye kadar 5 reseptör belirlenebilmiştir. Bunlar mü, kappa, delta, sigma ve epsilondur. Mü reseptörü supraspinal analjezi, öfori, solunum depresyonu ve fizik bağımlılık oluşturur. Kappa reseptörü miyozis yapar, spinal analjezi ve sedasyon sağlar. Delta reseptörü analjezi sağlar ve morfin analjezisinin gücünü artırır. Sigma reseptörü disfori ve halüsinasyon oluşturur. Solunum ve vazomotor merkezleri uyarır. Epsilon reseptörü henüz tam belirlenememiştir.

Opioidler, spinal kordda opioid reseptörlerinin bulunmasından sonra intratekal olarak kullanılan ilk analjezik ajanlardır. Aδ ve C lifleri ile taşınan ağrılı uyarıları, arka kök aksonlarını ve somatosensoryal uyarılmış potansiyelleri bloke etmeden azaltırlar. Böylelikle opioidler nöroaksiyel anestezide lokal anesteziye kombine edilerek birkaç mekanizma üzerinden nosiseptif impulsları bloke ederek etkin bir anestezi ve analjezi sağlarlar.

F. SURGICAL PLETH INDEX (SPI)

İntraoperatif süreçte cerrahi uyarının şiddetine bağlı gereken analjezik miktarı değişmektedir. Günümüzde ne zaman ek analjezik yapmamız gerekeceği ile ilgili bilgi veren monitorizasyon yöntemlerinden biri de surgical pleth index'tir. SPI, nabız oksimetresi ölçümlerinden elde edilen nabız fotopletismografik genlik ve kalp atış hızı aralığını kullanarak ameliyat sırasında nosiseptif uyarınları ve antinosiseptif ilaç etkilerini izlemek için kullanılır. Ameliyat sırasında izlenen SPI skorları, bir hastanın belirli nosiseptif uyarınlara verdiği otonomik tepkiyi yansıtabilir (94,95).

SPI, genel anestezi uygulanan yetişkinler (18 yaş üstü) için bir parametredir. SPI, kalp piliinden ve atropin gibi pozitif inotropik ajanların kullanımından etkilenebilir. Anestezi altındaki hastanın hemodinamik stabilitesini etkileyen faktörler SPI'yi de etkileyebilir (94). Daha fazla çalışmanın klinik olarak anlamlı SPI ölçüm aralığını kanıtlaması gerektiğinden, optimal SPI değeri hedefi henüz tam önerilmemiştir. Bununla birlikte, birkaç çalışmada 20-50 arası değerin opioid titrasyonuna rehberlik ettiği düşünülmüştür. Biz bu çalışmamızda remifentanil başlamak için gereken eşik değeri 40 kabul ettik (96).

Yeterli anestezi derinliği, birçok bileşenin dengesinden kaynaklanır ve birden fazla parametre ile değerlendirilmesi gerekir. SPI, hemodinamik, NMT ve Entropi gibi diğer izlenen parametrelerle birlikte kullanıldığında, hastanın durumunun tam bir resmini elde edebiliriz.



Şekil 7. Surgical Pleth Index monitör trendi.

III. AMAÇ

Bu çalışmadaki temel amaç majör abdominal cerrahilerde, genel anestezinin TEA ile kombine edildiği ve edilmediği vakalarda, bir anestezi derinliği monitorü olan “entropy” yardımı ile , alveoler anestetik ajan konsantrasyonlarını gözlemektir. Çalışmanın birincil çıktısı operasyon süresince entropiyi normal değerlerde tutan inhalasyon anesteziğin end-tidal (alveolar) konsantrasyonudur.

Çalışmanın ikincil çıktıları ise şöyle belirlenmiştir:

- I. Otomatik gaz kontrolü ile DAA uygulanan, genel anestezi ve genel anestezi + TEA yapılan hasta gruplarında operasyon süresindeki total inhalasyon anestezik kullanımında oluşan farkı göstermek
- II. GA+TEA kombinasyonu uygulanan vakalarda remifentanil gereksinimindeki değişikliği SPI yardımıyla objektif olarak belirlemek
- III. Düşük akımlı anestezi ile uygulama başlangıcında inhalasyon ajanının alveoldeki basıncının kararlı hale gelmesi (“wash-in”) ve uygulama sonunda bu basıncın tekrar sıfıra inme (“wash-out”) sürelerinde TEA ile oluşması olası değişiklikleri gözlemek.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma “değişen girişim” (“alternating treatment”) yöntemi uygulanarak yapılan gözlemsel kohort çalışmasıdır. Çalışma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (2018/1377) alınmasını takiben 20/01/2019-20/07/2020 tarihleri arasında İTF Üroloji kliniği ameliyathanesinde hastaların onamı alınarak genel anestezi ve genel anestezi+TEA uygulanarak opere edilen hasta grupları üzerinde gerçekleştirilmiştir.

A.HASTALAR

Aşağıda belirtilen dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir:

- 18-65 yaş arası
- Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index-BMI) 20-30 aralığında olan
- Çalışmaya katılmaya onam veren
- Majör abdominal cerrahi geçirecek olan
- Toraks boşluğuna yönelik operasyon geçirmeyecek olan hastalar.

Aşağıda bahs edilen özelliklere sahip hastaların çalışma dışı kalmasına karar verildi:

- 18 yaştan küçük ve ya 65 yaştan büyük
- Torakal ve ya lomber vertebra cerrahisi geçirmiş
- Torakal Epidural Anestezinin kontrendike olduğu
- Toraks boşluğuna yönelik cerrahi geçirecek olan
- Onamı olmayan
- BMI > 30 olan hastalar.

B.ANESTEZİ DERİNLİK MONİTORİZASYON YÖNTEMİ

Bu çalışmada anestezi derinlik monitörizasyonu olarak entropi kullanıldı (GE Healthcare CARESCAPE Monitor B850, Entropy module). Hastaların frontotemporel bölgesine indüksiyon öncesi entropi sensörünün üç elektrodu yerleştirildi ve monitörde iki sayısal entropi parametresi gösterildi;

- SE- durum entropisi (state entropy)
- RE- cevap entropisi (response entropy)

Operasyon süresince durum entropisindeki (SE) değişiklikler esas alındı.

C. ANESTEZİ MAKİNESİ

Çalışmada anestezi cihazı olarak 'Aisys CS² Anesthesia Delivery System' (GE Healthcare) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, cerrahi operasyon süresince inhalasyon anestezi idamesi makinenin otomatik gaz kontrolü moduyla sağlandı. Hastalara 6-7 ml/kg tidal volüm ile anestezi cihazının volüm kontrol modu (VCV) ile yapay solunum desteği uygulandı. Solunum frekansı 11-14/dk olarak ayarlandı, 4-6 arası PEEP uygulandı.

D. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya katılmak için onam veren hastalarda üroloji kliniğinde farklı cerrahi operasyonlar için anestezi yöntemi olarak genel anestezi ve genel anestezi+TEA uygulandı. Uygulanan bu anestezi tekniklerine göre hastalar iki grupta toplandı; genel anestezi uygulanan ve genel anestezinin TEA ile kombine uygulandığı hastalar.

Operasyon odasına alınan her iki gruptaki hastaların demografik verileri kaydedildikten sonra standart monitorizasyon uygulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara rutin epidural anestezi tekniği ile epidural kateter takılmış, 2ml %2 lidokain ile kateterin yeri doğrulanmıştır. TEA ile genel anestezinin kombine edildiği hasta grubuna epidural kateterden 7ml bupivakain 0.25 % + fentanil 50 mcg bolus uygulanmış ve 20 dakika epidural bloğun yeterli derinliğe ulaşılması beklenmiştir. Genel anestezi grubundaki hastalara ise, ameliyat boyunca kateterden bir ilaç uygulanmamıştır.

Anestezi indüksiyonu öncesi her iki gruptaki hastalara entropi monitorizasyonu yapılmıştır. 2 mg midazolam intravenöz yolla uygulandıktan sonra, 2mcg/kg fentanil iv uygulanmış ve entropi değeri 60'ın altına inene kadar propofol ve sonrasında 0.6mg/kg rokuronyum intravenöz yolla yapılmıştır. Orotrakeal entübasyon sonrası hastalar anestezi makinesine (GE Healthcare, Aisys CS² Anesthesia Delivery System) bağlanmış ve otomatik gaz kontrolü ile idame inhalasyon anestezi sağlanmıştır. Tüm hastalarda inhalasyon anestezi olarak sevoflurane kullanılmıştır. TEA'dan ilaç uygulaması yapılan hastalara operasyon süresince, bolus uygulanan solüsyon 7 ml/saat infüzyon şeklinde uygulanmış ve perioperatif süreçte SPI (Surgical Pleth Index) indeksi baz alınarak lüzum halinde hastalara remifentanil inf başlanmıştır.

Her iki grupta indüksiyonu takiben indüksiyonda kullanılan propofol dozu, entübasyon sonrası entropi değerini hedef sınırlarda (40-60 arası) tutan endtidal sevoflurane konsantrasyonu, ve ayarlanan bu konsantrasyona ulaşma zamanı, bu sürede tüketilen inhalasyon anestetik miktarı, bu sürede çıkılan maksimum taze gaz akım hızı kaydedilmiştir.

Operasyon bitiminde ameliyat süresinde kullanılan total ihalasyon anestetik miktarı ve kullanılan hastalarda remifentanil miktarı, inhalasyon anestetik kapatıldıktan sonra alveolar konsantrasyonu sıfırlanana kadarki süre ve bu sürede çıkılan taze gaz akış hızı kaydedilmiştir.

Postoperatif dönemde, tüm hastalara, TEA yoluyla hasta kontrollü analjezi uygulanmıştır. TEA+GA grubunda HKA %0.1 bupivakain solüsyonu ile bazal 5 ml, bolus 3 ml, kilit süresi 20 dak ayarlanarak yapılırken, sadece GA grubunda önce 8 ml % 0.25 bupivakain yükleme dozu yapılmış, daha sonra %0.1 bupivakain solüsyonu ile bazal 5 ml, bolus 3 ml, kilit süresi 20 dak ayarlanarak HKA uygulanmıştır.

E. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizler için IBM SPSS Statistics (version 25, Chicago, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student-t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Örneklem hesaplaması GPower (versiyon 3.1) programı kullanılıp güç analizi yapılarak hesaplanmıştır. Çalışmanın ana amacı rutin epidural anestezi tekniğini uyguladıktan sonra volatil anestetiklerle anestezi idamesini sağlayacağımız hastalarda entropi değerinin değişimini gözlemleyerek yeterli anestezi derinliğine ulaşacağımız end tidal inhalasyon anestetik konsantrasyonunu ayarlamak ve operasyon süresince hedef entropi sınırları arasında kalmayı sağlayacak end tidal volatil konsantrasyonu gözlemlemektir. Buna göre iki grup arasında en az %0.2 lik bir fark olacağını ve grupların SD lerinin 0.2 ve altında olacağını ön gördüğümüzde her grupta 17 toplam 34 hastaya ihtiyaç vardır (type 1 hata 0.05, type 2 hata

0.2). Çalışma sırasında çalışma dışı kalabilecek hastalar göz önüne alınarak, her gruba 22 hasta alınmasına karar verilmiştir.

Biz çalışmamızda ‘alternating treatment’ (‘değişen girişim’) yöntemini kullandık. Bu yöntemde uygulamalı araştırmada iki veya daha fazla tedavinin etkilerini karşılaştırmak için, planlanan tedaviler genellikle hastalar gruplara ayrılarak uygulanır ve farklılıklar not edilir. Bu tasarım, uygulanan girişim ve ya tedavi sonrası hasta grupları arasındaki oluşacak farklılıkları değerlendirmek için iki veya daha fazla müdahalenin nispeten hızlı bir şekilde karşılaştırılmasına izin verir.

Yapılacak cerrahi girişime göre TE kateter takılacak hastaları iki gruba ayırdık. Bir hafta sürecinde kateter takılan hastalardaki kateteri intraoperatif süreçte anestezi için kullanmadık, hastalara sadece genel anestezi yapıldı, kateter postoperatif süreçte analjezi amacıyla kullanıldı. Sonraki hafta ise takılan kateterden hastalara TEA uygulaması genel anestezi ile kombine şekilde uygulandı, hem intraoperatif anestezi, hem postop analjezi amacıyla kullanıldı. Hedeflenen hasta sayısına ulaşılan kadar uyguladığımız bu haftalık farklı anestezi yaklaşımı yöntemine devam edildi.

V. BULGULAR

Toplam 46 hasta çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından incelendi, 44 hasta çalışmaya dahil edildi (2 hastada inhalasyon ajan olarak desfluran kullanıldığı için çalışmaya dahil edilmedi) ve 44 hasta çalışmayı veri eksikliği olmaksızın tamamladı. Bu hastalardan 23'ü sadece genel anestezi uygulanan gruba, 21'i ise genel anestezi+TEA kombinasyonu uygulanan gruba dahil edildi.

Çalışmayı tamamlayan iki gruptaki toplam 44 hastanın demografik özellikleri Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi.

TEA takılma durumu	TEA var (n=21, %47,7)	TEA yok (n=23, %52,3)	p
Yaş (yıl) Ort+Ss Min-Mak (median)	48±13,606 18-65 (53)	50,61±10,29 28-64 (51)	0,934 ^a
Cinsiyet Kadın (n (%)) Erkek (n (%))	5 (%23,8) 16 (%76,2)	14 (%60,9) 9 (%39,1)	0,013^b
VKİ (kg/m²) Ort+Ss Min-Mak (median)	27,05±2,5 23,32-31,22 (26,57)	28,7±2,95 19,96-29,97 (27,4)	0,96 ^a
ASA skoru ASA I (n, %) ASA II-III (n, %)	3 (%14,3) 18 (%85,7)	5 (%21,7) 18 (%78,3)	0,701 ^c
Ek hastalıklar (n, %) Hipertansiyon DM Sigara kullanımı	9 (%42,9) 4 (%19,0) 4 (%19,0)	11 (%47,8) 2 (%8,7) 2 (%8,7)	0,741 ^b 0,403 ^c 0,403 ^c

TEA: torakoepidural anestezi, VKİ: vücut kütle indeksi, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, DM: diabetes mellitus

- Mann-Whitney U testi
- Pearson Ki-kare testi
- Fisher's Exact testi

Her iki gruptaki hastaların demografik verilerinin değerlendirilmesi zamanı çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır, TEA uygulanan ve uygulanmayan gruptaki hastaların yaş ortalaması sırası ile 48±13,606 ve 50,61±10,29 bulundu ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı p=0,934. Gruplar arasında hastaların VKİ, ASA skoru ve ek hastalıklarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Grupların karşılaştırılmalı istatistik değerleri

TEA takılma durumu	TEA var (n=21, %47,7)	TEA yok (n=23, %52,3)	p
Cerrahi süre (dk) Ort±Ss Min-Mak (median)	280±134,88 120-630 (260)	267±73,33 175-415 (240)	0,76a
İnd. profol dozu (mg) Ort±Ss Min-Mak (median)	141,9±31,72 80-200 (140)	190,0±16,79 160-240 (190)	<0,001a
Ent. normal tutan et. inh. an. kons. (%) Ort±Ss Min-Mak (median)	1,68±0,16 1,4-2,0 (1,7)	2,0±0,2 1,6-2,4 (2,0)	<0,001b
Kons. ulaşma zamanı (san) Ort±Ss Min-Mak (median)	137,76±68,69 45-320 (130)	138,48±34,20 80-200 (133)	0,57b
Ent. ulaşma süresince tüket. inh. an. mik. (ml) Ort±Ss Min-Mak (median)	1,98±0,80 1-3 (2)	2,39±1,03 1-6 (2)	0,21a
Çıkkılan maks. taze gaz akımı (l/dk) Ort±Ss Min-Mak (median)	5,67±2,35 2-12 (6)	5,30±1,85 2-8 (6)	0,66a
Kul. intraop. remifentanil mik. (mcg) Ort±Ss Min-Mak (median)	23,81±88,91 0-400 (0)	660±568,70 0-1900 (620)	<0,001a
Perop. kul. toplam inh. an. miktarı (ml) Ort±Ss Min-Mak (median)	32,38±11,28 17-60 (30)	40,83±14,47 25-75 (38)	0,033b
Alv. kons. sıfırlanma süresi (dk) Ort±Ss Min-Mak (median)	504,05±133,67 240-720 (540)	440,22±199,45 155-910 (420)	0,20a
Sıfırlanma süresince taze gaz akış hızı (L/dk) Ort±Ss Min-Mak (median)	7,52±2,16 5-12 (6)	7,91±2,04 6-10 (6)	0,43a

a. Mann-Whitney U testi

b. Student t testi

Operasyon sürelerinin değerlendirilmesi zamanı her iki gruptaki cerrahi süreler bir birine yakın bulunmuş, TEA uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında cerrahi süreler sırası ile 280±134,88 dak ve 267±73,33 dak saptanmış ve anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir p=0.76.

Gruplar arasında anestezi indüksiyonu sırasında kullanılan propofol dozları sırası ile TEA olan ve olmayan grupta 141,9±31,72 mg ve 190,0±16,79 mg bulunmuş ve iki grup arasında

anlamli istatikscl fark saptanmışdır $p<0.001$. Operasyon süresince entropi değerlerini hedeflenen normal sınırlarda tutan end tidal inhalasyon anestetik konsantrasyonu TEA olan ve olmayan grupta sırası ile $1,68\pm0,16$ ve $2,0\pm0,2$ saptanmış ve gruplar arasında anlamli istatikscl fark görölmüştür $p<0.001$.

Entübasyon sonrası inhalasyon anestetik ajanın ayarlanan end tidal alveolar konsantrasyonuna ulaşma zamanı ve bu sürede tüketilen inhalasyon ajanın miktarı iki grup arasında yakın bulunmuş ve anlamli istatikscl fark görölmemiştir. Konsantrasyona ulaşma zamanı ve bu sürede tüketilen ajan miktarları için p değeri sırası ile 0.57 ve 0.21 bulundu.

İntraoperatif süreçte tüketilen remifentanil miktarı gruplar arasında belirgin farklılık göstermiş, TEA uygulanan ve uygulanmayan grupta sırası ile $23,81\pm88,91$ mcg ve $660\pm568,70$ mcg bulunmuş, iki grup arasında belirgin istatikscl fark saptanmıştır $p<0.001$.

İki grup arasında operasyon süresince tüketilen total inhalasyon anestetik miktarları kıyaslandığında TEA olan ve olmayan grupta sırası ile $32,38\pm11,28$ ml ve $40,83\pm14,47$ ml sonucu bulunmuş ve gruplar arasında istatikscl fark saptanmışdır $p<0.033$.

Operasyon bitiminde vaporizatör kapatıldıktan sonra alveolar konsantrasyon sıfırlanana kadar geçen süre ve bu sürede çıkılan maksimum taz gaz akış hızı gruplar arasında belirgin farklılık göstermemiş, TEA olan ve olmayan grupta p değerleri sırası ile 0.20 ve 0.43 bulunmuştur.

VI. TARTIŞMA

Çalışmamızda, TEA+GA kombinasyonu uygulanan vakalarda, entropi yöntemi ile izlenen anestezi derinliğine daha düşük sevofluran alveoler konsantrasyonu ile ulaşılabildiği gösterilmiştir. Bu bulgu, bazı başka çalışmalar ile paralellik göstermesine rağmen, klinik önemi olan birkaç önemli sonuç da arz etmektedir:

Anestezi derinliği, gerek intraoperatif dönemde hasta stabilitesi, gerekse postoperatif dönemde olası komplikasyonların önlenmesi bakımlarından çok önemlidir. Gerek “fazla yüzeysel”, gerek “fazla derin” anestezi, her iki dönemde de sorunlara yol açabilmektedir. Anestezi yeterli derinliğe ulaştığında cerrahi uyarının yol açacağı refleks yanıtları ve klinik bulguları baskılar. Uygulama sırasında anestezinin yüzeysel veya fazla derin olmasından kaçınılmalıdır. Yüzeysel anestezi somatik ve otonomik refleksleri yeterli kadar baskılamadığı için zararlı olabilmektedir (özellikle kardiyak hasta gibi rezervleri sınırlı hastalarda). Fazla derin anestezi ise yaşamsal fonksiyonları deprese ederek koma ve ölüme neden olabilmektedir.

Günümüzde giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlayan “düşük akımlı anestezi” (DAA) uygulamasında, anestezi derinliğinin olması gereken düzeyde tutulması, yüksek akımlı anestezi uygulamasına göre daha zor olabilmektedir; bu nedenle DAA sırasında anestezi derinliğinin objektif olarak monitorize edilmesi önerilmektedir. Laparoskopik kolesistektomi vakalarında, anestezi derinliği BIS ile monitorize edilen, DAA ve yüksek akım uygulanan hasta gruplarının kıyaslandığı bir çalışmada (108), monitorizasyon sayesinde tüm hastalarda yeterli anestezi derinliği sağlanmış ve hem yüksek akım uygulanan hem de DAA uygulanan gruplarda intraoperatif uyanma vakası görülmemiş.

Bu öneriler arasında, inhalasyon ajanının alveoler konsantrasyonun belirli bir düzeyde tutulması da bulunmaktadır. Çalışmamızdaki bulguların önemli bir klinik çıkarımı bu noktada ortaya çıkmaktadır: Bulgularımıza göre, optimal anestezi derinliği sağlayan alveoler sevofluran konsantrasyonu, genel anestezinin TEA ile kombine edildiği vakalarda, yaklaşık % 20 daha az düşünülmelidir.

DAA, genel olarak volatil anestezik tüketimini azaltan bir uygulamadır. TEA kombinasyonunun volatil anestetik tüketimini azalttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber, bu durumun DAA uygulamasında da aynı şekilde geçerli olduğu, çalışmamızda ulaştığımız bir diğer önemli ve daha önce gösterilmemiş bulgudur.

Hodgson ve arkadaşları epidural ve genel anestezi kombinasyonu uygulanan hastalarda volatil anestetiklerin MAK (Minimal alveolar konsantrasyon) değerlerindeki azalma için üç mekanizma tarif etmişlerdir (97);

- 1)Epidural aralıktan absorbe olan lokal anestetikğin sistemik etkisi
- 2)Ağrılı uyarının doğrudan epidural sensoriyal blokajı
- 3)Epidural lokal anestetikğin doğrudan spinal kord fonksiyonunu baskılaması.

Bu araştırmacılar epidural anesteziye kullanılan lokal anestetik ajanların genel anesteziğin minimal alveolar konsantrasyonunu düşürücü etkisini primer olarak spinal deafferentasyonun santral etkisine bağlamışlardır.

Lokal ve genel anestetiklerin etkileşimi sodyum kanalları üzerine olan etkileri ile değerlendirilebilir. Birçok lokal anestetik inaktif durumdaki sodyum kanallarına bağlanarak kanalın aktive olmasını ve santral sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm vücut hücrelerinde membran depolarizasyonu ile ilişkili sodyum akışını önlemektedir (98). Genel anestetiklerin de santral sinir sistemi hücrelerinde lokal anestetiklerin bu etkilerinden çok da farklı olmayan etkileri olduğu gösterilmiştir. Volatil anestetikler ve barbitüratların sodyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyeli oluşumunu önlediği ortaya konmuştur. Genel anestetiklerin kapalı inaktif sodyum kanallarının oranını arttırdığı bilinmektedir (97, 99).

Konu ile ilgili daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada total intravenöz anestezi ile torakal epidural anestezinin kombine edildiği vakalarda indüksiyonda kullanılan propofol dozunda %40, idamede kullanılan miktarda ise %60 lık bir azalma görülmüştür (100). Bu azalmanın sebebi olarak lokal anestetiklerin epidural uygulama sonrasında hem epidural alandaki sinirler üzerine hem de sistemik etkilerinin birlikte etkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda genel anestezi idamesini, standart anestezi indüksiyonunu takiben inhalasyon anestezi ile (volatil ajan olarak sevofluran kullanıldı) sağladık. İndüksiyonda hipnotik ajan olarak biz de propofol uyguladık ve TEA'nin genel anestezi ile kombine edildiği hasta grubunda propofol ihtiyacının yaklaşık %26 azaldığı sonucuna vardık.

Propofolün nöronlarda GABA'erjik (GABA=gama amino bütirik asit) akımı artırarak inhibitör nörotransmisyonu kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir (103). Yapılan invitro bir çalışmada propofol de dahil olmak üzere bir çok intravenöz genel anestetikğin sinir terminallerinde GABA'nın geri alımını engelleyerek etki oluşturduğu gösterilmiştir (104).

Lokal anestetiklerin de istakoz gerim reseptör nöronlarında genel anestetik gibi GABA geri alımını önleyerek GABA'ya bağlı klor akışını önlediği ve böylece inhibitör nörotransmisyonu arttırdığı ortaya konulmuştur (105).

Hodgson ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada (101) yeterli anestezi derinliğinin BIS ile monitörize edildiği hastalarda epidural anestezinin genel anesteziye göre sevofluran ihtiyacını %34 azalttığı sonucuna varmışlar ve bunu sistemik lokal anestetik absorpsiyonuna değil, lokal anestetiğin epidural boşlukta yarattığı deafferentasyona bağlamışlardır.

Biz çalışmamızda anestezi derinlik monitörizasyonu olarak entropi modülünü kullandık. Bir çok çalışmada entropinin BIS yerine uygulanabilirliği gösterilmiştir. Ellerkmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (102) entropi modülünün, sevofluran konsantrasyonunun artırmanın ve azaltmanın elektroensefalografik etkilerini ölçmek için yararlı bir monitör olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada sevofluranın elektroensefalografik etkileri, entropi modülü ve BIS monitörü tarafından eşit derecede hassaslıkla tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada Rinaldi ve arkadaşları (110) end tidal sevofluran konsantrasyonunun entropi ve BIS ile korelasyonunu kıyaslamış ve intraoperatif süreçte end tidal sevofluran konsantrasyonunun entropi ile daha korele olduğu görülmüş.

Yapılan diğer bir çalışmada inhalasyon ajan olarak isofluran kullanan Morley ve arkadaşları epidural-genel anestezi kombinasyonunun tek başına genel anesteziye göre isofluran ihtiyacını %21 azalttığını göstermişler ve bu etkinin nedeni olarak da epidural sinir blokajını göstermişlerdir (106).

TEA uygulanan grupta, sevofluran ihtiyacının azalması, kendini toplam tüketimde de göstermiştir. DAA uygulamasının en önemli avantajı, inhalasyon anestetiği ihtiyacını azaltmasıdır: Bu azalmanın ekolojik, ekonomik katkıları bilinmektedir. TEA uygulaması ile, bu azalmada anlamlı bir artış daha sağlanabilmektedir.

Bunun yanısıra intraoperatif süreçte ek analjezik ihtiyacını değerlendirmek için SPI (Surgical Pleth Index) monitörizasyonu kullandık (GE Healthcare CARESCAPE Monitor B850) ve SPI değeri 40 ve üzeri görülen hastalarda remifentanil infüzyonu başladık. Yapılan bir meta-analizde (107) geleneksel analjezi ile karşılaştırıldığında, SPI kılavuzlu analjezinin, intraoperatif opioid tüketimini azaltabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen verilerle her iki grubu kıyasladığımızda TEA'nin genel anestezi ile kombine edildiği hasta grubunda sadece iki hastada düşük doz ek analjezik ihtiyacı

gereksinimi olurken, sadece genel anestezi uygulanan hastaların yaklaşık %83’de operasyon süresi boyunca gerekli analjeziyi sağlamak için remifentanil infüzyonu başlanmasına gerek duyuldu.

Analjezik ihtiyacının bir monitor aracılığıyla objektif olarak takibi, göreceli olarak yeni bir izlem yöntemidir. Her ne kadar, anestezi derinliğini ölçen cihazlar, bu ölçümü analjeziden olabildiğince bağımsız olarak yaptıklarını iddia etseler de, anestezi derinliğinin kaçınılmaz olarak analjeziden de etkilendiği kabul edilebilir. Bu nedenle, özellikle anestezi derinliği monitorizasyonu yapılan bilimsel çalışmalarda, analjezi yeterliliğinin objektif olarak standardize edilmesi gereklidir. Yakın zamana kadar, analjezi düzeyi, klinik bulgular ile değerlendirilmekteydi; kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalarda da bu zorunluluk olmuştur (100).

Dumans-Nizard ve arkadaşlarının çift-kör çalışmasında (109) posterolateral torakotomi yapılan hastalara TE kateter takılmış ve perop levobupivakain ve salin kullanılan iki gruba ayrılmış, intraoperatif süreçte kullanılan remifentanil miktarı kıyaslanmıştır. Epidural levobupivakain uygulanan grupta, remifentanil ihtiyacında üçte biri kadar bir azalma görülmüş. Çalışmada hastalara BIS monitorizasyonu yapılmış ve remifentanil ihtiyacı elektrokortikal aktivite tarafından yönlendirilen bir kapalı döngü kontrolörü tarafından otomatik olarak belirlenmiş ve uygulanmış. TEA uygulanan hastalarda oluşan sempatik bloğa bağlı belirgin hemodinamik değişiklikler görüldüğü için intraoperatif süreçte ek analjezik ihtiyacının klinisyen tarafından klinik hemodinamik değişikliklere göre belirlenmesi objektif bir yöntem değildir. Bu çalışmada elektrokortikal aktivitedeki değişiklikleri esas alan otomatik kontrolör kullanılmış, biz ise çalışmamızda daha yeni bir objektif ağrı monitorizasyonu olan SPI kullandık.

Çalışmamızın bir diğer ikincil çıktısı, alveoldaki anestetik gaz basıncının stabil hale gelme (wash-in) ve ameliyat sonunda tekrar sıfıra düşme (“wash-out”) süreleridir. TEA’nın bu süreyi her iki yönde de değiştirebileceği düşünülebilir: Pulmoner vazodilatasyon sonucunda daha hızlı emilim ve bu nedenle sürenin uzaması; ya da kalp debisi düşmesi ile sürenin kısalması. Yaptığımız literatür taramasında, bu değişiklikleri araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, çalışmamız, bu suları sorgulayan ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre, TEA ile kombinasyon, “wash-in” veya “wash-out” sürelerinde bir değişikliğe yol açmamıştır; ancak çalışmamızın birincil çıktısının bu olmadığı ve çalışmaya alınan hasta sayısının da bu çıktıya göre belirlenmediği unutulmamalıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır: Öncelikle çalışmamız, bir “randomize klinik çalışma” değildir ve “alternating treatment” (‘değişen girişim’) şeklinde tasarlanmıştır. Bir randomize klinik çalışmaya göre, “bias”a daha açık olduğu kabul edilse bile, bu yöntemin de prospektif olduğu, hastaların çalışmaya dahil edilmesinde ve hangi gruba alınacağı konusunda verilen kararlarda subjektif etkilerinin en aza indirildiği bilinmelidir.



VII. SONUÇ

Genel anestezinin TEA ile kombine edildiği hastalarda hedeflenen anestezi derinliği (objektif bir monitorizasyon yöntemi olan entropi ile monitorize ederek) DAA uygulandığında bile daha düşük end tidal inhalasyon ajan konsantrasyonu ile sağlanabiliyor.

Operasyon süresince kullanılan total inhalasyon anestetik miktarı sadece genel anestezi uygulanan hastalarla kıyaslandığında, TEA ile genel anestezinin kombine edildiği hastalarda belirgin oranda daha azdır.

İndüksiyon sırasında hedeflenen entropi değerine ulaşmak için, genel anestezi ile birlikte TEA uygulanan hastalarda daha düşük propofol dozlarının yeterli olabileceğini gözlemledik.

Hastalarda intraoperatif süreçte ek analjezik ihtiyacı SPI monitorizasyonu yardımı ile belirlendi ve TEA uygulanan hastalarda ek analjezik gereksinimi olmazken, sadece genel anestezi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda yeterli analjeziyi sağlamak için remifentanil infüzyonu başlanması gerekti.

Çalışmamızda alveoldaki anestetik gaz basıncının stabil hale gelme (wash-in) ve ameliyat sonunda tekrar sıfıra düşme (“wash-out”) sürelerinin de değerlendirildi ve TEA ile kombinasyonun “wash-in” veya “wash-out” sürelerinde bir değişikliğe yol açmadığını gözlemledik.

Sonuç olarak; DAA uygulamalarında torakal epidural anestezi ile genel anestezi kombinasyonunun, anestezi ve analjezik ajan ihtiyaçlarında azalmaya yol açacağı görüşündeyiz.

VIII. KAYNAKLAR

1. Klinik Anestezi, Paul G. Barash, Bruce F. Cullen. Çeviri editörleri Prof.Dr.Berrin Günaydın, Prof.Dr.Oktay Demirkıran, 2012, S. 111-129
2. Morgan G. E., Mikhail M. S., Murray M. J. (2004:127) Klinik Anesteziyoloji (3. Baskı) (Tulunay M., Cuhruk H.,Çev) Ankara: Güneş Kitabevi. (Orijinal Basım Tarihi 2001)A.Kayhan Z: Klinik anestezi. 1997; 59-60
3. Koblin D. Mechanisms of action of anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia, 6th Ed. Churchill-Livingstone, 2000.
4. Klinik Anestezi, Paul G. Barash, Bruce F. Cullen. Çeviri editörleri Prof.Dr.Berrin Günaydın, Prof.Dr.Oktay Demirkıran, 2012, S. 116
5. Kamil M. Tuğrul, Ali E. Çamcı. İnhalasyon Anestezisi, 1.Baskı, 2019, S. 1-5
6. Inhalational anesthetics. In Clinical Anesthesiology. Eds. Morgan GE, Mikhail MS. Lange Medical Books, 2002, New York, pp 127.
7. Kamil M. Tuğrul, Ali E. Çamcı. İnhalasyon Anestezisi, 1.Baskı, 2019, S. 16-17
8. Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standart of anesthetic potency. Anesthesiology 1965; 756-63.
9. Di Fazio CA, Brown RE, Ball CG, Heckel CG, Kennedy SS. Additive effects of anesthetics and theories of anesthesia. Anesthesiology 1972; 57-63.
10. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. Anaesthesia. 2013 May;68(5):512-22.
11. Eger EI 2nd. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth.Analg 2001, 947-953.
12. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic and cardiovascular responses to incision-MAC-BAR. Anesthesiology 1981;390-8.
13. Kamil M. Tuğrul, Ali E. Çamcı. İnhalasyon Anestezisi, 1.Baskı, 2019, S. 13-22.
14. Klinik Anestezi, Paul G. Barash, Bruce F. Cullen. Çeviri editörleri Prof.Dr.Berrin Günaydın, Prof.Dr.Oktay Demirkıran, 2012, S. 386-396.
15. Ikeda K, Katoh T: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new volatile anesthetics. Current opinion in Anesthesiology 1993; 6: 639-643.
16. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S, Fuhr U. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. Br J Anaesth 2000;84(4):443-9.
17. Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. Anesthesiology. 1990;72:793-6.
18. Hu P, Zhou JX, Liu J. Blood solubilities of volatile anesthetics in cardiac patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001;15:560-2
19. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anesthetic agents II, inhalation anesthetic agents. Continuing Education in Anesthesia, Critical Care and Pain 2014; 106-111.
20. Campagna J, Miller K. Mechanisms of action of inhaled anaesthetics. N Engl J Med 2003; 21: 2110-24.
21. Eger II, E.I. "Uptake and Distribution" in Anesthesia 5th edition vol. 1 (Miller, R.D. editor; Cucchiara, R.F.Miller, Jr. E.D. Reves, J.G. Roizen, M.F. and Savarese, J.J. consulting editors) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp 74-95.

22. Eger, II, E.I. "Concentration and Second Gas Effects" in Anesthetic Uptake and Action, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, Maryland, Chapter 6, pp 113-121, 1974.
23. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji (V. Baskı). (Cuhruk H, Çev.) Ankara, Güneş Kitabevi. 2015; Bölüm 8: İnhalasyon Anestezikleri; syf: 154-159, 162-164, 170-172.
24. Kamil M. Tuğrul, Ali E. Çamcı. İnhalasyon Anestezisi, 1.Baskı, 2019, S. 54-56.
25. Gallacher T, Hutton P. Inhalational anaesthetic agents. In fundamental principles and practice of anesthesia, Eds. Hutton P, Cooper GM. Martin Dunitz Ltd, London, 2002, pp 597.
26. Bachani B, Kothari PU. Induction characteristics of sevoflurane versus isoflurane in paediatric patients. Indian J Anesth. 2003;47:97-9.
27. Gauthier A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Todorov A: Sevoflurane Provides Faster Recovery and Postoperative Neurological Assessment than Isoflurane in Long-Duration Neurosurgical Cases. Anesth Analg. 2002; 95: 1384-1388).
28. Eger II E I. New Inhalational Agents Desflurane And Sevoflurane. Can J Anaesth 40:5;pp R3-R5,1993.
29. Clarke KW. Desflurane and sevoflurane: new volatile anesthetic agents. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1999;29(3):793-810.
30. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalation Anesthetics: Desflurane And Sevoflurane. J Clin Anesth :564-577,1995.
31. Taylor R.H. Lerman J: Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. Can J Anaesth. 1992; 39: 6-13.
32. Ertsen J, Brayer A, Pagel P, et al: Perfusion of ischemic myocardium during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology. 1994; 81: 995-1004.
33. Frink E: The Hepatic effects of sevoflurane. Anesth Analg. 1995; 81(65): 46-50.
34. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y: Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischeemic cerebrovasculer disease. Anesthesiology. 1993; 79: 704-709.
35. Eger II.E. Kalbin D.Bowland T.et al: Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia volunteers. Anesth Analg. 1997; 84:160-168.
36. Gonsowski C.T. Laster M.J. Eger E. et al: Toxicity of Compound A in rats effect of increasing duration of administration. Anesthesiology. 1994; 80: 566-573.
37. Kharash E.D. et al: Compound A uptake and metabolism to merkapturic acids and 3,3,3- trifluoro-2-fluoromethoxypropanoic acid during low-flow sevoflurane anesthesia. Biomarkers for exposure, risk assessment and interspecies comparison. Anesthesiology. 1999; 91: 1267- 1278.
38. Kamil M. Tuğrul, Ali E. Çamcı. İnhalasyon Anestezisi, 1.Baskı, 2019, S. 218-230.
39. Baxter AD. Low and minimal flow inhalational anesthesia,1997; 643-52.
40. Baum J, Dain S. Low Flow Anaesthesia. Can J Anaesth 1997;44(1):105.
41. Brattwall M, Warrén-Stomberg M, Hesselvik F, Jakobsson J. Brief review: theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia. Can J Anaest 2012;59(8):785-97.
42. Sykes O. Oxygen monitoring during low flow anesthesia. J Clin Monit 2010; 24;144.
43. Igarashi M, Watanabe H, Iwasaki H, Namiki A. Clinical evaluation of low- flow sevoflurane anaesthesia for paediatric patients. Acta Anaesth Scand 1999;43(1):19-23.

44. Barton F, Nunn JF. Totally closed circuit nitrous oxide-oxygen anesthesia. *Br J Anaesth* 1975; 47: 350-7.
45. Virtue RW. Low flow anesthesia: advantages in its clinical application, cost and ecology. In: Aldrete JA, Lowe HJ, Virtue RW, eds. *Low Flow and Closed Circuit Anesthesia*. New York: Grune & Stratton, 1979:103-8.
46. Imberti R, Preseglio I, Imbriani M, Ghittori S, Cimino F, Mapelli A. Low flow anaesthesia reduces occupational exposure to inhalation anaesthetics Environmental and biological measurements in operating room personnel. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(5):586-91.
47. Hopkins K, Albanese R, Joyner B, Rodgers R, Ross J. Anaesthetic agents and the ozone layer. *Lancet* 1989;333(8648):1209-10.
48. Wilkers AR. Heat and moisture exchanges and breathing system filters: their use in anesthesia and intensive care. Part 1. *Anesthesia* 2011; 66:31-9.
49. Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000;91(5):1262-8.
50. Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(9):1087- 100.
51. Burrow B, McKenzie B, Case C: Do anaesthetised patients recover better after bispectral index monitoring? *Anaesth Intensive Care* 2001; 29:239-45.
52. Glass PS, 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: 836-47.
53. Kears LA, Manberg P, Chamoun N, DeBros Sinai V. Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90:194-200.
54. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 4th Ed. New York: Churchill Livingstone, 1994: 1127–59.
55. Schneider G, Sebel PS. Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1997; 4(Suppl 15):21–8.
56. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia [letter]. *Anesthesiology* 1998; 89:980.
57. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84:891–99.
58. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999; 88:659–61.
59. White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006;102:160-7.
60. Ganidağlı S, Demirbilek S, Baysal Z, Kılıç İH, Becerik C. Anestezi derinliği ve bispektral index monitorizasyonu. *Anestezi Dergisi* 2001;9:260-4.
61. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anesthesia. *Sensors* 2010; 10:10896-10935.
62. Voss L, Sleight J. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2007; 21:313-25.

63. Ellerkmann RK, Lierman VM, Alves TM. Spectral entropy and BIS as measures of the EEG effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101:1275-82.
64. Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitör. *Best pract Res Clin Anesthesiol* 2006;20:111-9.
65. Bein B. Entropy. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2006; 20:101-9.
66. Palanca BJA, Mashour GA, Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anesthesiol* 2009;22(5):553-9.
67. Duke J. Epidural analjezi ve anestezi. (Çeviri: Y Dikmen). *Anestezinin Sırları'nda.2.Baskı* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.s.357-64.
68. Gerheuser F, Roth A. [Epidural anesthesia]. *Anaesthesist*. 2007 May;56(5):499-523; quiz 524-6.
69. Bromage PR. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth*. 1962;34:161-78.
70. Katz J. Atlas of Regional Anesthesia. Spinal and Epidural anatomy. A publish division of Prentice –Hall United States of America,1985
71. Adriani JMD. Regional anesthesi techniques and clinical aplications. 4th edition. Missouri Warren H. Gren Inc, 1985.
72. Collins J.V.: Epidural anaesthesia. In: Principles of anaesthesiology. 3rd. edition. Lea and Febriger. Philadelphia: 1341-1571-1610,1993.
73. Macney DC. Phsysiologic effects of regional block. In brown DL (ed): regional anaesthesia and analgesia. Philadelphia, WD saunders, p. 397-422, 1996.
74. G. Edward Morgan, Jr Maged S. Mikhail: Clinical Anesthesiology, 2nd ed. Appleton Lange, USA, 214-124,1996.
75. Terence M. Spinal, epidural and caudal anaesthesia. In: Anaesthhesia, 2nd. Ed. Miller RD. Churchill Livigsstone, London, 1061-106, 1986.
76. Kayhan Z. Otonom bloklar. *Klinik Anestezi*. 3. baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 546-590.
77. Raj PP, Heavner J. Santral Sinir Blokları. Aldemir T, Yücel A (Çeviren). Erdine S (Editör). *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 135-157
78. Kozian A, Schilling T, Hachenberg T. Non-analgetic effects of thoracic epidural anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 29-34.
79. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Annals of Surgery* 2003; 238: 663-673.
80. Veering BTH. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Minerva Anesthesiologica* 2000; 85: 433-437.
81. Carpenter RL. Gastrointestinal benefits of regional anesthesia/analgesia. *Reg Anest* 1996; 21: 13-17.
82. Morgan GE, Mikail MS, Murray MJ. Lokal anestezipler. *Klinik Anesteziyoloji*. Tulunay M, Cuhruk H (Çeviri editörleri). 3. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008: 503-523.
83. Bedre CB, Stirichartz GR. Local anesthetic. Miller RD (Editör). *Miller's Anesthesia*. 6. Baskı. New York:Churchill Livingstone, 2005: 573-604.
84. Kabon B, Fleischmann E, Treschan T, Taguchi A, Kapral S, Kurz A. Thoracic epidural anesthesia increases tissue oxygenation during major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:1812-7.

85. Erdine S, Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestetikler. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 135-190.
86. Collins VJ. Epidural anaesthesia. Principles of Anaesthesiology. 3. Baskı. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 1341-1571.
87. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2002: 792- 806.
88. Koltka AK, Özyalçın NS. Lokal anestetikler. Önal A.(Editör) Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 99-108.
89. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. Anesth Analg 2003; 97: 412-416.
90. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. Anesth Analg 2000; 90: 1308-1314.
91. Kayhan Z. Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 503-523.
92. Keskinbora K. Opioid Analjezikler. Erdine S (Editör). Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 581-601.
93. Chaturvedi K, Christoffers KH, Singh K, Howells RD. Structure and regulation of opioid receptors. Biopolymers (Pept Sci) 2000; 55. 334-346.
94. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, et al. Comparison of the surgical pleth index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. Br J Anaesth 2011; 106: 101–111.
95. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. Br J Anaesth 2016; 117: 371–374.
96. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. Br J Anaesth 2007; 99: 359–367.
97. Peter S, Hodgson, Spencer S, Liu, Troy W. Gras. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? Anesthesiology (1999) 91:1687-1692.
98. G. Edward Morgan, Jr., Maged S. Mikhail. Local anesthetics. Chapter 14 in: Clinical anesthesiology second edition. Appleton & Lange; (1996).
99. Haydon, D.A., Urban, B.W. The action of hydrocarbons and carbon tetrachloride on the sodium current of the squid giant axon. J. Physiol. (1983) 373: 311-327.
100. Comparison of the effects of thoracic and lumbar epidural anaesthesia on induction and maintenance doses of propofol during total i.v. anaesthesia. M Sentürk, B Güçyetmez, et al. Br J Anaesth. 2008 Aug; 101(2): 255-60.
101. Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia measured by the Bispectral Index monitor Anesthesiology. (2001) 94(5):799-803.
102. Spectral Entropy and Bispectral Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. Richard Klaus Ellerkmann, M.D. Vidal-Markus Liermann et al. Anesthesiology Dec 2004. Vol 101, 1275-1282.
103. G. Edward Morgan, Jr., Maget S.Mikhail. Local anesthetics. Chapter 8 in: Clinical anesthesiology second edition. Appleton & Lange. (1996).
104. Mantz J, Lecharny JB, Laudénbach V, Henzel D, Peytavin G, Desmonds JM: Anesthetics affect the uptake but not depolarization-evoked release of GABA in rat striatal synaptosomes. Anesthesiology. (1995) 82:502-511.

105. Nordmark J, Rydqvist B. Local anesthetics potentiate GABA mediated Cl⁻ currents by inhibiting GABA uptake. *Neuroreport* (1997) 8:465-468.
106. Morley AP, Derrick J, Seed PT, Tan PE, Chung DC, Short TG. Isoflurane dosage for equivalent intraoperative electroencephalographic suppression patients with and without epidural blockade. *Anesth. Analg.* (2002) 95(5):1412-1418.
107. Young Ju Won, Byung Gun Lim et al. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 2018 Nov;46(11):4386-4398.
108. Kupisiak J, Goch R, Polenceusz W, et al. Bispectral index and cerebral oximetry in low-flow and high-flow rate anaesthesia during laparoscopic cholecystectomy – a randomized controlled trial. *Videosurgery Miniinv.* 2011;6:226–30.
109. Dumans-Nizard, Virginie MD, et al. Thoracic Epidural Analgesia With Levobupivacaine Reduces Remifentanyl and Propofol Consumption Evaluated by Closed-Loop Titration Guided by the Bispectral Index: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*: August 2017 - Volume 125 - Issue 2 - p 635-642.
110. S Rinaldi, G Consales et al. State entropy and bispectral index: correlation with end tidal sevoflurane concentrations. *Minerva Anesthesiol.* Jan-Feb 2007;73(1-2):39-48.

