



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ İLE KOMBİNE EDİLEN EPİDURAL
ANALJEZİNİN ELEKTROENSEFALOGRAFİ TEMELLİ ANESTEZİ
UYGULAMALARINDA BURST SUPRESYON ORANI ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Günay

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayda Türköz

Ekim 2023

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ İLE KOMBİNE EDİLEN EPİDURAL
ANALJEZİNİN ELEKTROENSEFALOGRAFİ TEMELLİ ANESTEZİ
UYGULAMALARINDA BURST SUPRESYON ORANI ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Günay**

**Bu tez Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 20220609 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayda Türköz

Ekim 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Mustafa Günay, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Genel Anestezi İle Kombine Edilen Epidural Analjezinin Elektroensefalografi Temelli Anestezi Uygulamalarında Burst Supresyon Oranı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi” başlıklı tezi aşağıda imzaları olan jüri önünde başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayda Türköz

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Kazim KARAASLAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Yunus Oktay ATALAY

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç. Dr. Hayrettin DAŞKAYA

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 11/10/2023

Savunma Tarihi : 18/10/2023

BEYAN

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Genel Anestezi İle Kombine Edilen Epidural Analjezinin Elektroensefalografi Temelli Anestezi Uygulamalarında Burst Supresyon Oranı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmanın, tez konusunu Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ’den aldığımı ve baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ’ün sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Mustafa GÜNAY

Ekim 2023

ÖNSÖZ

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı bulduğum hem mesleki hem insani açıdan çok şeyler öğrendiğim değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kazım KARAASLAN'a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

Enerjisiyle, eğitime verdiği önem, hasta yaklaşımı ve hekimliği ile örnek olan, tez çalışmam süresince, gösterdiği özen, ilgi ve anlayış ile her aşamada bana yol gösteren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Ayda TÜRKÖZ'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe sık sık çalışma fırsatı bulduğum, mesleki bilgi ve deneyimi ile örnek aldığım, tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinin her aşamasında destek olan Doç. Dr. Serdar YEŞİLTAŞ'a teşekkür ederim.

Beş yıllık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansına eriştiğim, sadece bir anestezi uzmanı değil, aynı zamanda iyi bir hekim olmanın ne demek olduğunu bana gösteren, eşsiz bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, öğrencileri olmakla daima övündüğüm ve övüneceğim Bezmialem Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tüm kıymetli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İlk günden bugüne kadar birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, her birinden kendime farklı şeyler kattığım ve güzel anılar deneyimlediğim başta Dr. İbrahim Afşin GÜNEY, Dr. Gülpınar TEPE, Dr. Emine Şeyda TELOĞLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez vakalarımı toplamada emeği geçen tüm meslektaşlarıma, mesai arkadaşlarımız hemşire ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman beni destekleyen ve yanımda olan tüm ailem ve dostlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	III
ÖNSÖZ	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR	IX
ŞEKİLLER	X
GRAFİKLER	XI
KISALTMALAR VE SİMGELER	XII
ÖZET	XIII
SUMMARY	XV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GENEL ANESTEZİ	2
2.1.1. GENEL ANESTEZİ AŞAMALARI	2
2.1.1.1. İndüksiyon Periyodu	2
2.1.1.2. İdame Periyodu	2
2.1.1.3. Uyanma Periyodu	3
2.1.2. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ	4
2.1.3. İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER	5
2.1.3.1. Propofol	5
2.1.3.1.1. Farmakodinami	7
2.1.3.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	8
2.1.3.1.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	8
2.1.3.1.4. Diğer Etkileri	8
2.1.3.1.5. Klinik Uygulama ve Dozaj	9
2.1.3.1.6. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	10
2.1.4. OPIOİD ANALJEZİKLER	10
2.1.4.1. Remifentanil	11
2.1.4.2. Fentanil	12
2.2. EPİDURAL ANESTEZİ	13

2.2.1. TARİHÇE	13
2.2.2. ANATOMİ	13
2.2.3. LOKAL ANESTEZİĞİN DAĞILIMI, ETKİ YERİ VE MAKANİZMASI.....	15
2.2.4. ANESTEZİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	15
2.2.5. FİZYOLOJİK ETKİLERİ.....	15
2.2.5.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	16
2.2.5.2. Solunum Sistemine Etkileri	16
2.2.5.3. Vücut Sıcaklığı Üzerine Etkileri.....	16
2.2.5.4. Bilişsel İşlev Üzerine Etkileri.....	17
2.2.5.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	17
2.2.5.6. Mesane Fonksiyonuna Üzerine Etkileri.....	17
2.2.6. EPİDURAL İĞNE	17
2.2.7. EPİDURAL ARALIĞIN TANINMASI [25]	18
2.2.7.1. Negatif Basınç Yöntemleri	18
2.2.7.1.1. Asılı Damla Yöntemi	18
2.2.7.1.2. Kapiller Tüp (Odom) Yöntemi	18
2.2.7.1.3. Manometrik (Dogliotti) Yöntemi	18
2.2.7.2. Direnç Kaybı Yöntemi	18
2.2.7.2.1. Enjektör Yöntemi	18
2.2.7.2.2. Balon (Macintosh) Yöntemi	18
2.2.8. EPİDURAL ANESTEZİ ÇEŞİTLERİ	18
2.2.8.1. Tek Doz Lumbal Epidural Anestezi	18
2.2.8.2. Kateter Yerleştirilmesi ve Devamlı Epidural Analjezi	19
2.2.9. EPİDURAL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI	19
2.2.9.1. Yüksek Nöral Blokaj	19
2.2.9.2. İdrar Retansiyonu	19
2.2.9.3. Yetersiz Anestezi ve Analjezi.....	20
2.2.9.4. İntravasküler veya İntratekal Enjeksiyon	20
2.2.9.5. Subdural Enjeksiyon.....	20
2.2.9.6. Sırt Ağrısı.....	20
2.2.9.7. Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı[90].....	20
2.2.9.8. Nörolojik Hasarlanma	21

2.2.9.9.	Spinal veya Epidural Hematom.....	21
2.2.9.10.	Menenjit ve Araknoidit.....	21
2.2.9.11.	Epidural Apse.....	21
2.2.9.12.	Epidural Kateterin Yırılması veya Migrasyonu.....	22
2.2.9.13.	Sistemik Toksikite.....	22
2.2.10.	EPİDURAL ANESTEZİ ENDİKASYONLARI.....	22
2.2.11.	Epidural Anestezi Kontrendikasyonları.....	23
2.2.11.1.	Kesin Kontrendikasyonlar.....	23
2.2.11.2.	Rölatif Kontrendikasyonlar.....	23
2.3.	LOKAL ANESTEZİKLER.....	24
2.3.1.	LOKAL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI.....	25
2.3.2.	FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ.....	25
2.3.2.1.	Eliminasyon.....	25
2.3.2.2.	Absorpsiyon.....	26
2.3.2.3.	Dağılım.....	26
2.3.3.	TOKSİSİTE.....	26
2.3.3.1.	Lokal Anestezik Sistemik Toksikitesi (LAST).....	26
2.3.3.1.1.	Merkezi Sinir Sistemi Toksikitesi.....	27
2.3.3.1.2.	Kardiyovasküler Sistem (KVS) Toksikitesi.....	27
2.3.3.1.3.	Toksikite Belirtileri.....	28
2.3.3.2.	Santral Nöral Blokaj.....	28
2.3.4.	BUPIVAKAİN.....	29
2.4.	POSTOPERATİF DELİRYUM.....	29
2.4.1.	TANI ÖLÇÜTLERİ.....	30
2.4.2.	DELİRİUMUN KLİNİK ALT TIPLERİ.....	30
2.4.3.	RİSK FAKTÖRLERİ.....	31
2.4.3.1.	Preoperatif Risk Faktörleri.....	31
2.4.3.2.	İntraoperatif Risk Faktörleri.....	32
2.4.3.3.	Postoperatif Risk Faktörleri.....	32
2.4.4.	TANI.....	33
2.4.5.	TEDAVİ.....	35
2.5.	ANESTEZİ DERİNLİK ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK YAKLAŞIMLAR.....	35

2.5.1.	BURST SUPRESYON	37
2.5.2.	ANESTEZİ DERİNLİK MONİTÖRLERİ	37
2.5.2.1.	SedLine® Monitorü ve Patient Safety Index (PSI)	38
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.	PREOPERATİF DÖNEM	42
3.2.	AMELİYATHANE TAKİBİ	42
3.3.	HASTA KAYITLARININ ALINMASI	45
3.4.	POSTOPERATİF TAKİP	45
3.4.1.	MİNİ MENTAL TEST	45
3.4.2.	MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MOBİD)	47
3.4.3.	QUALITY OF RECOVERY-15 (QoR-15) ANKETİ	47
3.4.4.	ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ BELİRLEME VE GÜÇ ANALİZİ	50
3.4.5.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	50
3.4.5.1.	Eeg Verilerinin değerlendirilmesi	50
4.	BULGULAR	52
5.	TARTIŞMA	70
5.1.	LİMİTASYONLARIMIZ	75
6.	SONUÇ	76
7.	KAYNAKLAR	77

TABLÖLAR

Tablo 1. Opioid analjezikler	11
Tablo 2. Lokal anestezi ilaçlar	29
Tablo 3. Konfüzyon değerlendirme ölçeği	34
Tablo 4. Olgulara Ait Demografik Veriler	53
Tablo 5. EEG elektrot yerleşimine göre Burst Supresyon Oranları	53
Tablo 6. EEG elektrot yerleşimine göre BS süreleri	54
Tablo 7. Gruplara göre Mini Mental Test sonuçları	55
Tablo 8. Gruplara göre MOBİD ölçeği skorları	56
Tablo 9. Sistemik hastalıklara göre hasta dağılımı	57
Tablo 10. İntraoperatif takip sırasında kaydedilen parametreler	58
Tablo 11. Gamma frekansı gücü	59
Tablo 12. Beta frekansı gücü	60
Tablo 13. Alfa frekansı gücü	61
Tablo 14. Theta frekansı gücü	62
Tablo 15. Delta frekansı gücü	63

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bir alkilfenol türevi olan Propofol'ün yapısı.[32].....	7
Şekil 2. Propofol doz zaman eğrisi[32]	7
Şekil 3. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı [107].....	24
Şekil 4. EEG'nin anestezi derinliği ile değişimi.....	36
Şekil 5. Massimo Sedline monitör multitaper density spectral array EEG dalga formu karşılığı	39
Şekil 6. Sedline monitör ekran görüntüsü 1)EEG ekranı 2)Parametreler ekranı 3)DSA ekranı	39
Şekil 7. Akış şeması.....	41
Şekil 8. EEG elektrod yerleşim konumları.....	42
Şekil 9. Massimo Sedline yetişkin sensör	43
Şekil 10. Mini Mental Test [151].....	46
Şekil 11. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği[152]	48
Şekil 12. Quality of Recovery hasta anketi[157]	49

GRAFİKLER

Grafik 1. Gamma frekansı güç spektrumu değişimi.....	59
Grafik 2. Beta frekansı güç spektrumu değişimi	60
Grafik 3. Alfa frekansı güç spektrumu değişimi.....	61
Grafik 4. Theta frekansı güç spektrumu değişimi	62
Grafik 5. Delta frekansı güç spektrumu değişimi.....	63
Grafik 6. Faz 2 Ortalama Arter Basıncı(OAB) değişimi	64
Grafik 7. İntraoperatif ortalama arter basıncı(OAB) değişimi	65
Grafik 8. Faz 2 kalp atım hızı(KAH) değişimi	66
Grafik 9. İntraoperatif kalp atım hızı(KAH) değişimi	67
Grafik 10. Faz 2 Patient Safety İndex değişimi	68
Grafik 11. İntraoperatif Patient Safety İndex değişimi	69

KISALTMALAR VE SİMGELER

GABA_A: γ -aminobütirik asit tip A

EEG: Elektroansefalogram

BS: Burst supresyon

BSR: Burst supresyon oranı

PNKH: Postoperatif nörokognitif hastalık

POD: Postoperatif deliryum

NMDA: N-metil-D-aspartat

BOS: Beyin omurilik sıvısı

LAST: Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi

QEEG: Bilgisayar tabanlı kantitatif elektroensefalografi analizi

VKİ: Vücut kitle indeksi

BIS: Bispektral indeks

PSI: Patient Safety Index

KAH: Kalp atım hızı

OAB: Ortalama arter basıncı

ASA: American Society of Anesthesiologists

SF: Serum fizyolojik

MMSE: Mini mental test

QoR-15: Quality of recovery-15

MOBİD: Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği

TİVA: Total intravenöz anestezi

TOF: Train of Four

CAM: Konfüzyon değerlendirme ölçeği

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ÖZET

Genel Anestezi İle Kombine Edilen Epidural Analjezinin Elektroensefalografi Temelli Anestezi Uygulamalarında Burst Supresyon Oranı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi

Burst supresyon (BS) serebral hipoperfüzyonda, hipotermide ve derin anestezi altında ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma genel anestezi uygulanan hastalarda epidural analjezi kombinasyonunun BS ve deliryum üzerine etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

Randomize kontrollü çift kör olarak planlanan çalışmamıza, etik kurul onayı alındıktan sonra 02/09/2022-25/05/2023 tarihleri arasında total diz ve kalça operasyonu geçiren 60 yaş ve üzeri ASA I-III 64 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar; çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Olgular kapalı zarf yöntemi ile iki eşit gruba ayrıldı. Çalışma grubuna (Grup A) epidural kateterden 20ml 2mcg/ml fentanil+ %0.125 bupivakain ve entübasyon sonrası 5ml/saat 2mcg/ml fentanil+%0.125 bupivakain infüzyonu, kontrol grubuna ise (Grup K) epidural kateterden 20ml %0,9 salin ve entübasyon sonrası 5ml/saat %0,9 salin infüzyonu uygulandı. Her iki gruba cerrahi bitişinden 15 dk önce 2mcg/ml fentanil+%0.125 bupivakain başlandı. Olgulara epidural kateter öncesi 5 dk, epidural ilaç uygulama ile indüksiyon arası 30 dk, postoperatif 5 dk ve intraoperatif olmak üzere 4 farklı zaman diliminde 4 kanallı elektroensefalogram (EEG) kaydı Sedline monitörü ile alındı. Bu zaman dilimlerinde 5 dk ara ile olguların ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve sedline monitör, patient safety index (PSI) değerleri kaydedildi. Anestezi idamesi, total intravenöz anestezi (TİVA) (propofol:0,05-0,2mcg/kg/dk, remifentanil: 0,2 mcg/kg/dk) infüzyonu ile PSI değeri 25-50 olacak şekilde uygulandı. İntraoperatif propofol, remifentanil, sıvı, inotropik ajan ve antihipertansif ilaç tüketimi kaydedildi. Preoperatif 1. gün, postoperatif 1. gün ve 2. gün tüm olgulara konfüzyon değerlendirme ölçeği (CAM), mini mental test (MMSE) ve Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOBİD) uygulandı. Postoperatif 3. ay telefon MOBİD ve derlenme kalitesi-15 (Quality of recovery-15/QoR-15) anketi uygulandı. Kaydedilen

EEG verileri Mathlab r2020 programı ile dalga formu ve BS süresi bakımından değerlendirildi.

İki grup arasında BSR ve süresi arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Postoperatif delirium görülme insidansı benzerdi. İki grup arasında MMSE, MOBİD ve QoR-15 skorları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Epidural ilaç uygulaması sonrası iki grup arasında beta dalga formunun gücünde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,036$). İki grup arasında kaydedilen SPI değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Grup A'da Grup K'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az miktarda propofol ($p=0,028$) ve remifentanil ($p<0,001$) tüketimi görüldü.

Epidural analjezinin azalan anestezi ajan tüketimine rağmen benzer anestezi derinliği sağladığı fakat azalan anestezi tüketiminin BS üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: epidural analjezi, burst supresyon, total intravenöz anestezi, patient safety indeks

SUMMARY

The Effect of Epidural Analgesia Combined with General Anaesthesia on Burst Suppression in Electroencephalography Based Anesthesia Management

Burst suppression occurs at cerebral hypoperfusion, hypothermia and deep anesthesia situations. This study aims to examine the effect of epidural analgesia on burst suppression and delirium caused by general anesthesia.

Our study, planned as a randomized controlled double-blinded study, included 64 ASA I-III patients aged 60 and over who underwent total knee and hip surgery at Bezmialem Vakıf University Orthopedics and Traumatology clinic between 02/09/2022-25/05/2023. All patients were informed about the study and written consent was obtained. The cases were divided into two equal groups using the sealed envelope method. Group 1 (Group A) received 20ml 2mcg/ml fentanyl + 0.125% bupivacaine through the epidural catheter and 5ml/h 2mcg/ml fentanyl + 0.125% bupivacaine infusion after intubation, Group 2 (Group K) received 20ml 0.9% saline through the epidural catheter and, 5ml/h 0.9% saline infusion after intubation was administered. Last 15 minutes of surgery both groups were started on 2mcg/ml fentanyl + 0.125% bupivacaine for postoperative analgesia. 4-channel electroencephalogram (EEG) recordings were noted in 4 different time periods: before the epidural catheter for 5 minutes, between epidural drug application and induction for 30 minutes, postoperative 5 minutes and intraoperative. During these time periods, mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and patient safety index (PSI) values were recorded at 5-minute intervals. For anesthesia maintenance, total intravenous anesthesia (TIVA) (propofol: 0.05-0.2mcg/kg/min, remifentanyl: 0.2 mcg/kg/min) infusion was applied to the patient, keeping PSI value at 25-50. Intraoperative propofol, remifentanyl, IV fluid consumption and, inotropic agent and antihypertensive drug consumption (if needed) was recorded. Confusion Assessment Scale (CAM), mini mental test (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA) were applied to all cases on preoperative day 1, postoperative day 1 and day 2. Telephone MOCA and quality of recovery-15(QoR-15) survey were administered at

postoperative 3rd month. The recorded EEG data were evaluated in terms of waveform and burst suppression duration with the Matlab program.

There was no statistically significant difference in burst suppression rate and duration between the two groups. The incidence of postoperative delirium was similar. There was no statistically significant difference in MMSE, MOCA and QoR-15 scores between the two groups. After epidural drug administration, a statistically significant difference was observed in the power of the beta waveform between the groups ($p = 0.036$). There was no statistically significant difference in SPI values recorded between the groups. Propofol ($p=0.028$) and remifentanyl ($p<0.001$) consumption was statistically significantly low in Group A compared to Group K.

We think that epidural analgesia provides a similar depth of anesthesia despite the reduced anesthetic agent consumption, but the reduced anesthetic consumption has no effect on burst suppression.

Keywords: epidural analgesia, burst suppression, total intravenous anesthesia, patient safety index

1. GİRİŞ

İntraoperatif elektroensefalogramda (EEG) görülen burst supresyon (BS), fizyolojik olmayan bir dalga paternidir. BS'nin EEG'de görülmesi derin anestezi ile ilişkilendirilmiştir. [1] Bazı çalışmalar BS ile postoperatif nörokognitif hastalıklar (pNKH) arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. [2-4] Özellikle ileri yaş grubunda yaygın bir postoperatif komplikasyon olan pNKH, mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. PNKH alt tipleri postoperatif delirium (POD), demans ve gecikmiş nörokognitif disfonksiyon olarak sayılabilir. Avrupa anestezi derneğinin POD'dan korunmak için anestezi derinlik monitorizasyonunu önermektedir. [5] Derin anestezi işlenmiş EEG'den hesaplanan bir indeks olan burst supresyon oranında (BSR) artışa neden olur. Bu indeks tanımlanmış bir zaman diliminde suprese olmuş EEG'nin yüzdesini temsil eder.[6, 7]

BS ile POD arasındaki ilişkiyi araştıran Wildes ve ark. çalışmalarında anestezi ilaç konsantrasyonunun azaltılmasının BS süresini kısalttığı sonucuna varmışlar.[8] Yapılan çalışmalar BS ile POD arasında ilişki olduğunu ve anestezi derinlik monitörizasyonunun POD'u azaltacağını belirtmektedir. [2, 4, 9] Ancak bu çalışmaların hiçbiri birincil amaç BS azaltmanın POD veya pNKH üzerine etkisini incelememektedir.

Kombine epidural/genel anestezide, epidural yoldan uygulanan lokal anestezi ile, hipnotik ajan gereksiniminde azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. [10-12] Ancak bunun mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bizde bu çalışma ile epidural analjezik ilaç ile azalan hipnotik ajan tüketiminin BS süresi, BSR ve delirium üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL ANESTEZİ

İlk defa Yunan filozof Dioscorides'in kullandığı anestezi terimi hissizlik, duyu olmaması anlamına gelmektedir. Genel anestezi; otonomik, kardiyovasküler, solunum ve termoregülatuar sistemlerin eşzamanlı stabilitesi ile birlikte belirli davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri (bilinç kaybı, amnezi, analjezi ve akinezi) içeren ilaca bağlı, geri döndürülebilir bir durumdur.[13]

2.1.1. GENEL ANESTEZİ AŞAMALARI

Genel anestezi indüksiyon, idame ve uyanma olmak üzere 3 aşamadan oluşmaktadır.

2.1.1.1.İndüksiyon Periyodu

İndüksiyon öncesi gözler kapalıyken normal bir bireyde hastanın EEG'si alfa (10Hz) aktivite yoğunluğudur. Propofol, barbiturat, etomidat gibi hipnotik ilaçların düşük doz uygulaması sonrası ilaçların γ -aminobutirik asit tip A (GABA_A) reseptörlerini etkilemesi ile hasta uyandırılabilir bir sakinlik haline geçiş yapar.[14] Hipnotik ilaç miktarı arttıkça hasta paradoksal ajitasyon dönemine girmekte ve EEG'de beta aktivitesinde (13-25 Hz) artış görülmektedir.[6] Bilinçsizlik oluşturması gerekirken ajitasyon oluşturması nedeni ile bu durum paradoks olarak tanımlanmıştır. Hipnotik ilaç miktarı arttıkça hastada önce düzensiz solunum, sonrasında apne gelişir. Bu aşamada okülosefalik, kirpik ve kornea refleksi kaybolurken [15] ışık refleksi korunabilir.

2.1.1.2.İdame Periyodu

Genel anestezi, hipnotik etkili ajanların kombinasyonu, inhalasyon ve intravenöz anestetik ajanların ve/veya kas gevşeticilerin kullanımı ile sürdürülür. Bu aşamada hastaya ventilasyon ve termoregülasyon desteği sağlanır. İdame periyodunda

genel anestezi düzeyi eldeki imkanlar değerlendirilerek; anestezi ajan konsantrasyonu (MAK), kalp hızı, tansiyon, kas-sinir monitörizasyon ölçümü ve elektroensefalogram (EEG) temelli anestezi derinlik monitör değerlerindeki değişimlere göre belirlenir. Kalp hızı ve tansiyondaki ani yükselişler anestezi için artmış nosisepsiyon ve uyanıklık konusunda uyarıcı olur. Yetersiz anestezi belirteçleri olabilecek diğer bulgular; terleme, göz yaşı akması, pupil çapı değişikliği, kas tonusunun geri dönmesi, hareket [16] ve beyin aktivitesinin EEG ölçümünde meydana gelen değişikliklerdir.[17]

İdame periyodu EEG'deki değişikliklere göre 4 faza ayrılır. Faz 1; EEG beta aktivitesinin (13-25Hz) azaldığı, EEG alfa (8-12 Hz) ve delta (0-4Hz) aktivitesinin arttığı yüzeysel bir genel anestezinin bulunduğu kısımdır.[18] Faz 2 aşamasında beta aktivitesinde azalma, alfa ve delta aktivitesinde artma devam eder. Faz 2 aşamasında anterior elektrotlarda posterior elektrotlara göre görece daha fazla alfa ve delta aktivitesinde artış olur. Bu durum anterizasyon olarak ifade edilir.[19] Faz 3 aşamasında derin bir anestezi mevcuttur ve bu aşama EEG'nin düz seyrettiği ve devamında alfa, beta aktivitesi görülen BS denilen aktiviteler ile karakterizedir.[20] Cerrahi işlem genelde faz 2 ve faz 3 aşamasında uygulanır. En derin anestezinin olduğu faz 4 aşamasında EEG dalgaları oluşmaz ve izoelektrik EEG oluşur.

2.1.1.3.Uyanma Periyodu

Genel anestezi den uyanma, uygulanan ilaç miktarına bağımlı olarak gerçekleşen pasif bir durumdur. İlacın etki yeri, potensi, farmakokinetiği, cerrahinin tipi ve süresi uyanma süresini etkiler. Nöromüsküler blokajın azalması sonrası spontan solunumun geri dönmesi genellikle ilk klinik bulgudur. Kalp atım hızı ve tansiyonda yükselme, salivasyon ve göz yaşı üretiminde artışın beklendiği bu aşamada ağırlı uyarılara lokalize olmayan cevaplar alınır. Kas tonusunun yerine gelmesi ile hasta yutkunmaya, yüz buruşturmaya, öksürmeye, entübasyon tüpüne uzanmak gibi defansif hareketlerde bulunmaya başlar. Bu aşamada hastanın solunum ve havayolunu koruyacak beyin sapı reflekslerinin yerine geldiği düşünülür ve hasta ekstübe edilir. Hastanın derlenme ünitesinden taburcu edilmeden önce basit sorulara cevap vermesi, temel motor fonksiyonlarının dönmüş olması ve ağrı, bulantı gibi rahatsızlık verici durumları ifade edebileceği bir uyanıklıkta olması beklenir.

2.1.2. TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ

Total intravenöz anestezi (TİVA), genel anestezinin indüksiyon ve idamesinde inhalasyon anesteziklerinin kullanımından kaçınmak için intravenöz ajanların kullanıldığı bir tekniktir. TİVA'nın kullanımının yaygınlaşmasında asıl tetikleyici unsur; sağlık çalışanları arasında atık anestezi gazlarına kronik maruziyetin yan etkilerinin olabileceğine karşı duyulan endişedir. Bronkoskopi ve laringoskopi gibi işlemlerde inhalasyon anesteziklerinin uygulanmasındaki zorluklar da TİVA'nın yaygınlaşmasına katkı sağlamıştır. [21]

TİVA kullanım endikasyonları;[22]

- Hızlı derlenme istendiği kısa radyolojik ve ağırlı işlemler
- Majör cerrahi sırasında stres yanıtının baskılanması
- Beyin cerrahisi ameliyatlarında intrakraniyal basıncın kontrol edilmesi ve beyin metabolizmasının korunmasına yardımcı olunması
- Malign hipertermi riskinden kaçınma
- Havayolu cerrahisi (bronkoskopi vb.)
- Postoperatif bulantı, kusma riski yüksek hastalar
- Uyarılmış potansiyel testlerin kullanımının gerektiği cerrahiler
- Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları
- Entübe hastaların transferi

Bireyler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan farklılıkların bulunması ve devamlı intravenöz ilaç uygulamasının monitörizasyon zorluğu TİVA'nın dezavantajıdır. Standart monitörizasyonun uygulandığı genel anestezi uygulamalarında istenmeyen anestezi farkındalığı TİVA uygulanan hastalarda daha fazla görülmektedir.[23] EEG temelli anestezi monitörleri kullanılarak bu oran azaltılabilmektedir.[24]

İdeal bir iv anestezi ajanının özellikleri;[25]

- Uyku ve uyanma aşamaları hızlı, düzgün ve güvenilir olmalı
- Birikici etki göstermemeli

- Hemodinamiye etkileri minimal olmalı
- Tercihen suda iyi çözünmeli
- Kararlı bir solüsyon olmalı
- Alerjik reaksiyonlara neden olmamalı
- Yan etkisi az olmalı
- Analjezik etkisi olmalı

2.1.3. İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER

Deneyssel olarak 1656 yılından beri uygulanmaya başlanan intravenöz anesteziikler modern anlamda tiyopental ile 1934'ten beri yaygın olarak kullanılmaktadır. İntrevenöz anesteziik ajanlar etki şekli ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılabilirler;

1. Barbitüratlar (tiyo ve metil türevleri)
2. Narkotik analjezikler (morfin, fentanil, alfentanil, meperidin, sufentanil, remifentanil)
3. Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (benzodiazepinler ve butirofenon)
4. Steroidler (minaksolon, altezin)
5. Aromatik bileşikler (öjenol ve fensiklidinler)
6. Diğerleri (propofol, etomidat, GABA, alkol, himenevrin)

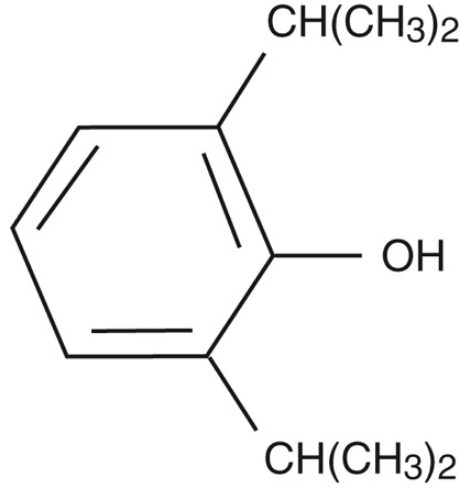
2.1.3.1. Propofol

Propofol (2,6-diizopropilfenol), anestezi indüksiyonu, idamesi veya sedasyon amacıyla ameliyathanelerde, ameliyathane dışı anestezi uygulanan alanlarda, yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir intravenöz hipnotik ajandır. Propofol, oda sıcaklığında bir yağ olup sulu çözeltide çözünmez. Mevcut formülasyonları %1 veya %2 propofol şeklinde olup, %10 soya fasulyesi yağı, %2.25 gliserol ve %1,2 yumurta fosfatidini içermektedir. Propofol doğrudan GABA_A reseptörlerini aktive ederek merkezi sinir sistemini deprese eder. Ek olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü inhibe eder ve yavaş kalsiyum iyon kanalları yoluyla kalsiyum akışını modüle eder. Doz bağımlı hipnotik etki ile hızlı bir etki başlangıcına sahip olan propofolün uzun süreli kullanımından sonra bile derlenme oldukça hızlıdır.

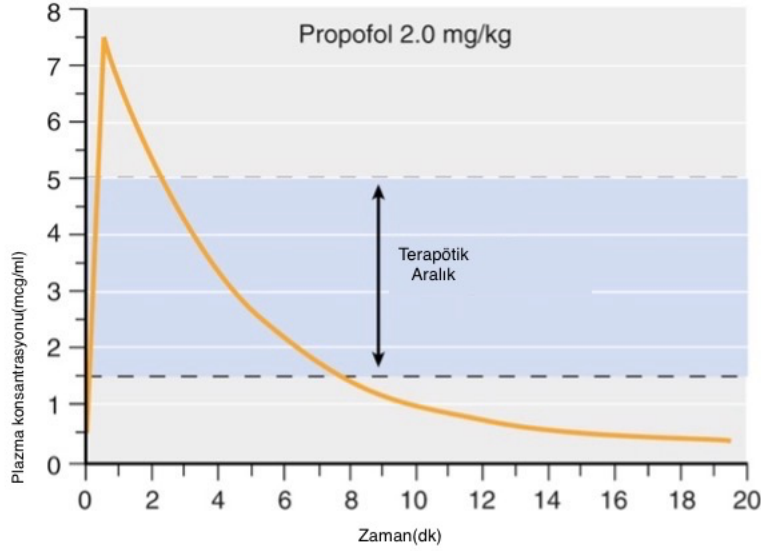
Propofol serebral perfüzyon basıncını azaltarak intrakraniyal basıncı düşürür.[26] Beyin metabolik oksijen ihtiyacını azaltarak nöron koruyucu etki gösteren anestezi ajanlar beyin dokusunun hipoksiye olan toleransını arttırmaları [27] ve aynı zamanda güçlü antikonvülzan özelliklere de sahiptirler.

Hızlı etki gösterir, 2-2,5mg/kg doz sonrası beyin kol zamanında hipnoz gerçekleşir. Propofol karaciğerde 1,4-diizopropil kinole oksitlenir. Propofol ve 1,4-diizopropil kinol, daha sonra böbrekler tarafından atılabilen propofol-1-glukuronid, kinol-1-glukuronid ve kinol-4-glukuronide glukuronik asit ile konjuge edilir.[28] Propofolün en önemli ekstrahepatik eliminasyon bölgesi böbreklerdir.[29] Propofolün renal metabolizması %30'u bulabilir ve bu durum propofolün klirensinin karaciğer kan akımından daha fazla olmasını açıklar. Akciğerler de propofolün ekstrahepatik metabolizmasında önemli bir role sahiptir.[30] Propofolün yarılanma ömrü 2-8 dakikadır. Kadın ve erkeklerde eliminasyon yarı ömürleri benzerdir. Azalmış kardiyak outputun sonucunda yaşlı bireylerde klirens azalmıştır. Karaciğer hastalığı olanlarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Ekstrahepatik klirensin karaciğer klirensindeki azalmayı telafi ettiği düşünülür. Midazolam propofolün klirensini düşürür. Bunun sonucunda propofol konsantrasyonu artar.

Propofolün EEG etki başlangıç zamanı yaştan bağımsız gözükmektedir. Arteriyel basınçtaki düşüş daha yavaş başlar ve düşüş yaşla artar.[31] EEG ve kan basıncı değişiklikleri için, yaşlı hastalar konsantrasyona bağlı olarak artan bir hassasiyet gösterirler. Yaşlı hastalar konsantrasyonun artan dozlarına EEG ve kan basıncı yönünden daha hassastırlar.



Şekil 1. Bir alkilfenol türevi olan Propofol'ün yapısı.[32]



Şekil 2. Propofol doz zaman eğrisi[32]

Cerrahi uyarıya yanıtızsızlık için gerekli olan kan seviyeleri 2-5 mcg/mL arasında olup uyanma süreci genellikle 1.5 mcg/mL'den daha düşük bir kan seviyesinde gerçekleşir.[32]

2.1.3.1.1. Farmakodinami

Propofol hipnotik etkisini γ -aminobütirik asit tip A ($GABA_A$) β alt ünitesine bağlanarak GABA kanallarını aktive etmesi ve hücre içerisine klor (Cl) iyonu geçişini arttırması ile gerçekleştirir. Bilinç değişikliğinden sorumlu mekanizma ve alan tam olarak bilinmemektedir. Propofol hipokampus $GABA_A$ reseptörlerini uyarır. Bunun sonucunda hipokampus ve prefrontal kortekse asetilkolin salınımı inhibe olur[33]. Beynin talamik ve precuneus bölgelerinin aktivasyonunun azaldığı pozitron emisyon

tomografi kullanılarak gösterilmiştir. Bu bölgeler propofol aracılı bilinç kaybında önemli rol almaktadır. [34] Propofol nükleus akkumbensde dopamin artışı yapar ve bu durum propofol aracılı iyi hissetmeyi açıklar.[35] Propofolün antiemetik etkisi ise area postrema GABA reseptör aracılığı ile serotonin miktarındaki azalmayla açıklanabilir.[36]

2.1.3.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Propofolün indüksiyon dozundan sonra apne gelişir. Apne süresi ve insidansı uygulama hızına, doza ve öncesinde uygulanmış olan ilaçlara bağlıdır.[37] Tidal volüm azalır ve kısa süre içerisinde apne gelişebilir. Opioid eklenmiş olması bu apne süresini uzatır.[38] Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda bronkodilatasyon yapar. Larenks kaslarını deprese etmesi ile laringospazm, öksürük, hıçkırık oluşmasını engeller. Entübasyon sırasında hemodinamik yanıtı baskılar.

2.1.3.1.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kan basıncını düşürür. Bu düşüşü kardiyak output ve sistemik vasküler direnç azalması ile gerçekleştirir. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2,5mg/kg propofol indüksiyonu sistolik basınçta %25-40 düşüşe neden olur. Benzer etki ortalama ve diastolik arter basıncında da görülür.[39] Hemodinamik depresan etkiler bilinç kaybından birkaç dakika sonra gelişir. Yüksek doz propofol α adrenoreseptörün inotropik etkisini baskılar. Propofol sempatik aktivitede azalmaya yol açarak vazodilatör etki gösterir. Miyokardiyal depresan ve vazodilatasyon etkisi doz ve konsantrasyon bağımlıdır.[40]

Kalp hızı önemli ölçüde değişmez. Kalbin hipotansiyona verilen taşikardi cevabını engeller. Propofol ile idame ettirilen anestezi sırasında kalp hızı hipotansiyonun süresine, hastanın kompanzasyon seviyesine ve diğer kullanılan ilaçların kalp hızı üzerindeki etkisine bağlı olacaktır.

2.1.3.1.4. Diğer Etkileri

Propofol malign hipertermi yapmaz ve bu durum propofolü malign hipertermi riski bulunan hastalarda uygun bir anestezik ajan yapar.[41] Histamin salınımını arttırmaz. Propofol subhipnotik dozlarda antiemetik etki gösterir.[42] Propofol, polimorfonükleer lökosit kemotaksisini azaltır, ancak fagositozu ve öldürmeyi etkilemez. Propofolle ilgili birçok ölümcül enfeksiyon bildirilmiştir. Propofolün

ampulleri içerisinde bulunan lipit çözücü, enfeksiyonlar için mükemmel bir kültür ortamı oluşturur. Bunu önlemek için propofol preparatları içerisinde disodyum edetat ve metabisülfid eklenmektedir. Propofol uygulaması hipertrigliseridemiye bağlı pankreatite de neden olabilmektedir. Uzun süreli ve yüksek doz propofol infüzyonu alan hastalarda düzenli serum trigliserid takibi yapılması önerilir.

2.1.3.1.5. Klinik Uygulama ve Dozaj

Anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılabilir. İntravenöz indüksiyon dozu 1-2.5mg/kg'dır. Dozu belirlemede yaş, yağsız vücut ağırlığı ve kan volümü gibi fizyolojik farklılıklar belirleyici olur. [43] Propofol EEG temelli anestezi derinlik monitörleri ile titre edilebilir. Bu şekilde yüksek veya yetersiz dozdan kaçınılmış olur. Opioidler ve benzodiazepinler indüksiyon dozu gereksinimini düşürür.[44] Yaşla birlikte doz gereksinimi azalmaktadır. Genel olarak >80 yaşındaki bir bireyin anestezi ilaç ihtiyacı genç bir hastaya (<20yaş) göre iki kat azalmıştır. En yüksek doz gereksinimi 2 yaş altında görülür (ED₉₅ 2,88mg/kg) ve yaş büyüdükçe gereksinim azalır.[45] Ek olarak çocuklarda propofol klirensi hızlıdır ve daha yüksek idame dozlarına ihtiyaç duyulur.

İndüksiyon sonrası idamede propofol kullanılacak ise 100-200 µg/kg/dk infüzyon hızı genelde yeterli gelmektedir. İnfüzyon hızı bireysel ihtiyaçlara ve cerrahi uyarıya göre titre edilmelidir. Opioidler, midazolam, klonidin veya ketamin ile kombine edilen propofolün dozu azaltılmalıdır.[46]

Propofol, sedasyon amacıyla cerrahi işlem sırasında veya yoğun bakımda mekanik ventilasyon desteği alan hastada kullanılabilir. Rejyonel anesteziyi desteklemek amacıyla kullanılan propofol infüzyonlarında genel anesteziye göre >%50 azaltılmış dozlar kullanılır (30-60 µg/kg/dk). Yaşlı hastalarda bu miktar daha da azaltılmalıdır. Sedasyon amacıyla uzun süreli kullanımlarında; tolerans gelişmesine, hipertrigliseridemiye, propofol infüzyon sendromuna ve hemodinamik yan etkilerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

Propofolün 2.5mg/kg bolus uygulaması sonrası EEG'de alfa dalgalarında azalma, gama ve theta dalgalarının frekansında artma görülür. Bolus uygulamalar kan konsantrasyonunu 8 µg/mL üzerine çıkarır ve EEG'de BS aktivitesinde artışa neden olur. Anestezi derinlik monitörleri üzerinde konsantrasyon bağımlı bir etkisi mevcuttur.[47]

2.1.3.1.6. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Propofolle anestezi indüksiyonu sırasında enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, hipotansiyon ve nadiren tromboflebit görülebilir.[48] Özellikle sıvı açığı fazla olan hastalarda doza bağlı hipotansiyon en yaygın komplikasyondur. Propofol infüzyon sendromu nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Bu duruma transmembran elektrik potansiyelindeki azalma ve mitokondri iç membranı boyunca elektron taşımada görülen değişimin neden olduğuna inanılmaktadır.[49] Propofolün >4mg/kg/h hızında 48 saatten uzun süreli infüzyonu ile ilişkilendirilmiştir.[50] İlk olarak çocuklarda tanımlanmıştır, ancak daha sonra kritik hastalığı olan yetişkinlerde de gözlemlenmiştir.[51] Propofol infüzyon sendromunun tanısı refrakter bradikardinin yanında metabolik asidoz (baz açığı>10mmol/L⁻¹), rabdomiyoliz, hiperlipidemi, yağlı karaciğerden bir veya birkaçının olması ile konulur. Akut kardiyak yetmezliğin eşlik ettiği kardiyomiyopati, iskelet kası miyopatisi, hiperkalemi ve hepatomegali eşlik edebilir. Kas hasarına bağlı oluşan toksik intraselüler içerik semptom ve bulgulardan sorumludur. Yetersiz oksijen sunumu, sepsis, ağır serebral hasar ve yüksek propofol dozları, propofol infüzyon sendromu gelişimi için majör risk faktörleridir. Belirli bir tedavisi yoktur. Propofol infüzyonu alan hastaların yakın takibi belirtilerin erken tanınması ve infüzyonun sonlandırılması önemlidir.

Hipertrigliseridemi ve pankreatit nadir görülen komplikasyonlardır. Metabisülfite içeren formülasyon ile bronkospazma neden olabilen alerjik komplikasyonlar bildirilmiştir. Ek olarak, bu formülasyonun serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olduğu kanıtlanmıştır.

2.1.4. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioidler mu (μ), kappa (κ), delta (δ), ve sigma (σ) olmak üzere bilinen 4 reseptöre bağlanarak merkezi sinir sisteminde ve diğer dokularda G proteinleri üzerinden etki gösterirler. Akut analjezik etkilerini adenilat siklaz inhibisyonu ve fosfolipaz c aktivasyonu aracılığı ile gerçekleştirirler.

Tablo 1. Opioid analjezikler

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
μ	Supraspinal analjezi Solunum depresyonu Bağımlılık Kas rijiditesi	Morfin Fentanil β -endorfin Met-enkefalin
κ	Sedasyon Spinal analjezi	Morfin Nalbufin Oksikodon Dinorfin Butorfanol
δ	Analjezi Epileptojenik	β -endorfin Leu-enkefalin
σ	Disfori Solunum stimülasyonu Halüsinasyonlar	Ketamin

Opioidlerin klinik etkileri bağlandığı reseptöre göre çeşitlenir. Agonist-antagonist opioidler nalbufin, nalorfin, butorfanol ve buprenorfindir. Bu agonist-antagonist opioidlerin etkileri tam agonist olan fentanil ve morfine göre daha azdır.

Opioidler, nosiseptif nöronlardan presinaptik eksitator nörotransmitter salınımını ve postsinaptik uyarımı inhibe ederler.

2.1.4.1. Remifentanil

Remifentanil, 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaya başlanan ve bugün birçok ülkede yaygın olarak klinik pratikte tercih edilen bir opioid analjeziktir.[52, 53] Fentanil ve türevlerine benzer şekilde, μ opioid reseptörlerine yüksek afiniteli bir agonisttir ve σ ve κ reseptörlerine afinitesi daha azdır.[53] Bu reseptörlerin aktivasyonu ile doza bağlı olarak güçlü bir analjezik etki oluşturur. [53, 54]

Remifentanilin diğer opioidlerden ayrılan bir özelliği, ester grubu içermesi ve bu sayede kan ve dokulardaki non-spesifik esteraz enzimleri ile hızla metabolize olmasıdır. Bu farmakokinetik özellik, remifentanilin klirensinin çok hızlı olmasını ve etkisinin organ fonksiyonlarından etkilenmeden kısa sürede sona ermesini sağlar. Bilgisayar temelli yapılan ölçümlerde infüzyon süresinden bağımsız olarak remifentanil konsantrasyonunun 15 dk içerisinde %80 düştüğü gözlenmiştir.[55] Hem invivo hem de invitro çalışmalar, remifentanilin ester hidrolizi ile elimine edildiğini

ve plazma kolinesteraz aktivitesinin veya seviyesinin remifentanil metabolizmasını etkilemediğini göstermiştir.[53, 56]

Remifentanilin farmakokinetik özellikleri karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda değişmez. Karaciğer yetmezliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olması nedeniyle düşük doz remifentanil uygulanması dakika ventilasyonunda %50 azalmaya yol açabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda remifentanil dozunu azaltmaya gerek yoktur ancak böbrekler yoluyla atılan metaboliti vücutta birikebilir. Ancak metabolitinin etkisi remifentanile göre 800 ile 2000 kat daha az potenttir [57] ve 24 saatlik infüzyon sonrasında bile klinik açıdan önemli bir düzeye ulaşmaz. [53, 58]

Çocuklarda 2-12 yaş arasında remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinlerle benzerdir.[53] Yaşlı hastalarda remifentanil duyarlılığında artış mevcuttur ve etki başlangıcı gecikir. Yaş ilerledikçe dozun azaltılması önerilmektedir. [53, 58]

Kafa içi basıncı yüksek hastalarda güvenle kullanılmaktadır. Kafa içi basıncı ve beyin metabolizma hızı üzerine etkileri diğer opioidler ile benzerdir.

Kısa bir süre içerisinde uygulanan yüksek doz remifentanil toraks rijiditesine neden olabilir.[59] Güçlü intraoperatif analjezi ve sonucunda artmış vagal uyarı ile kalp atım hızı ve kan basıncında düşüş görülmektedir. Hipnotik ilaç miktarı kalp hızı ve kan basıncı takibine göre ayarlandığında remifentanil infüzyonu alan hastalarda hipnotik ilaç gereksinimi azalmaktadır. Bu nedenle, yüksek doz remifentanil alan hastalarda anestezi farkındalığı görülme ihtimali daha yüksektir.[60]

Remifentanil infüzyonu alan hastalarda daha yüksek doz postoperatif analjezik ihtiyacı olmaktadır. Remifentanil postoperatif titreme insidansını arttırmaktadır. Titremenin, kısa etkili remifentanilden sonra termoregülatör sistemin hızlı etkinlik kazanmasına, akut opioid toleransı gelişmesi sonrası ilacın kesilmesine bağlı yoksunluğa veya diğer opioidlere göre etkinliğini daha hızlı kaybeden remifentanilin postoperatif ağrıda yetersiz analjezik etkinliğine sekonder görülebileceği düşünülmektedir. [60, 61]

2.1.4.2.Fentanil

Sentetik bir opioiddir. Piyasaya sürüldüğü 1968 yılından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı serum klirensi, yüksek etki ve minimum histamin salınımı

önemli olumlu özelliklerindedir.[62] Fentanilin kan-beyin bariyerini geçişi hızlıdır ve 1 ile 2 dakikada analjezik etkinliği görülür. Analjezik etkinin süresi 30-40 dakikadır, ancak birkaç saat sonra ikinci bir aktivite zirvesi görülebilir. Morfinle karşılaştırıldığında 50-100 kat güçlü analjezik etkinliği mevcuttur.[63] Nalokson ile etkinliği yarışmalı olarak inhibe edilir.

Fentanilin göreceli güvenliği, geniş bir dozlama aralığına sahip olmasını sağlamıştır. Diğer opioidler gibi toraks rijiditesine neden olabilir. Kas rijiditesi standart dozlarda suksinilkolin ve nalokson ile geri çevrilebilir.[64] En önemli yan etkisi solunum depresyonudur.[65]

Topikal, intravenöz, epidural ve intratekal kullanımı mevcuttur.

2.2. EPİDURAL ANESTEZİ

2.2.1. TARİHÇE

İlk spinal anestezi August Bier tarafından 1898'de kokain kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk defa lomber epidural anestezi Pages tarafından 1921'de tanımlanmıştır. İlk epidural kateter uygulaması ise Curbelo tarafından gerçekleştirilmiştir.[66]

2.2.2. ANATOMİ

Vertebral kolon; 7 servikal, 12 torakal, 5 lumbal ve 5 vertebra'nın birbirine kaynaşmasıyla oluşan sakral vertebralardan oluşmaktadır. Vertebral kolon spinal kord ve sinirlerin korunmasının yanında bir miktar hareketlilik de kazandırır. Farklı seviyelerde farklı karakteristik özellikleri bulunmaktadır. Birinci servikal vertebra atlas, ikinci servikal vertebra aksis ismi verilmektedir. Torakal vertebraların her biri bir çift kosta ile eklem yapmaktadır. Lumbal vertebraların ise büyük yuvarlak bir vertebral korpusu bulunmaktadır. Torakal vertebra spinöz çıkıntıları lomber spinöz çıkıntılara göre daha yatay seyrederek ve bu iğnenin giriş açısı ve tekniği yönünden klinik olarak önemlidir. Vertebraların üst üste dizilmesi sonucu spinal kanal oluşur ve bu kanalda spinal kord ve elemanları bulunur.[67] Anterior ve posterior longitudinal ligamanlar vertebral gövde ve intervertebral diskleri ön ve arkasından destekler. Arkada ise ligamentum flavum, interspinöz ve supraspinöz ligamanlar destekleyici görevde bulunur. Orta hat yaklaşımı ile epidural anestezi uygulanıyor ise bu 3 ligament aşılı olarak epidural aralığa girilebilir. [67]

Spinal kord beyin sapından başlayarak bu kemik vertebral kanal içerisinde uzanır. Erişkin bireylerde spinal kord foramen magnumdan L1 seviyesine kadar uzanır. Çocuklarda L3 de sonlanır. L1 seviyesi altındaki kökler kauda ekinayı oluşturarak intervertebral foramenlerden çıkarlar. Spinal kord kanal içerisinde pia mater, araknoid mater ve dura mater denen üç zar ile çevrilidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) pia mater ve araknoid mater arasında bulunur. Araknoid materin kanlanması yoktur ve ilaçların %90 oranında BOS'a geçişini engeller. Dura mater en dıştaki katmandır ve epidural aralığın sınırını oluşturur. Epidural aralık foramen magnum'dan başlayarak sakral hiatusa kadar uzanır. Bu yüzden epidural aralığa uygulanan solüsyon C1 segmentinden yukarı çıkamaz.[25] Epidural aralığın anteriorunu posterior longitudinal ligament, lateralini intervertebral foramen ve pediküller, posteriorunu ligamentum flavum oluşturur. Epidural aralık, Batson ven plexusunu içeren damar yapıları, lenfatikler, yağ ve bağ dokusunu içerir. Kadavra incelemelerinde 118 ml hacmi bulunan epidural aralığın ciltten uzaklığı ise normal bir kişide 4-5 cm'dir.[25] Sakral kanal dural kesenin son parçasını içerir ve genellikle dural kese S2 seviyesinde sonlanır.

Spinal kord beslenmesi bir anterior spinal arter (vertebral arterden köken alır), iki posterior vertebral arter (inferior serebellar arterden köken alır) ve segmental spinal arterlerden (interkostal ve lumbar arterden köken alır) sağlanır. Spinal arterler spinal kanala intervertebral foramen aracılığı ile giriş yaparlar. Buradaki en önemli dallardan biri Adamkiewicz arteridir. Bu arter T7 ve L4 arası değişen bir konumda giriş yapar ve alt torasik ve üst lomber segmentin beslenmesinde görevlidir. Spinal kord venöz drenajı arterlerin seyrine benzer şekilde hareket eder. Epidural aralığın anterolateral ve medialinde bulunan intervertebral venöz plexusa boşalan üçer adet longitudinal anterior spinal ven ve posterior spinal venden oluşur. Epidural aralığın L5-S1 kısmı hariç posteriorunda ven bulunmamaktadır.[32] İntraabdominal basıncı arttıracak durumlar ve gebelik bu venleri genişleterek epidural aralığı daraltır. İkinma, öksürme sırasında epidural enjeksiyondan sakınmak gerekir.

Epidural aralık tek bir bütün aralıktan değil bireysel farklılıkları olan segmental boşluklardan oluşmaktadır.[68] Bu durum epidural ilaç dağılımının tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. Hastaların çoğunda torasik bölgede en fazla olmak üzere epidural alanda negatif bir basınç söz konusudur.

2.2.3. LOKAL ANESTEZİĞİN DAĞILIMI, ETKİ YERİ VE MAKANİZMASI

Epidural alana uygulanan lokal anesteziğin aşağıda sıralanan bir veya birkaç yolu kullanarak dağılım gösterir:

- 1) Dura mater aracılığı ile subaraknoid alana
- 2) Epidural alanda ventral ve kaudal yayılım
- 3) İntervertebral foramenlerden kaçak
- 4) Epidural yağ dokusuna bağlanma
- 5) Damarlar aracılığı ile dolaşıma katılma

Epidural alanın çapının dar olması, epidural boşluk kompliyansında artma, epidural yağ dokusunun azalması, intervertebral foramenlerden kaçığın azlığı, epidural basınçtaki artış (örn: gebelik) lokal anesteziğin ilacın epidural alanda yayılımını kolaylaştırır.[69]

2.2.4. ANESTEZİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1) Enjeksiyonun yeri: Anestezi verilmek istenen alanın dermatom sahasına uyan vertebral seviyenin orta noktası hedeflenmelidir.

2) Solüsyon volümü: Volüm bloke edilmek istenen segment sayısına göre hesaplanmalıdır. Torakal segmentler 2 ml, lumbal ve sakral segmentler 2.5 ml/segment olarak hesaplanabilmektedir.

3) İlaç verilme hızı: Hızlı enjekte edilen ilacın yayılımı fazla fakat etkisi kısadır. Hızlı enjeksiyon BOS basıncını arttırarak spinal kord kan akımını bozabilir.

4) Hastanın pozisyonu: Yerçekimi etkisi ile altta bulunan segmentte daha kolay ve hızlı yayılım görülür.

5) Fizyolojik değişiklikler: Yaşlı hastalarda epidural yayılım artmıştır. 40 yaşından sonra her 10 yıl için segment başına volüm 0.1 ml azaltılmalıdır. [25]

2.2.5. FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Nöroaksiyal bloklar oluşturdukları somatik blokaj ile ağırlı uyarıların afferent ve iskelet kas tonusundan sorumlu efferent sinir iletimini engellerler. Bu

sayede optimal cerrahi koşulların oluşmasına yardımcı olurlar. Efferent otonomik iletinin kesilmesi ile sempatik blok oluşur. Nöroaksiyal blokajın etkileri sempatik tonusun azalması ve karşılıksız parasempatik tonusta artmaya bağlı gelişir.

2.2.5.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Intravenöz $\alpha 1$ ve β -adrenerjik reseptör blokörü gibi etki eder. Strok volüm ve kalp hızını düşürür. [70] Bu etkiler periferel (T1-L2) ve kardiyak sempatik (T1-T4) blokaj sonucunda gelişir. Koroner arter kan akımı ve miyokardiyal metabolizma azalır. Nöroaksiyal blok sonrası arteriyel kan basıncındaki düşüklük efedrine iyi cevap verir. Blok öncesi 250 ml-2000 ml sıvı replasmanı yapılması geçici bir süre preload ve kardiyak outputu arttırır fakat kalıcı olarak koruması mümkün değildir.[71]

2.2.5.2. Solunum Sistemine Etkileri

Solunum fonksiyonunun etkilenmesi için T10 seviyesi üzerinde bir blok gerekmektedir. T10'un altındaki seviyelerde epidural anestezinin solunum üzerine etkisi yoktur. T1 seviyesine kadar ulaşan bloklarda ise interkostal ve abdominal kasların motor lifleri etkilenir. Sağlıklı hastalarda yüksek spinal blokta dahi solunum işlevi olumsuz yönde etkilenmez. Diyafragmanın tek başına solunumu idame ettirme yeteneği pulmoner komplikasyonların önüne geçer.[72] Öte yandan epidural analjezinin postoperatif kullanımı etkin analjezi ve artmış diyafragma fonksiyonu ile postoperatif hipoksemi sıklığını ve şiddetini azaltarak pulmoner morbiditeyi azalttığı söylenebilir.[73, 74]

2.2.5.3. Vücut Sıcaklığı Üzerine Etkileri

Perioperatif hipotermi sık görülür. [75] Genel anestezi ve epidural anestezi termoregülasyonu bozar ve ısı kaybına yol açar.[76] Sempatik bloğun oluşturduğu vazodilatasyon merkezi sıcaklığın redistribüsyonuna neden olur. Hipotermiye yol açan termal reseptörden gelen girdiler azalır. Kutanöz kan akışı artar. Bunların sonucunda termoregülasyon bozulur.[77] Perioperatif hipotermimin çeşitli yöntemler ile önlenmesi, (sıcak hava ile aktif ısıtma veya pasif izolatörler)[78] termoregülasyonu anestezi seçimi açısından etkisi minimal bir husus haline getirmiştir.

2.2.5.4. Bilişsel İşlev Üzerine Etkileri

Bilişsel fonksiyonda azalma yaşlılarda daha fazla olmak üzere tüm hastalarda sık görülür ve nedeni tam olarak bilinmemektedir.[79] Yaşlılarda postoperatif artmış depresyon, dekübit ülseri, inme, ürolojik komplikasyon insidansı, uzamış hastane yatışı ve artmış bilişsel işlev bozukluğuna neden olur.[80] Genel anestezi ile karşılaştırıldığında genel anestezi ile kombine edilen epidural anestezinin daha az inhaler anestezi ajan kullanımına neden olduğu ve derin genel anesteziden kaçınmanın postoperatif deliryumla ilişkili olduğu bulunmuştur. [12, 81]

2.2.5.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Postoperatif ileustan iyileşmeyi hızlandıran veya önleyen anestezi veya analjezik teknikler, hastaneye yatış süresini, cerrahi bakım maliyetlerini ve postoperatif morbiditeyi önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir. İleusun başlatıcı nedeni olarak sempatik efferent ve nosiseptif afferent sinir iletimi olduğuna inanılmaktadır. T5-L1 düzeyinde sempatik blokaj sonucu ince bağırsaklarda kontraksiyon ve sfinkterlerde gevşeme olur. Karın duvarının gevşemesi ile iyi cerrahi koşullar sağlanır.[25]

Lokal anestezi sempatik efferent liflerin blokajının yanında bağırsak düz kaslarını doğrudan uyarıcı olması, opioid ihtiyacını azaltması ile de ileus üzerine etkilidir.[82] Lokal anestezi oluşturduğu sempatektomi gastrointestinal sistemde kan akışında artışa neden olmaktadır.[83] Artan kolon kan akışı ile ileus azalmakta [84] ve anastomoz iyileşmesi hızlanmaktadır.[85] Sistemik opioid uygulamasının aksine epidural opioid uygulaması bağırsak motilitesi üzerine etkisizdir.[86]

2.2.5.6. Mesane Fonksiyonuna Üzerine Etkileri

S2-4 seviyesindeki blok nedeniyle geçici mesane felci oluşabilir. Bu felç kısa sürelidir, lokal anestezi ilaç etkisi geçtikten sonra normale döner. Nadiren idrar sondası takılması gerekebilir.[87]

2.2.6. EPİDURAL İĞNE

En sık Tuohy iğnesi kullanılmaktadır. Künt ucu sayesinde duranın delinmesini zorlaştırır. Açıklığı yandadır. Bu sayede kateter yerleştirilmesi sırasında kateter yönü belirlenebilir [25].

2.2.7.EPİDURAL ARALIĞIN TANINMASI [25]

Epidural aralığın tespit için kullanılan yöntemler orta hat veya paramedian teknik ile ligamentum flavumun geçilmesi sonrası oluşan direnç kaybına dayanır.

2.2.7.1.Negatif Basınç Yöntemleri

2.2.7.1.1. Asılı Damla Yöntemi

İğne interspinöz ligament seviyesinde ucuna damla asılır ve iğne ilerletilir. İğnenin ligamentum flavumu delmesi ile birlikte asılı damla içeri çekilir.

2.2.7.1.2. Kapiller Tüp (Odom) Yöntemi

İğnenin arkasına takılan tüpün içerisindeki hava kabarcığının ve sıvının içeri çekildiği görülür.

2.2.7.1.3. Manometrik (Dogliotti) Yöntemi

İğne ucundaki manometredeki sıvı epidural aralığa girince yükselir.

2.2.7.2.Direnç Kaybı Yöntemi

İğnedeki direncin ligamentum flavum aşıldıktan sonra aniden kaybolmasına dayanır.

2.2.7.2.1. Enjektör Yöntemi

Hava veya serum dolu enjektöre uygulanan devamlı sabit basınç ile ilerletilmesi ve ligamentum flavum geçilmesi ile oluşan direnç kaybına dayanır.

2.2.7.2.2. Balon (Macintosh) Yöntemi

Epidural iğnenin arkasına bağlı balon epidural aralığa girilmesi ile sönmektedir.

2.2.8.EPİDURAL ANESTEZİ ÇEŞİTLERİ

2.2.8.1.Tek Doz Lumbal Epidural Anestezi

İğne stile ile interspinöz ligament seviyesine kadar ilerletilir. Bu seviyede stile çıkarılır ve arkasına tüp, enjektör veya damla yerleştirilir. İğne ilerletilir. Ligamentum flavum geçildikten sonra kullanılan yöntemeye göre direnç kaybolur, damla

veya sıvı çekilir. Epidural aralık tespit edildikten sonra lokal anestezi dolu enjektör takılır. Bu aşamada enjektör aspire edilir ve kan veya BOS gelmemesi beklenir. Epidural aralıkta olduğuna emin olduktan sonra 2.5-5 ml lokal anestezi enjekte edilir. Test dozuna 10-15 mcg adrenalin eklenebilir. Test dozu sonrası spinal anestezi gelişip gelişmediği birkaç dakika takip edilir. Adrenalin eklenmiş test dozu sonrası kalp hızında ve tansiyonda yükselme intravasküler enjeksiyonu akla getirir. Test dozundan sonra hesaplanan doz yavaşça verilir. [25]

2.2.8.2. Kateter Yerleştirilmesi ve Devamlı Epidural Analjezi

Epidural aralığa kateter yerleştirerek anestezi ve analjezinin uzun süreli olması sağlanabilir. Kateter aracılığı ile aralıklı bolus doz tekrarı ve sürekli infüzyon yöntemi seçilebilir. Kateterin epidural aralıkta 3-4 cm içinde olması hedeflenir. Kateterin yeterli uzunlukta içinde olduğu noktada kateter cilde sabitlenir. Kateterin ucuna bakteri filtresi takılır ve supraskapular çukura tespit edilir. Postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü analjezi pompaları kullanılabilir.

2.2.9. EPİDURAL ANESTEZİNİN KOMPLİKASYONLARI

Genel anlamda komplikasyonlar kateter uygulamasına bağlı hasarlar, uygulanan ilaçların sistemik toksisitesi ve uygun şekilde verilmiş anestezi ilacı fizyolojik aşırı tepkiye bağlı gelişir.

2.2.9.1. Yüksek Nöral Blokaj

Nöral blokajın yayılımı istenilen seviyenin üstüne çıkabilir. Kısa boylu, obez, gebe, yaşlı hasta gibi özel gruplarda dozun azaltılmaması, anestezi maddeye aşırı duyarlılık ve anestezi maddenin beklenmedik yayılımı bu etkiye neden olabilir. Bulantının eşlik ettiği hipotansiyon, dispne, üst ekstremitelerde uyuşukluk görülür. Hipotansiyona bradikardi eşlik eder. Arteriyel oksijen seviyesinin korunması ve dolaşımın desteklenmesi gerekebilir. Hipotansiyon intravenöz vazopressör ve hızlı sıvı uygulaması ile düzeltilir.

2.2.9.2. İdrar Retansiyonu

S2-S4 köklerinin blokajı miksiyon refleksi inhibe ederek idrar retansiyonuna neden olabilir.

2.2.9.3. Yetersiz Anestezi ve Analjezi

Epidural alanın anatomik farklılığı veya epidural kateterin doğru konumlandırılmamasına bağlı olarak yetersiz veya tek taraflı blok oluşabilir. Bu durumda nedene bağlı olarak kateter geri çekilerek, ek ilaç uygulaması yapılarak veya hastanın pozisyonu değiştirilerek yeterli anestezi/analjezi hedeflenir.

2.2.9.4. İnvasküler veya İntratekal Enjeksiyon

Lokal anesteziklerin yanlılıkla invasküler veya intratekal uygulaması disritmilere, kardiyak arreste veya yüksek spinal bloğa neden olabilir.[88] İğnenin her hareketinden sonra aspire edilmesi, test dozu kullanılması ve bölünmüş dozlarda uygulama önerilmektedir. Lokal anestezinin sistemik toksisite belirtileri (çınlama, dilde uyuşma) yakın takip edilmelidir. [89]

Eğer kardiyak arrest gelişir ise ileri yaşam desteğinin yanında 1,5 ml/kg bolus ve devamında 0,25 ml/kg %20 lipid emülsiyonu infüzyonu başlanmalıdır. Tedaviye cevap vermemesi halinde kardiyopulmoner bypass kullanılabilir.

2.2.9.5. Subdural Enjeksiyon

Subdural aralık epidural aralıktan farklı olarak intrakraniyale uzanır. Enjekte edilen anestezik ilaç epidural alandan daha yüksek seviyelere çıkabilir. Tedavisi yüksek spinal blok gibi destek tedavisidir.

2.2.9.6. Sırt Ağrısı

Doku travmasına bağlı sırt ağrısı oluşabilmektedir. Kronik sırt ağrısı veya diğer sırt ağrısı nedenleri ile karışabilir. Sıcak, soğuk ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulama önerilir.

2.2.9.7. Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı[90]

Kazara dural ponksiyon epidural kateter yerleştirilmesi sırasında en sık görülen komplikasyondur. Bunun sonucunda postdural baş ağrısı ortaya çıkar. Dural ponksiyon görülme sıklığı %1,5 olup, bu hastaların da yarısında postdural ponksiyon baş ağrısı görülür.[91-93] Postdural ponksiyon insidansının en önemli belirleyicisi uygulayıcı tecrübesidir.[94] Genç yaş, kadın cinsiyet, gebelik, postdural ponksiyon baş ağrısı hikayesi ve kronik baş ağrısı insidansını artırır.[95, 96] Bir spinal iğnenin yerleştirilmesi ve çıkarılması sırasında, duradaki paralel elastik liflerin yaralanmasını

en aza indirmek için herhangi bir travmatik iğnenin eğiminin omurganın uzun eksenine paralel olarak yönlendirilmesi önerilir.[97] Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasının üçüncü baskısında postdural ponksiyon baş ağrısını, genellikle boyun ağrısı, kulak çınlaması, işitme de yetersizlik, fotofobi ve/veya mide bulantısının eşlik ettiği düşük beyin omurilik sıvısı basıncının neden olduğu ortostatik bir baş ağrısı olarak tanımlar. Lomber ponksiyondan sonraki beş gün içinde ortaya çıkar ve dural ponksiyon yapılan noktadaki beyin omurilik sıvısı sızıntısından kaynaklanır.[98] Yatar pozisyon, analjezikler, oral ya da intravenöz sıvı ve kafein uygulaması şikayetlerin azalmasına yardımcı olur.[99] Büyük çoğunluğu iki hafta içerisinde kendiliğinden veya epidural kan yaması sonrası iyileşir.

2.2.9.8. Nörolojik Hasarlanma

Sinir kökleri veya medulla spinalis hasarlanabilir. Erişkinlerde L1, çocuklarda L3 altından girişim uygulanarak risk azaltılabilir.

2.2.9.9. Spinal veya Epidural Hematom

Motor güçsüzlük ve/veya sfinkter disfonksiyonu şeklinde belirti verir. Bu duruma bel veya bacakta görülen ağrı eşlik eder. Şüphe durumunda manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi ile nörolojik görüntüleme yapılmalı ve nöroşirurji konsültasyonu yapılmalıdır. Tedavisi cerrahi dekompresyondur.

2.2.9.10. Menenjit ve Araknoidit

Nadir rastlanan bir komplikasyondur. Baş ağrısı, sırt ağrısı, menenjit bulguları, ateş ve halsizlik görülür. Postdural baş ağrısı ile karışabilir. Baş ağrısının postüral değişiminin olmaması ile ayırt edilir. Sterilizasyon önlemleri ile sıklığı azaltılabilir. [100]

2.2.9.11. Epidural Apse

Spinal epidural apselerin birçoğu nöroaksiyel girişimlere bağlı gelişmez. Kemik, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına sekonder gelişim sıklıdır. Uzun süreli kateter yerleşimi, immunsupresif durum ve antikoagülan kullanım hikayesi epidural apse gelişiminde muhtemel risk faktörleridir. Zayıf aseptik koşullar ve travmatik girişim sıklığı epidural apse gelişimini kolaylaştırır. Aktif sistemik enfeksiyon ve giriş

uygulanacak alandaki cilt enfeksiyonu durumunda nöroaksiyel girişimler uygulanmamalıdır. [101]

Kateter uygulama sonrası ortalama 5. günde görülür. Bildirilen insidansı 1:6500-1:500000'dir.[67] İlerleyici sırt ağrısı, halsizlik, ateş, duyu ve motor defisit, bağırsak ve mesane disfonksiyonu görülür.[102] En kısa sürede gram pozitif kok ve gram negatif basile etkili antibiyoterapi başlanmalıdır.[103] Tedavide antibiyoterapinin yanında acil dekompresyon ve apse drenajı gerekebilir.

2.2.9.12. Epidural Kateterin Yırılması veya Migrasyonu

İğne yerindeyken kateter çekilmemelidir. Eğer çekilecek ise iğne ile birlikte çekilmelidir. Eğer kateter kopar ve kalırsa genellikle olduğu yerde bırakılması önerilir. Yüzeysel dokularda ise cerrahi ile alınabilir. Derin dokularda kateter olduğu yerde bırakılmalı ve hasta yakın takip edilmelidir.

Epidural kateterin zamanla yer değiştirmesi sonucunda istenmeyen sonuçlar görülebilir. İntravenöz yerleşimi sonucunda lokal anestezi sistemik toksisitesi veya intratekal yer değişimi sonucunda yüksel spinal blok görülebilir. [104]

2.2.9.13. Sistemik Toksikite

Yüksek doz lokal anestezi absorpsiyonu sistemik toksisiteye neden olabilir.

2.2.10. EPİDURAL ANESTEZİ ENDİKASYONLARI

- Tok hasta
- Güç entübasyon beklenen hasta
- Malign hipertermi şüphesi bulunan hasta
- Muskuler hastalık
- Renal ve hepatik yetmezlik
- Geriatrik hasta
- Üst ve alt batin cerrahisi
- Ürolojik ve pelvik cerrahi
- Kasık bölgesi ve kalça eklem cerrahileri
- Vasküler cerrahi

- Mesane, prostat cerrahileri
- Toraks cerrahisinde genel anestezi ile kombine edilerek
- Perineal ve perianal cerrahiler
- Obstetrik girişimler
- Posttravmatik ve postoperatif ağrının giderilmesi
- Kronik ağrının teşhis ve tedavisi[105]

2.2.11. Epidural Anestezi Kontrendikasyonları

2.2.11.1. Kesin Kontrendikasyonlar

- Hasta onamının olmaması
- Genel anestezi uygulanmış hastalarda
- Kanama diyatezi ve antikoagülan ilaç kullanım hikayesi
- Septisemi
- Enjeksiyon uygulama bölgesinde enfeksiyon
- İmmün supresyon
- Şok
- Lokal anestetik ilaca hipersensitivite
- Yüksek İntrakraniyal basınç
- Akut merkezi sinir sistemi hastalıkları[105, 106]

2.2.11.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

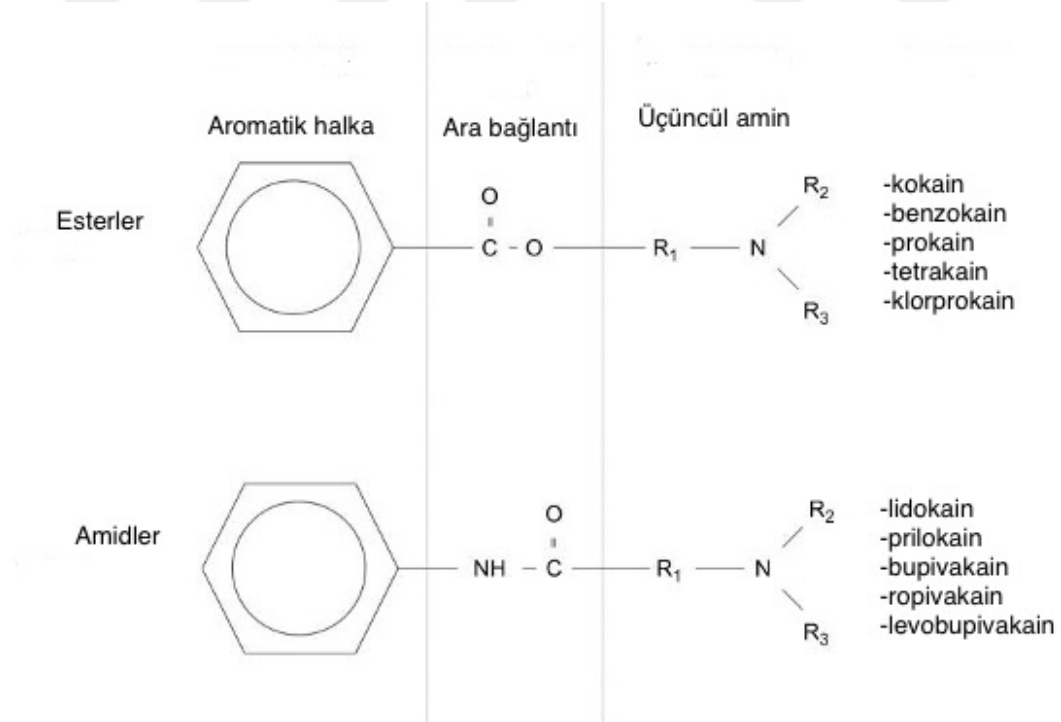
- Kronik santral ve periferik nörolojik hastalık
- İleri spinal deformite
- Vertebral kolon deformitesi
- Hastanın kooperasyonunda bozukluk
- Psikoz ve demans hikayesi
- Üç başarısız ponksiyon sonrası denemeler

- Deneyimsiz anestezi
- Aort stenozu
- Kalp yetmezliği [105, 106]

2.3. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestetikler hücre membranındaki sodyum kanallarını bloke ederek hücrenin depolarize olmasını engeller. Depolarizasyonun engellenmesi sinir iletimini bozar ve geçici motor, duyu ve otonomik fonksiyonda kayıp oluşturur. Açık sodyum kanalları lokal anestetik ilaçlara daha duyarlıdır. Küçük ve myelinli sinirler daha kolay bloke edilir.

Lokal anestetiklerin yapıları, bir hidrokarbon zinciri ile bağlanan hem lipofilik hem de hidrofilik uçlara (amfipatik molekül) sahip olmaları ile karakterize edilir. Hidrokarbon zinciri ve lipofilik aromatik halka arasındaki bağlantı, lokal anestetikleri ester (-CO-bağlantısı) veya amid (-NHC-bağlantısı) lokal anestetikler olarak sınıflandırır.



Şekil 3. Lokal anestetiklerin kimyasal yapısı [107]

2.3.1. LOKAL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Lokal anestezipler hücre aksonundaki voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ileti geçişini engeller.[108] Açık durumdaki sodyum kanallarına bağlanırlar ve kanalın inaktif hale dönmesine neden olurlar. Bu durum hücre içersine sodyum geçişini ve hücrenin daha fazla depolarize olmasını engeller. Sık uyarılan hücrelerde daha sık açık sodyum kanalı bulanacağından lokal anesteziplere daha duyarlıdırlar. Bu duruma frekans bağımlı veya kullanım bağımlı blokaj denir [109]. Etkin blok sodyum kanallarının %75 inin bloke olması ile mümkündür.

Lokal anestezi ilaca maruz kalan sinirin uzunluğu, kalınlığı ve myelinli olması lokal anestezi etkinliğini etkiler. Myelin aksolommayı çepeçevre sararak dış ortamdandan ayırır ve sinir iletiminin Ranvier düğümleri arasında akmasını sağlar. Bu yolla iletim daha hızlı olmaktadır. Sinir iletiminin durması için lokal anesteziğin Ranvier düğümü ile temas etmesi yeterli olmaktadır. Bu nedenle myelinizasyon lokal anestezi etkinliğini artırır.

Farklı tip liflerin lokal anesteziğe tepkisi farklıdır. En duyarlı lifler ince myelinli lifler A-gama ve A-delta lifleri, en az duyarlı lifler ise en kalın ve myelinsiz C lifleridir.

2.3.2. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Lokal anestezipler zayıf baz yapısındadırlar. Dolaşımda alfa 1 asit glikoproteine bağlanırlar. Farklı lokal anesteziplerin farklı protein bağlanma afiniteleri mevcuttur. Bu durum lokal anesteziplerin etki sürelerini belirler. Afinitesi en yüksek olan bupivakaindir ve en uzun etkili lokal anestezi ajandır. [110] Vasküler düz kas üzerine etkileri lokal anesteziplerin etkinliğini belirleyen diğer bir özelliktir. Genellikle bifazik etki oluştururlar. Düşük konsantrasyonda vazokonstriksiyon, klinik doz da ise vazodilatör etki görülür.

2.3.2.1. Eliminasyon

Amino ester grubu ajanlar doku ve kanda esterazlar ile hidrolize olurlar. Amino amid grubu ise karaciğerde sitokrom p450 enzimi ile elimine edilirler. Ester grubu ajanların para amino benzoik asit metaboliti daha fazla alerjik reaksiyondan sorumludur.[111] Ester grubu lokal anesteziplerin eliminasyonu psödokolinesteraz

eksikliği olan hastalarda toksisite riskini artırır. Metabolitler böbrek yolu ile atılır. Amid grubu lokal anestetikler ise karaciğer metabolizması değişikliklerinden etkilenir. Karaciğer kan akımını azaltan kalsiyum kanal blokerleri, genel anestezi, simetidin ve norepinefrin karaciğer metabolizmasını yavaşlatır.

2.3.2.2. Absorpsiyon

Lokal anestetik ilacın absorpsiyon hızı, dokuda dağılım hızı, enjekte edilen doz, ilacın biyotransformasyon ve atılımı ilacın kandaki konsantrasyonunu etkiler. Enjeksiyon yerinde kanlanma ne kadar fazla ise ilacın sistemik absorpsiyonu o kadar yüksektir. Herhangi bir bölgeye uygulanan total doz maksimum kan düzeyini belirler. [112] Vazokonstriktör ajanlar eklenerek absorpsiyon geciktirilebilir. Bu sayede analjezi kalitesi artar, blok süresi uzar ve toksisite riski azalır. Kısa etkili ajanlarda bu etki daha belirgindir.

2.3.2.3. Dağılım

Lokal anestetiklerin doku ve sıvılardaki konsantrasyonları proteine bağlanma ve lipid çözünürlüğüne göre değişir. Tüm dokulara dağılabilirler. Perfüzyonu iyi olan beyin, kalp, akciğer gibi organların ajan konsantrasyonları hızlı yükselir.[113] İskelet kas miktarının yüksek olması nedeni ile de en yüksek iskelet kasında bulunurlar.

2.3.3. TOKSİSİTE

Lokal anestetiklerin artan kullanım sıklığı yan etki görülme insidansını arttırmıştır. Minör semptomlardan majör kardiyak veya merkezi sinir sistemi (MSS) etkilerine kadar, lokal anestetik sistemik toksisitesi (LAST), dikkat edilmesi gereken önemli bir komplikasyondur. Lokal anestezi toksisitesi genellikle kazayla intravasküler veya intratekal yüksek doz uygulama sonucunda ortaya çıkar. Amino ester grubunun oluşturduğu alerjik reaksiyonlar, prilokain kullanımı sonrası ortaya çıkan methemoglobinemi gibi ilaca özgü yan etkiler de mevcuttur.

2.3.3.1. Lokal Anestetik Sistemik Toksisitesi (LAST)

LAST genel olarak merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi etkiler. Kandaki serbest ilaç miktarı klinik etkilerden ve toksisiteden sorumludur.[107]

2.3.3.1.1. Merkezi Sinir Sistemi Toksisitesi

Artan lokal anestezi kan konsantrasyonu kortikal inhibitör yolların depolarizasyonunu bozar ve bunun sonucunda eksitator yollarda görülen etkinlik artışı duyuşsal, görsel değişikler, kas aktivitesinde artış ve devamında nöbet aktivitesinden sorumludur.[114] Plazma ilaç konsantrasyonunun daha da artması bilinç kaybı, koma ve solunum arrestine neden olabilir.

Lokal anesteziğin lipid çözünürlükleri merkezi sinir sistemi toksisitesi ile direk ilişkilidir.[109] Lipit çözünürlüğünün artması ile artan potans ve daralan terapötik/toksik doz aralığı toksisite riskinin artmasına neden olur. [115]

2.3.3.1.2. Kardiyovasküler Sistem (KVS) Toksisitesi

İletim bozuklukları, miyokardiyal disfonksiyon, periferel vasküler tonusta değişiklik gibi çok çeşitli etkileri olabilir. Ritim bozukluğunun ilk ortaya çıkması daha muhtemeldir. Diğer KVS toksisite etkileri daha geç ortaya çıkar. His demetindeki sodyum kanallarının blokajı ile ileti bozulur. İstirahat membran potansiyelini daha negatif bir düzeye çekerek, aksiyon potansiyeli yayılımı bozulur ve PR, QRS ve ST intervallerinin uzamasına neden olur. Kalsiyum kanalları ve sodyum kalsiyum değişim kanallarının bloke edilmesi ile intraselüler kalsiyum miktarı düşer ve kontraktile azalır.[116] Miyokardiyal disfonksiyona neden olur. Bupivakain, Purkinje liflerinde ve ventriküler kasta hızlı depolarizasyon fazını (Vmax) lidokainden daha fazla baskılar. Özellikle bupivakain olmak üzere tüm lokal anesteziğin kardiyovasküler depresyon yaparlar. Kardiyotoksikite açısından bupivakainin lidokaine göre bazı farklılıkları aşağıda sıralanmıştır. [32]

- 1) Geri dönüşümsüz kardiyotoksikite oluşturan dozun MSS toksisitesi oluşturan doza oranı bupivakain ve etidokainde lidokaine göre daha düşüktür.
- 2) Bupivakainin hızlı intravenöz uygulamalarında ventriküler aritmi ve ölümcül ventriküler fibrilasyon görülme ihtimali lidokainin hızlı intravenöz uygulamalarına göre daha yüksektir.
- 3) Gebe hastalar bupivakainin kardiyotoksik etkilerine gebe olmayanlara göre daha hassastır.

- 4) Bupivakaine bağlı gelişen kardiyotoksisite de kardiyak resüsitasyon başarı ihtimali daha düşüktür.

2.3.3.1.3. Toksisite Belirtileri

LAST en sık merkezi sinir sistemi toksisitesi şeklinde (%68-77) ortaya çıkar.[117, 118] Çeşitli erken belirtiler tanımlanmıştır (çoğu muhtemelen eksik bildirilmiş olsa da) ve bunlar arasında perioral parestezi, görsel-işitsel bozukluklar, konfüzyon, tat alma bozukluğu, ajitasyon veya azalmış bilinç düzeyi yer alabilir. Vakaların %20'sinde izole KVS toksisitesi şeklinde ortaya çıkabilir.[118] Aritmiler, ileti problemleri, hipotansiyon ve devamında kardiyak arrest görülebilir.[119]

LAST'ın şiddetini ve sıklığını azaltmak için öncelikli olarak koruyucu yöntemler uygulanmalıdır.[120] Ultrason kullanımı periferik sinir stimülasyon yöntemine göre tek başına riski %60-65 azaltabilir.[121] Kullanılan ilaç miktarını kısıtlamak LAST görülme sıklığını azaltabilir. Lokal anestezi enjeksiyonu öncesinde aspire etmek, <5ml hacminde infüzyonlar uygulamak ve iki infüzyon arasında 30-45 sn beklenmesi önerilmektedir.[117] İntravasküler enjeksiyondan korunmak amacıyla 15 mcg/ml epinefrin tez dozu olarak kullanılabilir. Kalp atımının dakikada 10'dan fazla ve sistolik kan basıncının 15mmHg'den fazla artması intravasküler enjeksiyon konusunda uyarıcı olmalıdır.

2.3.3.2.Santral Nöral Blokağ

Tüm lokal anestezi epidural anestezi amacıyla kullanılabilir. Tetrakain ve prokainin epidural kullanımları uzun etki başlangıç süreleri nedeni ile çok nadirdir. Orta ve kısa etkili lokal anestezi epinefrin (1:200000) eklenerek etki süreleri uzatılabilir. Uzun etkili lokal anestezi üzerine ise epinefrinin etkisi kısıtlıdır. Klorprokain, mepivakain, prilokain ve lidokain ile uygulanan epidural anestezinin etki başlangıç süresi genellikle 5-15 dk'dır. Bupivakainin etki başlangıç süresi ise daha uzundur. Bupivakainin %0,125 konsantrasyondaki bolus dozları ise postoperatif analjezide kullanılır. Bu doz hafif düzeyde motor blok yapabilir.[122] Bupivakain %0,25 konsantrasyonu ise özellikle genel anestezi ile kombine edilen epidural anestezi de kullanılabilir ve orta şiddette motor blok yapar.

2.3.4. BUPIVAKAİN

Gravimetrik olarak mepivakain ve lidokainden 4 kat daha güçlüdür. Etkisi ortalama 30 dk'da en yüksek seviyeye ulaşır ve ortalama 5-6 saat sürer. Duyusal blok etkinliği motor bloğa göre daha fazladır. İntratekal veya epidural uygulandığında motor iletiyi en az bozarak duyu bloğunu en iyi sağlayan ajandır.

İlaç	Konsantrasyon (%)	Hacim (ml)	Epinefrinsiz/Epinefrinli Maksimum Doz (Mg)	Etki Başlangıç Süresi (dk.)	Etki Süresi (dk.)
Klorprokain	2-3	15-30	700/900	5-15	30-90
Lidokain	1-2	15-30	350/500	5-15	
Mepivakain	1-2	15-30	350/500	5-15	60-180
Prilokain	1-3	15-30	350/500	5-15	
Bupivakain	0.25-0.5	15-30	175/225	15-20	180-350
Levobupivakain	0.25-0.75	15-30	200/250	15-20	180-350
Ropivakain	0.2-0.75	15-30	200/250	15-20	180-350

Tablo 2. Lokal anestezi ilaçlar

2.4. POSTOPERATİF DELİRYUM

Deliryum, kısa süreli konfüzyon, akut başlangıçlı bilinç değişikliğinin ve dikkat eksikliğinin görüldüğü bir sendromdur. Sendrom olması nedeni ile hastanın bilişsel bozukluğu ve bilinç seviyesine göre benzer semptom ve bulgu veren birçok nedeni vardır. Hastanede medikal ve cerrahi tedavi esnasında en sık görülen nöropsikiyatrik durumdur. Postoperatif deliryum (POD) ise cerrahi girişimler veya anestezi sonrası gelişen ve genellikle 1-3 gün sonra zirveye ulaşan bir deliryum alt tipidir.

DSM-5 deliryumu kategorilere ayırmıştır:

- Madde intoksikasyonu deliryumu
- Madde çekilme deliryumu
- İlaç ilişkili deliryum
- Diğer medikal durumlara bağlı deliryum
- Diğer etyolojilere bağlı deliryum

Postoperatif deliryum bu kategorilerden ayrı değerlendirilmelidir.

Yaşlı hastaların %30'unda hastane yatışlarının bir döneminde deliryum görülmektedir.[123] 65 yaş üstü yaşlı hastalarda postoperatif deliryum %15-53 oranında görülebilmektedir.[124] Yoğun bakım tedavisi alan hastalarda ise deliryum insidansı %70-80'e varan oranlarda görülebilmektedir.[125] Son yapılan çalışmalarda deliryumun mortalite ve morbiditeyi iki kat arttırdığı, demansı ise on kat arttırdığı görülmüştür.[126] Ayrıca hastane yatışı sırasında görülen deliryum yıllık hastane masraflarını iki kat arttırmaktadır. [127]

2.4.1. TANI ÖLÇÜTLERİ

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 5. baskısında deliryum şöyle tanımlanmıştır: [128]

- A) Dikkat (dikkatini yönlendirme, odaklama yeteneğinde azalma) ve ayırımında olma bozukluğu (çevreye yönelimde azalma)
- B) Genellikle saatler veya birkaç gün gibi kısa bir süre içerisinde gelişen bu bozuklukta ağırlığı gün içinde dalgalanmalar gösteren temel dikkat ve ayırımında olma düzeyinde değişiklik mevcuttur.
- C) Bilişte ek bir bozukluk (Örnek: bellek bozukluğu, yönelim bozukluğu, dil, görsel uzamsal yeterlilik ya da algıda bozulma)
- D) A ve C de tanımlanan bozukluk daha önce var olan ya da gelişmekte olan nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz. İleri derecede azalmış uyanıklık düzeyi bağlamında ortaya çıkmamaktadır.
- E) Öykü, Fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, bu bozukluğun başka bir sağlık durumunun, madde eksikliğinin ya da yoksunluğun ya da bir toksinle karşılaşmanın doğrudan fizyolojiyle ilgili etkilerinden kaynaklandığına ya da çoğul nedensel etkenlere bağlı olduğuna ilişkin kanıtlar vardır.

2.4.2. DELİRİUMUN KLİNİK ALT TİPLERİ

- 1) Hiperaktif deliryum: Artmış motor aktivite ile karakterize ajitasyonun, halüsinasyonların ve uygunsuz davranışların görüldüğü alt tipidir.

- 2) Hipoaktif deliryum: Azalmış motor aktivite ile karakterize letarji görülen alt tipidir.
- 3) Miks tip: Azalmış veya artmış motor aktivitelerin bir arada görüldüğü alt tipidir.

Deliryum etyolojisi tam olarak anlaşılammıştır ve muhtemelen multifaktöriyeldir. Akut santral kolinerjik yetersizlik en kabul görmüş teoridir. Serebral hipoperfüzyon, inflamasyona bağlı artmış İL-1 ve İL-6 seviyeleri, melatonin ve seratonin yollarındaki anormallikler, GABAerjik sistemdeki anormallikler diğer muhtemel nedenleridir. [129, 130]

2.4.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Postoperatif deliryum risk faktörlerini kabaca preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olmak üzere üçe ayırabiliriz. [131]

2.4.3.1. Preoperatif Risk Faktörleri

- >65 yaş
- Erkek cinsiyet
- Bazal kognitif disfonksiyon
- Demans
- Preoperatif hafıza problemleri
- Anksiyete
- Depresyon
- Benzodiazepin kullanımı
- Karotis darlığı
- Periferal vasküler hastalık
- Daha önceki inme veya geçici iskemik atak
- Duyu problemi
- Diabetes Mellitus

- Hipertansiyon
- Atriyal fibrilasyon
- Elektrolit dengesizliği
- Alkol bağımlılığı
- Uykusuzluk
- Sigara

2.4.3.2.İntraoperatif Risk Faktörleri

- Kalça cerrahisi
- Kardiyak cerrahi
- Vasküler cerrahi
- Acil cerrahi
- Uzamış cerrahi süre
- Hipotansiyon
- Şok
- Hipotermi/Hipertermi
- Kan transfüzyonu

2.4.3.3. Postoperatif Risk Faktörleri

- Düşük hemoglobin
- Hipoksi
- Uzamış entübasyon
- Ağrı
- Hipoalbüminemi
- Hepatik yetmezlik
- Renal yetmezlik
- Uyku uyanıklık dengesizliği

2.4.4. TANI

Deliryum klinik bir tanı olarak kalır ve bu durum kolayca gözden kaçır. Deliryumu tanımak kısa bilişsel tarama testi ve dikkatli yakın yatak başı gözlem ile mümkündür. Hiperaktif deliryumu olan hastalara daha kolay tanı konabilmektedir. Bu hastalarda ajitasyon, huzursuzluk ve halüsinasyonlar mevcuttur. Hipoaktif deliryum ise daha çok gözden kaçır ve deliryumlu hastaların çoğunluğunu oluşturur. Bu yönüyle hipoaktif deliryum mortalite ve morbiditeden en sık sorumlu olan alt tiptir.[128] Deliryumun tanısında altın standart DSM-V tanı kriterlerine göre psikiyatrik muayenedir. Deliryum tanısı psikiyatri eğitimi almamış kişilerce etkinliği onaylanmış tanı ve tarama testleri ile de konulabilir. Konfüzyon değerlendirme ölçeği (CAM) bu testlerden en kabul görenidir. [132, 133]

Tablo 3. Konfüzyon değerlendirme ölçeği

Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği (CAM)	
Özellik	Değerlendirme
1. Akut başlangıç ve dalgalı seyir	Genellikle bir aile üyesi ya da hemşire/bakıcı evet olarak cevaplar: “Hastanın bazaline göre akut mental durum değişimine ait kanıt var mı?” “Anormal davranış, bilinçte gelip gitmeler ya da şiddetinde artış ve azalış eğilimi, gün boyunca dalgalanma gösteriyor mu?”
2. Dikkatsizlik/Dalgınlık	Evet, olarak cevaplanır: “Hasta dikkatini toplamada zorluk yaşıyor mu? Örneğin çabuk dikkati dağılıyor mu ya da ne söylediğini takip etmede zorluk yaşıyor mu?”
3. Dağınık düşünce	Evet, olarak cevaplanır: “Hastanın düşüncesi/fikirleri dezorganize veya tutarsız mı? Örneğin: bağlantısız veya konu dışı diyaloglar, net olmayan veya mantıksız fikir akışı veya beklenmeyen konudan konuya değişim var mı?”
4. Bilinç düzeyi değişiklikleri	Normal=Alert Tetikte=Hiperalert Uykulu, kolayca uyandırılan=Letarjik Uyuşukluk, uyandırmada zorluk=Stupor Uyandırılmaz=Koma
Deliryum tanısı için 1 ve 2 olacak, yanında 3 veya 4’ten en az biri olacak	

2.4.5. TEDAVİ

Deliryumdan korunma deliryumun sıklığını ve komplikasyonlarını azaltmanın en etkili yoludur.[124] Deliryum medikal bir acildir ve altta yatan nedenin tespiti ve tedavisi ilk hedef olmalıdır. Nonfarmakolojik veya çevre destek stratejileri mümkün olduğunca sağlanmalıdır. Farmakolojik tedavi altta yatan nedene yönelik uygulanmalıdır. Deliryumun farmakolojik tedavisindeki yaygın hatalardan biri antipsikotik ilaçları aşırı dozda kullanmak, çok geç vermek veya benzodiazepinleri fazla kullanmaktır. Deliryumun farmakolojik tedavisi konusunda yapılan çalışmalar yetersizdir. Son yayınlanan meta-analize göre haloperidol ve lorazepam kombinasyonu deliryumun tedavisinde etkilidir.[134]

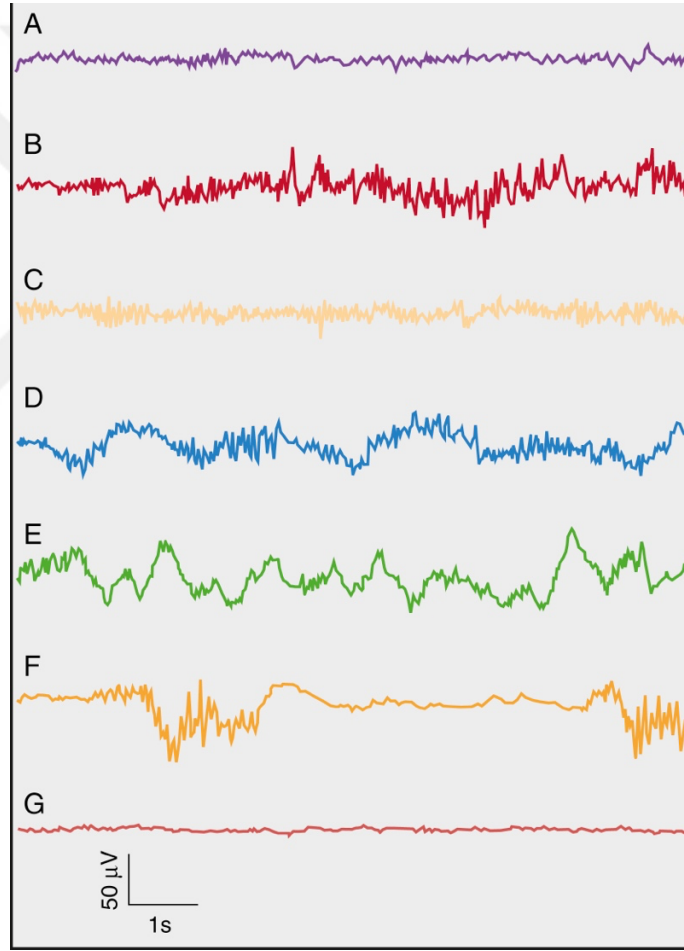
2.5. ANESTEZİ DERİNLİK ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Tıptaki zorluklardan biri, hastaların genel anestezi derinliğini monitörize edebilmektir. Anestezi derinliğinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, ilaç uygulamasının hastaya göre uyarlanmasına katkıda bulunur. Böylece düşük doz anestezi sonucunda farkındalık riskinden ve yüksek doz anestezi sonucu oluşan derin anestezinin olumsuz durumlarından korunulur. Son yıllarda, beynin elektriksel aktivitesini analiz ederek anestezi derinliğini tahmin eden ticari cihazların geliştirilmesi, karşılaştırılması ve doğrulanması ile ilgili çalışmaların sayısında önemli bir artış olmuştur.

Günümüzde birçok cerrahi girişim genel anestezi altında yapılmaktadır. Genel anestezi, fizyolojik stabilitenin sürdürülmesi ile bilinç kaybı, amnezi, antinosisepsiyon ve hareketsizlikten oluşan ilaca bağlı geri dönüşlü bir koma durumudur.[13, 135] Genel anestezi ilaçlarının tümü merkezi sinir sistemi üzerinden etkilerini göstermektedir. Fizyolojik stabilitenin sürdürülmesi için birçok takip monitörü kullanılmaktadır. Kardiyovasküler sistemin takibi amacıyla kan basıncı, elektrokardiyografi, pulse oksimetri ile arteriyel kan oksijen doygunluğu, entübe hastada ventilatör aracılığı ile akciğer basıncı ve volümü, kapnograf ile endtidal karbondioksit takibi yapılabilmektedir. Genel anestezi altındaki hastanın bilinç, amnezi, nosisepsiyon gibi davranışsal parametrelerini izlemek ise daha karmaşıktır.

Genel anestezi amacıyla kullanılan propofol gibi iv anestezikler veya sevofluran gibi inhaler anestezikler merkezi sinir sisteminde sinaptik aralıkta

geçirgenliği modüle ederek etki gösterirler. Bu ilaçlar lateral temporo-parieto-okspital bileşke ve medial kortikal çekirdekleri ve son olarak kortikal entegrasyonu ve kortikal bilgi kapasitesini bozarak bilinç kaybına neden olurlar.[136] Genel anestezi indüksiyonu ile retiküler aktive edici sistem denilen kortikal uyarılmayı sağlayan beyin sapı ve pons aracılı eksitator uyarıların inhibisyonu sağlanır.[137] Bu ilaçlar GABA_A reseptör aktivitesini potansiyelize ederler. Bunun sonucunda EEG aktivitesinde azalma görülür. Düşük voltaj yüksek frekanslı uyanıklık paterninden yüksek voltajlı düşük frekanslı EEG formuna ve dozun artırılması ile EEG BS paternine dönüşüm görülür.[138]



Şekil 4. EEG'nin anestezi derinliği ile değişimi

A)Gözler açık ve uyanık durumdaki EEG paterni B)Paradoksal eksitasyon paterni C)Beta (13-5 Hz) frekansının sık görüldüğü uyandırılabilir sedasyon paterni D) yavaş(0,1-1 Hz), delta(1-4 Hz) ve alfa (8-12 Hz) frekansın yoğun olduğu cerrahi işlem sırasında görülen bilinçsizlik hali E) Propofol indüksiyonu veya deksmedetomidin sedasyonu sırasında görülen yavaş salınımlar. F) Burst supresyon, yüksek doz anestezi ve hipotermide görülür. G) izoelektrik EEG kısa periyotlarla normal idamede, derin hipotermide ve anestezi ile indüklenmiş koma durumunda görülür. [32]

2.5.1. BURST SUPRESYON

BS ilk defa Derbyshire ve arkadaşları tarafından [139] tanımlanmıştır ve yanıt vermeyen bir kortekse talamik deşarjların güçlü, senkronize bir çıkışı olduğuna inanılmaktadır. Bu model, yüksek frekanslı yüksek genlikli elektrik patlamalarını (burst) takip eden elektriksel bastırma (supresyon) periyotlarından oluşur. BS, geleneksel olarak derin anestezi ile ilişkilendirilen iyi bilinen bir EEG aktivite modelidir. Farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli genel anesteziklerin yüksek konsantrasyonlarında indüklenir.[140] BS sırasında, kortikal nöronların %95'i hiperpolarize olur [141], uyarıcı iletim büyük ölçüde azalır [141], inhibitör postsinaptik potansiyeller tamamen ortadan kalkar [141] ve serebral metabolik hız düşer [142]. Supresyon süreleri anestezi derinleştikçe artar.[143] BS yaygın anoksik hasara bağlı komada, indüklenen hipotermide ve Ohtahara sendromunu bağlı epilepside de gözlenir. Uyku sırasında BS gözlenmez ve bu durum genel anestezi ile uykunun elektrofizyolojik bir ayrımıdır.[13]

Bilgisayar modelleri, BS'un tükenmiş hücre içi ATP ve hücre dışı kalsiyum depolarından kaynaklandığını ve baskılanmış nöronal metabolizma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.[144] Bu nedenle BS, önemli nörobiyolojik süreçleri doğrudan yansıtabilir.

BS mutlaka yüksek anestezik konsantrasyonlarla ilgili olmayabilir ve daha düşük konsantrasyonlarda meydana gelmesi, risk altındaki hastalarda anesteziklere karşı bir kırılganlık veya artan serebral duyarlılık göstergesi olabilir.[145] Hipotansiyonun neden olduğu serebral hipoperfüzyon da BS oluşumuna neden olabilir. Serebral iskemi nöronal disfonksiyon oluşturur ve iskemi derecesine göre EEG de dalga frekansında yavaşlama ve amplitüdünde azalmaya neden olur. Kan akımının ciddi azalmalarında artan iskemi ile EEG de supresyon görülebilir.[146]

2.5.2. ANESTEZİ DERİNLİK MONİTÖRLERİ

Beynin elektriksel aktivitesi skalpa yerleştirilen basit yüzey elektrotları ile ölçülebilir. Serebral korteksin milyonlarca piramidal hücresi tarafından oluşturulan elektriksel aktivite skalpin herhangi bir noktasından ölçülebilir. Bu ölçülen elektriksel aktivite dalga formunun genlik, frekans ve fazına bölünebilir. Bilgisayar tabanlı kantitatif analiz (QEEG), EEG'nin güç spektrumunun sabit (yaş aralığı üzerinde),

duruma bağlı bir frekans bileşimine sahip olduğunu ve bu EEG frekans bilgisinin bölgesel bazda karakterize edilebileceğini ortaya koymuştur.[147]

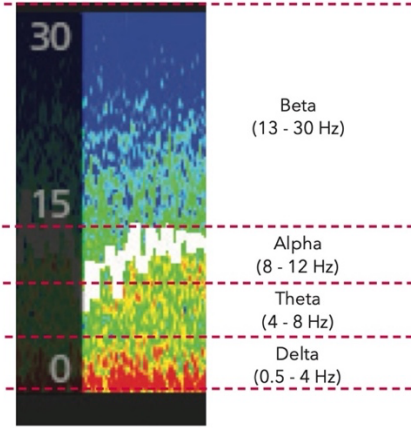
Yaklaşık 80 yıl önce Gibbs ve ark. artan eter ve pentobarbital dozları ile EEG’de sistematik değişikliklerin olduğunu bulmuşlardır. Bu gözlemler sonucu anestezi derinliğinin tespiti için EEG’nin kullanılabilceği yorumunda bulunmuşlardır.[148] 1990’lardan beri ise işlenmiş EEG kullanılarak hesaplanan endeksler üzerinden anestezi derinlik monitörleri kullanılmaktadır.[6] EEG’nin matematiksel bazı ticari formüllerle işlenmesi sonucunda elde edilen endekslerin hesaplanması kısa süreli bir gecikme ile monitöre yansıtılır. Anestezi monitöründe 0-100 arasında bir değer olarak görüntülenir. Daha düşük değerler daha derin bir anesteziyi gösterir. Bu indekslerin hesaplanması için kullanılan algoritmalar monitörlerin çoğunda tescillidir. Günümüzde bisepektral indeks (BIS) (Medtronic, Dublin, İrlanda), Entropi monitörü, NeuroSENSE (NeuroWave Systems Cleveland, OH, ABD) ve SedLine® monitorü (Masimo Corp., CA, USA) olmak üzere çeşitli işlenmiş EEG monitörleri mevcuttur.

2.5.2.1. SedLine® Monitorü ve Patient Safety Index (PSI)

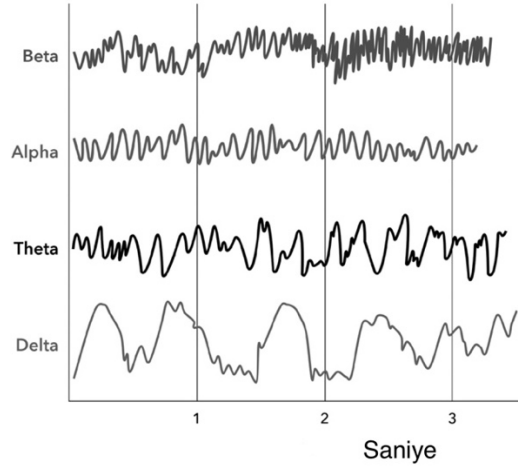
SedLine® monitorü (Masimo Corp., CA, USA) bilateral frontal ve prefrontal transkutanöz elektrodlardan elde edilen anlık EEG spektogramını görmemize imkân tanır. Ham EEG'nin zaman akışı görüntülenir ve Avrupa Veri Formatındaki (.edf) dosyalara aktarılabilir.

Patient Safety Index (PSI) anestezi ve sedasyon seviyesi ölçümünde kullanılan etkinliği gösterilmiş bir ölçü birimidir. PSI, yüksek çözünürlüklü 4 kanallı EEG monitörü ile tescilli bir algoritma ile ölçülür. Anestezi derinliğini 0 ile 100 arasında olacak şekilde skorlandırır. Düşük değerler anestezi derinliğinin arttığı anlamına gelir. Hastanın bilincinin olmadığından emin olmak için PSI değerinin 25-50 arasında olması gerekir. [32]

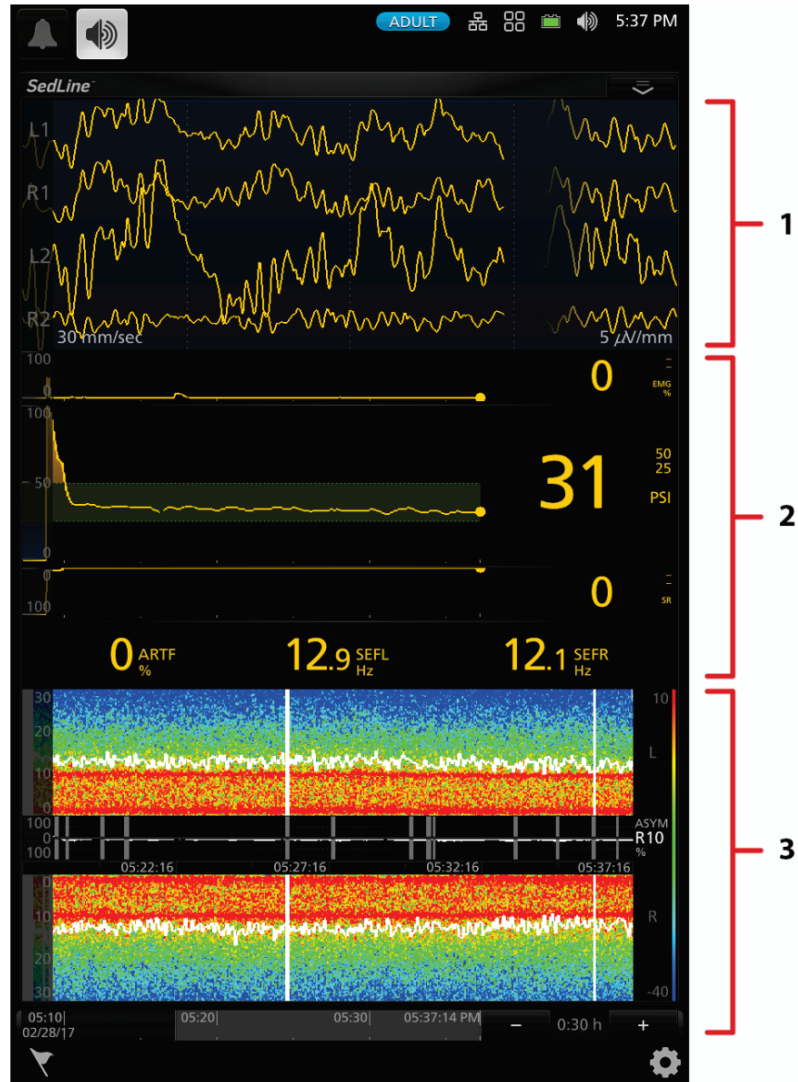
Frekans bandları



EEG dalga formları



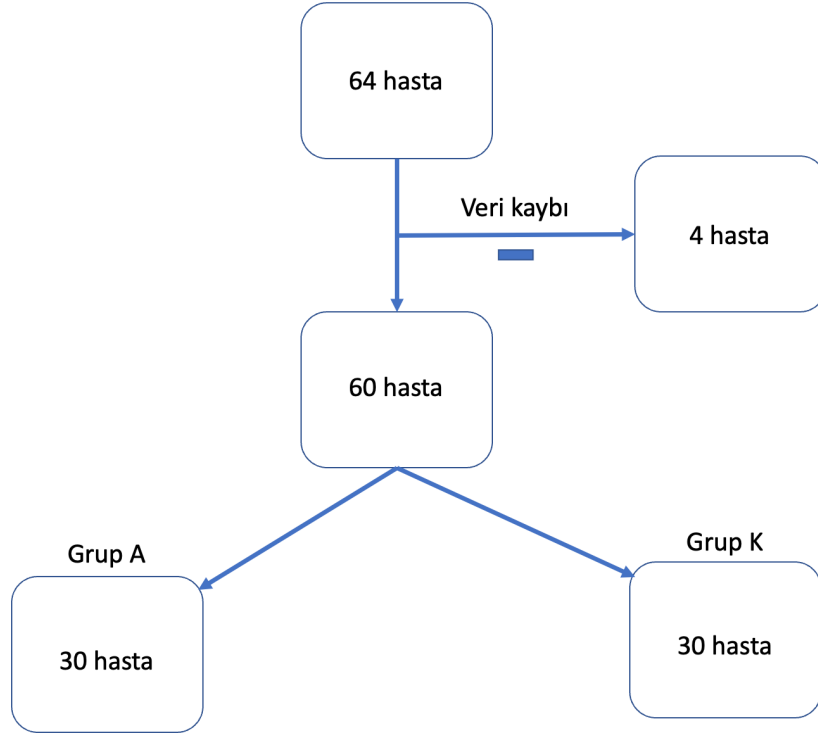
Şekil 5. Massimo Sedline monitör multitaper density spectral array EEG dalga formu karşılığı



Şekil 6. Sedline monitör ekran görüntüsü 1)EEG ekranı 2)Parametreler ekranı 3)DSA ekranı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli randomize kontrollü çift kör prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmamız 23/05/2022 tarih ve E-63007 sayılı Bezmialem Vakıf Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı alındıktan sonra clinicaltrials.gov çevrimiçi kayıt sistemine kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Çalışmamıza total kalça ve diz artroplastisi ameliyatı yapılan 60 yaş ve üzeri, Amerikan anesteziologlar derneği fiziksel durumu (ASA) I-III olan 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Son dönem böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olan, vücut kitle indeksi $>40 \text{ kg/m}^2$ olan, sedatif, trisiklik antidepresan, narkotik analjezik ilaç kullanımı olan, merkezi sinir sistemini ilgilendiren bir hastalığı olan, psikiyatrik hastalığı bulunan, madde kullanan, alkol bağımlılığı olan, epidural girişim için kontrendikasyonu bulunan, kullanılacak ilaçlara karşı alerjisi olan, acil cerrahi uygulanan, işitme ve görme engelli olan, anestezi sırasında istenmeyen farkındalık hikayesi bulunan, preoperatif deliryum bulunan ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 7. Akış şeması

Çalışmamıza 02/09/2023-25/05/2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde total diz ve kalça operasyonu geçiren 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

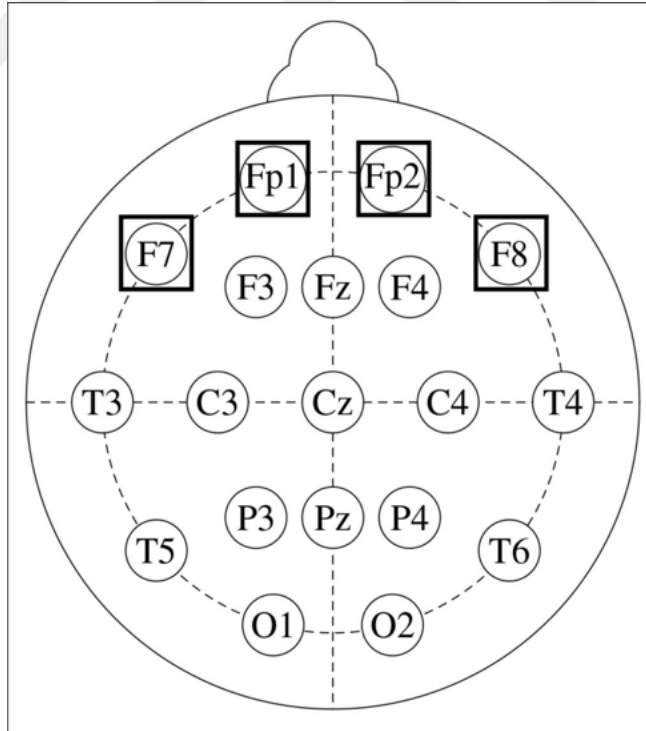
Hastalar epidural analjezi uygulanan (Grup A) ve epidural analjezi uygulanmayan (Grup K) olmak üzere 2 grup olarak planlandı. Her iki gruba epidural kateter uygulandı. Grup A'ya epidural kateterden 20ml 2mcg/ml fentanil+%0.125 bupivakain, grup K'ye ise 20ml serum fizyolojik (SF) uygulandı. Grup A'ya intraoperatif epidural kateterden 5ml/saat 2mcg/ml fentanil+%0.125 bupivakain, grup K'ye intraoperatif 5ml SF infüzyonu başlandı. Her iki gruba cerrahi tahmini bitişinden 15 dk. önce 5ml/saat 2mcg/ml fentanil+%0.125 bupivakain başlandı ve postoperatif analjizileri sağlandı. Hastayı takip eden anestezi doktoru ve hasta, epiduralden uygulanan ilaçlara kördü.

3.1. PREOPERATİF DÖNEM

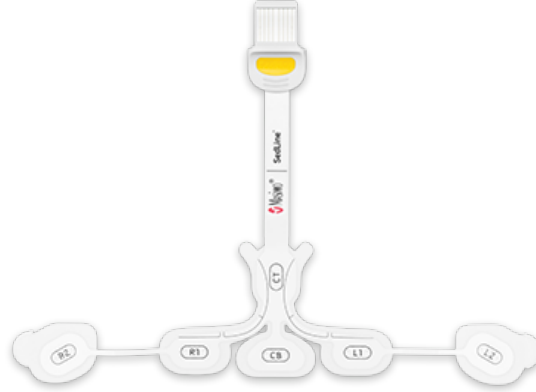
Hastalara preoperatif 1. gün yapılacak işlemler anlatılarak yazılı onamları alındı. Aynı gün preoperatif mini mental testi (MMSE) ve Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOBİD) uygulandı.

3.2. AMELİYATHANE TAKİBİ

Ameliyat günü epidural kateter uygulama odasına alınan hastalara rutin ASA monitörizasyonu (elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu ve noninvazif kan basıncı) yapıldı. Hastalara 18 gauge anjiokot ile damar yolu açıldı. Rutin monitörizasyona ek olarak EEG izlemi için Sedline (Masimo inc, USA) monitörü kullanıldı. Alın derisi %70 izopropanol ile temizlendikten sonra RD Sedline yetişkin sensör elektrodları üreticinin önerileri doğrultusunda frontal bölgede yaklaşık olarak Fp1, Fp2, F7, F8; ground elektrodu Fpz ve referans elektrodu Fpz'nin 1 cm üstüne yerleştirildi.



Şekil 8. EEG elektrod yerleşim konumları



Şekil 9. Massimo Sedline yetişkin sensör

Hastalar dirsekler uyluk üzerine gelecek şekilde oturur pozisyona alındı. Hastalara omurgalarını olabildiğince fleksiyona getirmeleri talimatı verildi. Vertebral kolon ve krista iliaka palpe edildi. Hayali bir Tuffier çizgisi çekilerek girişim yapılacak nokta L3-L4 veya L4-L5 olacak şekilde belirlendi. Povidon iyot çözeltisi %10 kullanılarak bölge steril edildi. Delikli bir örtü ile örtüldü. Hazırlama da kullanılan solüsyon kurduktan sonra, subaraknoid aralığa kaçarak kimyasal menenjit yapmasını önlemek amacıyla steril gazla yüzeydeki solüsyon silindi. Seçilen aralıktan 25 gauge iğne kullanarak cilde ve sonrasında derin dokulara lokal anestezi uygulandı. Aynı anestezi doktoru tarafından oturur pozisyonda L3-L4 veya L4-L5 vertebral seviyelerinden 18 gauge Tuohy iğnesi ile orta hattan hafif sefale doğru iğnenin açıklığı yukarı bakacak şekilde subkütan dokularda mandreni içindeyken interspinöz ligamante kadar ilerletildi. Bu noktada mandren çekilerek iğnenin arkasına içi 2ml sıvı dolu enjektör yerleştirildi. Direnç kaybı yöntemi ile epidural aralık tespit edildi. 20 gauge kateter iğne içerisinden istenilen miktarda ilerletildikten sonra iğne geri çekildi ve kateter yerinde bırakıldı. 20 gauge epidural kateter 4-5 cm içeride kalacak şekilde yerleştirildi. Epidural kateter bantla sırt boyunca tespit edildi. Tüm hastalara 1/200000'lik adrenalin içeren 45mg lidokain ile epidural kateterden test dozu uygulandı.

Hastalar kapalı zarf yöntemi ile iki gruba ayrıldı. İntravasküler ve intratekal yerleşim olmadığı doğrulandıktan sonra çalışma dışı anestezi teknikeri tarafından randomizasyon gruplandırmasına göre hazırlanmış ilaç içerik bildirilmeden uygulayıcı anestezi doktoruna verildi ve 20ml solüsyon indüksiyondan 30 dakika önce epidural kateter yolu ile uygulandı.

Genel anestezi 1-2mg/kg propofol, 1mcg/kg fentanil ve kirpik refleksi kaybolması sonrası 0,6mg/kg rokuronyum ile indüklendi. Propofol indüksiyon dozu PSI 25-50 aralığında olacak şekilde titre edilerek uygulandı. Train of four(TOF) ile derin nöromüsküler blokaj sağlanan hastalar (TOF:-- count \leq 2)endotrakeal entübe edildi. Endtidal karbondioksit konsantrasyonu değeri 35-40mmHg olacak şekilde akciğerler ventile edildi. Anestezi idamesi amacıyla hastaya TİVA (propofol:0,05-0,2mcg/kg/dk, remifentanil:0,2 mcg/kg/dk) infüzyonu ile sedline monitör değeri 25-50 olacak şekilde idame sağlandı.

Anestezi idamesi süresince kalp hızı, sistemik arteriyel kan basıncı, oksijen satürasyonu, endtidal karbondioksit konsantrasyonu ve ısı monitörize edildi. Oksijen satürasyonu periferik pulse oksimetri ile ölçüldü ve $>$ %95 hedeflendi. Hasta ısısı 36°C hedeflendi. Bazal sistolik arter basıncı, ameliyattan bir gün önce ve anestezi indüksiyonundan hemen önce elde edilen iki ölçümden düşük olanı olarak tanımlandı.

Anestezi idamesi sırasında tüm hastalar yetersiz anestezi, bradikardi ve hipotansiyon yönünden takip edildi. Hipertansiyon, taşikardi, hastanın hareketi, göz açma, yutkunma, yüz buruşturma, sekresyonlarda artış ve terleme yetersiz anestezi olarak değerlendirildi. Garrioch ve Fitch'in tanımladığı [149] sistolik arter basıncının bazale göre $>$ 40mmHg yükselmesi, sistolik arter basıncının bazale göre $<$ 40mmHg düşmesi, taşikardi (KAH $>$ 100) ve bradikardi (KAH $<$ 45) olumsuz hemodinamik yanıt olarak kabul edildi. Tüm gruplarda propofol infüzyon hızı PSI değerine göre titre edildi ve PSI değerinin 25-50 arasında olması hedeflendi. Hedeflenen elektroensefalografik değerlere ulaşılmasına rağmen yetersiz anestezi olarak değerlendirildi ise remifentanil dozu 0,05 mcg/kg/dk artırıldı. Hipotansiyon ilk olarak 250ml intravenöz sıvı replasmanı ile tedavi edildi eğer yanıt alınamaz ise 5mg efedrin uygulandı. Tüm gruplarda bradikardi 0,5 mg atropin ile tedavi edildi. İnotrop ve atropin kullanım zamanları ve dozları kaydedildi.

Ameliyat bitimi ile tüm anestetik ilaçların infüzyonu sonlandırıldı. 2mg/kg sugammadeks ile nöromüsküler blok geri döndürüldü. Komutlara uyan ve TOF \geq 0,9

olan hastalar ekstübe edildi. İlaçların sonlandırılması ile hastanın ekstübe edilmesi arasında geçen süre ekstübasyon zamanı olarak tanımlandı. Ekstübasyon zamanı kaydedildi. Anestezi indüksiyonu öncesi başlanan EEG kaydı ekstübasyon sonrası hastanın sözel uyarana cevap vermesi ile sonlandırıldı. Toplam uygulanan sıvı miktarı, kanama miktarı kaydedildi.

3.3. HASTA KAYITLARININ ALINMASI

Tüm hastalardan epidural kateter uygulaması öncesi 5. dakikadan başlanarak operasyon bitimi ve derlenmeden sonraki 5. dakikaya kadar sürekli EEG kaydı alındı. EEG kaydı alınan zaman dilimi: Faz 1; hastanın epidural kateter takılmadan önce 5dk bazal değerlerinin ölçümü, faz 2; epidural kateterden ilaç uygulaması sonrası ile anestezi indüksiyonu arası kayıt edilen 30dk, faz 3; anestezi indüksiyonu ile ekstübasyon arası intraoperatif dönem, faz 4; postoperatif derlenme dönemi 5 dk olmak üzere 4 fazda incelendi. Bu sürelerde her hastanın ortalama arter basıncı, kalp tepe atımı ve PSI değerleri 5 dk ara ile kaydedildi. Total uygulanan propofol, remifentanil dozları, vazoaaktif ajan ihtiyacı ve kan ürünü kullanımı kayıt altına alındı.

3.4. POSTOPERATİF TAKİP

Hastalara postoperatif 1. ve 2. gün CAM, Mini Mental Test(MMSE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD) uygulandı. 3. Ayda ise hastalar telefonla aranarak telefon MOBİD(t-MoBİD) ve iyileşme kalitesi-15 (QoR-15) anketi değerleri kaydedildi.

3.4.1. MİNİ MENTAL TEST

Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilen test bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirmek amacıyla kullanılır [150]. On bir sorudan oluşur ve uygulanması için 10 dakika yeterlidir. Bu yönüyle tekrarlı ve rutin kullanıma uygundur. Zihinsel işlevlerin yalnızca bilişsel yönlerine yoğunlaşması nedeni ile mini olarak isimlendirilir. Ruh hali anormal zihinsel deneyimler ve düşünme biçimiyle ilgili soruları hariç tutar. MMSE iki bölüme ayrılmıştır; birincisi yalnızca sesli yanıtlar gerektirir ve yönelimi, hafızayı ve dikkati kapsar; maksimum puan 21'dir. İkinci bölüm, isimlendirme, sözlü ve yazılı komutları takip etme, kendiliğinden cümle yazma ve karmaşık bir çokgeni kopyalama yeteneğini test eder; maksimum puan

9'dur. Maksimum toplam skor 30'dur. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır.[151]

MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Mini Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı, Soyadı :

Tarih: ___/___/___

Puan: _____

Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)

Hangi yıl içerisindeyiz?	_____	Hangi ülkede yaşıyoruz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Hangi aydayız?	_____	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Bu gün ayın kaççı?	_____	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Hangi gündeyiz?	_____	Şu an bu binanın kaçınca katındasınız?	_____

Kayıt Hafızası (Toplam 3 puan)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip, ben bitirdikten sonra tekrarlayınız:
Masa, bayrak, elbise. (20 sn süre tanınır.) Her doğru isim 1 puan. _____

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam 5 puan)

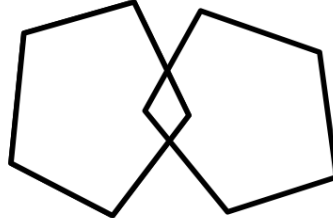
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidiniz. Dur deyinceye kadar devam ediniz.
100, 93, 86, 79, 72, 65. Her doğru işlem 1 puan. _____

Hatırlama (Toplam 3 puan)

Biraz önce tekrar ettiğiniz isimleri söyleyin.
Masa, bayrak, elbise. Her doğru isim 1 puan. _____

Lisan (Toplam 9 puan)

- Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir?
Kol saati, kalem. (20 sn süre tanınır.) Her yanıt 1 puan, toplam 2 puan. _____
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin. Ben bitirdikten sonra tekrar edin.
Eğer ve fakat istemiyorum. (10 sn süre tanınır.) Doğru yanıt 1 puan _____
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
(20 sn süre tanınır.) Her işlem 1 puan, toplam 3 puan. _____
- Şimdi size bir cümle göstereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.
Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin. Doğru yanıt 1 puan _____
- Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. Doğru yanıt 1 puan _____
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin;
(Aşağıdaki şekil arka sayfaya çizilecek.) Doğru yanıt 1 puan _____



Toplam Puan : _____

Şekil 10. Mini Mental Test [151]

3.4.2. MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MOBİD)

Sağlıklı bireyleri, hafif bilişsel bozukluklu bireylerden ayırt etmek iddiasıyla Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilen MOBİD adı verilen ölçek, dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekânsal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelimden oluşan farklı bilişsel boyutları değerlendirmektedir.

Ölçeğin Türkçe versiyonunu Selekler ve ark. tarafından yapılan çalışma ile doğrulanmış ve kesme noktası (21 puan) orijinal versiyonundan (26 puan) daha düşük olarak bulunmuştur. Eğitim ve yaş değişkenlerinden etkilenmediği gösterilmiştir.[152]

Telefon-MOBİD (t-MOBİD) en fazla 22 puan üzerinden puanlandırılan ve MOBİD-30 testinin kalem ve kağıtla yapılabilecek sorularının ve puanlamasının çıkartılarak oluşturulmuş kognitif fonksiyon değerlendirme testidir.[153] T-MOBİD ilk olarak Pendlebury ve ark. tarafından valide edilmiştir.[154]

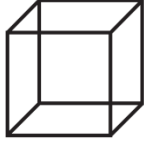
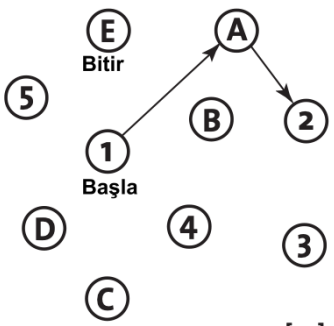

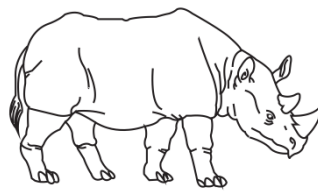
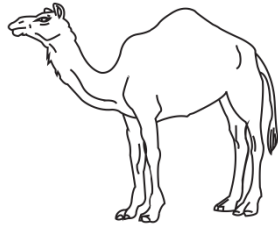
3.4.3. QUALITY OF RECOVERY-15 (QoR-15) ANKETİ

Anestezi ve cerrahiden derlenme kalitesini ölçen bu test ilk olarak 40 soruluk bir anket olarak (QoR-40) Myles ve ark. tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir. [155] QoR-15 anketi ise 2013 yılında QoR-40 anketinden elde edilmiş QoR-40'ın daha kısa bir formudur.[156] Daha kısa sürede cevaplanması ve testin kısalığı QoR-15 testinin kullanımını kolaylaştırmıştır. Testin Türkçe validasyonu 2022 yılında yayınlanmıştır.[157] Testin sonucu 0-150 arasında bir puan ile saptanır. Yüksek QoR-15 puanı daha iyi derlenme kalitesi anlamına gelir.

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEMLER				SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN ___/5						
		Küp Kopyalama		Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []								
ADLANDIRMA												
						___/3						
BELLEK												
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok					
1. deneme												
2. deneme												
DİKKAT												
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.)		Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[]	2 1 8 5 4	___/2						
		Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[]	7 4 2							
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB ___/1												
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[]	93	[]	86	[]	79	[]	72	[]	65	___/3
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.												
LİSAN												
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]		[]		___/2						
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[]		N ≥ 11 kelime		___/1						
SOYUT DÜŞÜNME												
Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.		[]	tren - bisiklet	[]	saat - cetvel	___/2						
GEÇİKMELİ HATIRLAMA												
Kelimleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5					
[]		[]	[]	[]	[]	[]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin					
SEÇMELİ												
Kategori ipucu												
Çoklu seçmeli ipucu												
YÖNELİM												
[]	Gün	[]	Ay	[]	Yıl	[]	Gün adı	[]	Yer	[]	Şehir	___/6
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		www.mocatest.org		Normal 21 / 30		TOPLAM		___/30				
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz												

Şekil 11. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği[152]

QoR-15T Hasta Anketi

Tarih: --/--/-- Ameliyat Öncesi: Ameliyat Sonrası:

BÖLÜM A

Son 24 saattir nasıl hissediyorsunuz?

0=hiçbir zaman (kötü) ve 10 = her zaman (iyi)

1	Rahat nefes alabilme	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
2	Yemekten keyif alabilme	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
3	Dinlenmiş	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
4	İyi bir uyku uyuma	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
5	Kendi başınıza kişisel bakımınızı ve temizliğinizi yapabilme	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
6	Ailenizle ve arkadaşlarınızla iletişim kurabilme	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
7	Doktorlardan ve hemşirelerden destek alma	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
8	İşe ya da günlük ev işlerine dönebilme	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
9	Rahat ve kontrollü olma	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman
10	Genel bir iyilik halinde olma	hiçbir zaman	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	her zaman

BÖLÜM B

Son 24 saat içinde aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

10=hiçbir zaman (iyi) ve 0 = her zaman (kötü)

11	Orta şiddetli ağrı	hiçbir zaman	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	her zaman
12	Çok şiddetli ağrı	hiçbir zaman	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	her zaman
13	Bulantı veya kusma	hiçbir zaman	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	her zaman
14	Endişe veya kaygı	hiçbir zaman	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	her zaman
15	Üzüntü veya moral bozukluğu	hiçbir zaman	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	her zaman

Şekil 12. Quality of Recovery hasta anketi[157]

Bu çalışmadaki primer amacımız epidural analjezi ile kombine edilen genel anestezinin BS üzerindeki etkisini araştırmaktı. İkincil amacımız ise BS'nun delirium ve kognitif disfonksiyonu üzerine etkisi olarak belirlendi.

3.4.4.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ BELİRLEME VE GÜÇ ANALİZİ

Literatürdeki çalışmalar [158] göz önünde bulundurularak, %95 güven düzeyinde ($1-\alpha$), %90 test gücü ($1-\beta$) ile gruplar arasında öngörülen BSR'ındaki 10,6 birimlik ortalama farka önem atfedildiğinde her bir grupta alınması gereken minimum katılımcı sayısı 26 olarak, iki grupta toplam 52 kişi olarak hesaplandı. Çalışmadaki hata payı düşünülerek her iki grupta 32'şer hasta toplamda 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.4.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)(versiyon 22.0, SPSS Inc.) programı kullanıldı. Çalışmadaki nicel ve nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile incelendi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney-U test kullanıldı. İki'den fazla kategori içeren bağımsız gruplar arasında ilgili nicel değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4.5.1.Eeg Verilerinin değerlendirilmesi

Hastaların EEG kayıt işlemi bitmesi üzerine her hastanın edf. formatındaki EEG verileri Sedline monitör aracılığı ile güvenli bir harici diske kaydedildi. Elde edilen bu EEG verileri çalışmaya kör bir inceleyici tarafından Matlab R2020 (The MathWorks, Natick, MA, USA) bilgisayar programı ile BS, BSR ve güç spektrumu açısından değerlendirildi. BSR $\pm 10\text{mV}$ genliğinden küçük olan, 500ms süreden daha uzun süren pencereler toplam süresinin ölçüm süresine göre yüzdelik oranı olarak

hesaplandı. Güç spektrumu olarak ise, her ölçüm kanalı için 1 saniye uzunlukla epoklanmış zaman serilerinin Fourier transformu kullanılarak, elde edilen güç değerleri tüm pencereler üzerinden ortalananak Welch spektrumu elde edildi. Konvansiyonel frekans bantları delta, teta, alfa, beta ve gamma için hesaplandı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 64 hasta dahil edilmiştir. Veri kaybı yaşanan 4 hasta çalışmadan çıkarıldığından Grup A'da 30 hasta, Grup B'de 30 hasta değerlendirilmiştir.

Olgulara ait demografik veriler Tablo4'de gösterildi. Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın %73,33'ü (n=44) kadın, %26,67'si (n=16) erkekti. Grup A'da %80 (n=24) kadın, %20'si (n=6) erkekti. Grup K'de %66,67'si (n=20) kadın, %33,33'ü (n=10) erkekti. Grup A'nın yaş ortalaması 72,16 ±5,85 yıl (60-84), grup K'nin yaş ortalaması 69,4±5,56 yıl (62-86) olduğu görüldü. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (p=0,66). Grup A'nın vücut ağırlığı 81,13±13,64 kg (52-109), Grup K'nin vücut ağırlığı 82,5±10,3 kg (63-104) olduğu görüldü ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,66). Grup A'nın boy ortalaması 161±7 cm (150-180), grup K'nin boy ortalaması 163±9 cm (148-180) olduğu görüldü ve iki grup arasında boy açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. Grup A'nın vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 31,08±13,64 kg/m² (21,63-39,06), grup K'nin VKİ ortalaması 30,81±4,17 kg/m² (24,48-39,9) olarak bulundu. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (p=0,81). Grup A'da 12 hastaya (%40) total kalça, 18 hastaya (%60) total diz artroplastisi; Grup K'de 8 hastaya (%26,66) total kalça, 22 hastaya (%73,33) total diz artroplastisi uygulanmıştır. Gruplar arasında uygulanan cerrahi türü açısından istatistiksel fark yoktur (p=0,273). Operasyon süreleri Grup A'da 138,63±39,06 dk, grup K'de 149,83±34 olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,271).

Tablo 4. Olgulara Ait Demografik Veriler

	Grup A n:30 (ort±ss) (min-maks)	Grup K n:30 (ort±ss) (min-maks)	P
Cinsiyet(Erkek/Kadın)	6/24	10/20	0,243
Yaş(yıl)	72,16±5,85 (60-84)	69,4±5,56 (62-86)	0,66
Ağırlık, kg	81,13±13,64 (52-109)	82,5±10,3 (63-104)	0,66
Boy, cm	161±7 (150-180)	163±9 (148-180)	0,274
VKİ, kg/m²	31,08±4,72 (21,63-39,06)	30,81±4,17 (24,48-39,9)	0,81
Operasyon Süresi, dk	138,63±39,06 (70-245)	149,83±34 (90-220)	0,271
Cerrahi tipi			
Total Kalça Artroplastisi, n(%)	12(%40)	8(%26,6)	0,273
Total Diz Artroplastisi, n(%)	18(%60)	22(%73,33)	

Grup A: analjezi grubu Grup K, kontrol grubu VKİ: vücut kitle endeksi ort:ortalama ss:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum

Çalışmada değerlendirilen 60 hastanın prefrontal (Fp1-Fp2) ve frontal(Fp7-Fp8) elektrotlarından kaydedilen EEG kayıtları incelenmiş ve iki grup arasında Fp1 (p=0,478), Fp2 (p=0,367), Fp7 (p=0,894), Fp8 (p=0,929) BSR açısından anlamlı fark görülmemiştir. Fp1-Fp2 elektrot ortalama BSR açısından 2 grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. (Tablo 5.)

Tablo 5. EEG elektrot yerleşimine göre Burst Supresyon Oranları

BSR	Grup A n:30 (ort±ss) (min-maks)	Grup K n:30 (ort±ss) (min-maks)	P
Fp1, %	4,57±4,96 (0,48-21,19)	5,49±5,41 (0,24-23,98)	0,478
Fp2, %	4,23±5,39 (0,23-20,16)	5,3±5,59 (0,17-28,11)	0,367
Fp7, %	1,67±3,09 (0-15,01)	1,51±2,94 (0-15,85)	0,894
Fp8, %	2,06±3,16 (0,12-15,87)	1,9±3,06 (0,2-16,46)	0,929
Fp1-Fp2, %	4,4±5,12 (0,35-20,67)	5,39±5,59 (0,25-26,05)	0,375

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, BSR:burst supresyon oranı, ort:ortalama, ss:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum

BS süresi; Fp1 elektrotu için grup A'da 373,09±401,83 sn., grup K'de 535,29±600 sn. idi. İki grup arasında Fp1 BS süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,322). Fp2 elektrotu için grup A'da 347,08±446,70 sn., grup K'de 526,47±679,08 sn. idi. İki grup arasında Fp2 BS süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,237). Fp7 elektrotu için grup A'da 135,13±237,05 sn., grup K'de 154,08±314,62 sn. idi. İki grup arasında Fp7 BS süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,679). Fp8 elektrotu için grup A'da 169,91±245,61 sn., grup K'de 200,12±332,62 sn. idi. İki grup arasında Fp8 BS süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,734). F1-Fp2 elektrotları ortalama süresi grup A'da 360,08±419,37 sn., grup K'de 530,88-634,5 sn. olarak saptandı. İki grup arasında Fp1-Fp2 ortalama BS süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,261) (Tablo 6.)

Tablo 6. EEG elektrot yerleşimine göre BS süreleri

BS süresi	Grup A n:30 (ort±ss) (min-maks)	Grup K n:30 (ort±ss) (min-maks)	P
Fp1, sn.	373,09±401,83 (26,69-1525,9)	535,29±600,5 (27,59-2580,14)	0,322
Fp2, sn.	347,08±446,70 (18,28-1691,15)	526,47±679,08 (17,12-3036,7)	0,237
Fp7, sn.	135,13±237,05 (0,57-1081,11)	154,08±314,62 (2,93-1664,63)	0,679
Fp8, sn.	169,91±245,61 (8,91-1143,1)	200,12±332,62 (17,34-1728,48)	0,734
Fp1-Fp2, sn.	360,08±419,37 (22,49-1502,74)	530,88-634,5 (28,19-2813,42)	0,261

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, BS:burst supresyon ort:ortalama, ss:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum

Gruplardaki olguların preoperatif 1. gün, postoperatif 1. gün ve 2. gün mini mental test sonuçları gruplar arası karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). (Tablo 7.)

Gruplardaki olgular preoperatif 1. Gün test sonuçlarına göre postoperatif 1. gün ve 2. gün mini mental test sonuçları karşılaştırıldığında zaman bağlı istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0,05$). (Tablo 7.)

Tablo 7. Gruplara göre Mini Mental Test sonuçları

Mini mental Test Skoru	Grup A n:30 (ort±ss) (min-maks)	Grup K n:30 (ort±ss) (min-maks)	P
Preop 1. Gün	26,26±2,77 (18-30)	25,6±3,8 (17-30)	0,441
Postop 1. Gün	26,5±2,7 (19-30)	26±3,17 (18-30)	0,519
Postop 2. Gün	26,5±2,6 (21-30)	26,13±3,09 (20-30)	0,622

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum

Gruplardaki olguların preoperatif 1. gün, postoperatif 1. gün ve 2. gün MOBİD testi sonuçları gruplar arası karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). (Tablo 8.)

Gruplardaki olguların preoperatif 1. Gün test sonuçlarına göre postoperatif 1. gün ve 2. gün MOBİD ölçek sonuçları karşılaştırıldığında zaman bağı istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0,05$). (Tablo 8.)

Postoperatif 3. ay telefon MOBİD ölçek sonuçları grupları arası karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($p=0,145$). (Tablo 8.)

Postoperatif 3. ay QoR-15 test sonuçları grupları arası karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($p=0,985$). (Tablo 8.)

Tablo 8. Gruplara göre MOBİD ölçeği skorları

MOBİD Skoru	Grup A n:30 (ort±ss) (min-maks)	Grup K n:30 (ort±ss) (min-maks)	P
Preop 1. Gün	16,6±4,96 (7-26)	17,76±5,89 (7-30)	0,411
Postop 1. Gün	17,03±5,61 (7-29)	17,56±5,87 (7-28)	0,720
Postop 2. Gün	17,63±5,1 (8-29)	17,76±5,82 (9-28)	0,925
Postop 3. Ay tMOBİD	13,46±3,6 (8-19)	12,16±3,19 (7-20)	0,145
Postop 3. Ay QoR15	125,16±3,6 (85-148)	125,1±13,12 (102-148)	0,985

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum

Grup A'da 2 (%6,7) olguda, grup K'de 2 (%6,7) olguda deliryum tanısı konmuştur. Gruplar arasında deliryum görülme yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1). (Tablo 9.)

Grup A'da 22 (%73,33) hastada, grup K'de 28 hastada hipertansiyon tanısı mevcuttu. Grup A'da 8(%26,67), grup K'de 7 (%23,33) hastada diabetes mellitus tanısı mevcuttu. Grup A'da 5 (%16,67), grup K'de 5 (%16,67) hastada koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu. Grup A'da 2 (%6,67), grup K'de 3 (%10) hastada hipotiroidi tanısı mevcuttu. Grup A'da 2 (%6,67), grup K'de 3 (%10) hastada KOAH tanısı mevcuttu. Grup A'da 4 (%13,33), grup K'de 0 (%0) hastada romatolojik hastalık tanısı mevcuttu. Grup A'da 4 (%13,33), grup K'de 1 (%3,33) hastada hiperlipidemi tanısı mevcuttu. Grup A'da 1 (%3,33), grup K'de 0 (%0) hastada kronik böbrek hastalığı mevcuttu. (Tablo 9.)

Tablo 9. Sistemik hastalıklara göre hasta dağılımı

	GRUP A n:30		GRUP K n:30		P
	N	%	N	%	
Deliryum	2	6,67	2	6,67	1,00
Hipertansiyon	22	73,33	28	93,33	0,038*
Diabetes Mellitus	8	26,67	7	23,33	0,766
Koroner Arter Hastalığı	5	16,67	5	16,67	1,00
Hipotiroidi	2	6,67	3	10	1,00
KOAH	2	6,67	3	10	1,00
Romatolojik Hastalık	4	13,33	0	0	-
Hiperlipidemi	4	13,33	1	3,33	0,353
Kronik Böbrek Hastalığı	1	3,33	0	0	-

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, *p<0,05

Gruplar ekstübasyon süresi incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,755$). İndüksiyon propofol gereksinimi açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,179$). Toplam tüketilen propofol miktarı incelendiğinde Grup K’de Grup A’ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,028$). Toplam tüketilen remifentanil miktarı incelendiğinde Grup K’de grup A’ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**$p<0,001$**). İntraoperatif sıvı tüketimi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,421$). İntraoperatif kanama miktarı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,11$). İntraoperatif inotrop ihtiyacı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,273$). İntraoperatif atropin ihtiyacı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,052$). İntraoperatif antihipertansif ihtiyacı incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,161$). İntraoperatif kan ürünü ihtiyacı grup A’da 0 (%0), Grup K’de 1 (%3,33) hastada görülmüştür. (Tablo 10.)

Tablo 10. İntraoperatif takip sırasında kaydedilen parametreler

	Grup A n:30 (ort±ss) (min-maks)	Grup K n:30 (ort±ss) (min-maks)	p
Ekstübasyon Süresi (dk)	8,13±3,97 (2-16)	9,13±6,27 (1-30)	0,755
Propofol indüksiyon dozu(mg)	99,5±34,09 (40-160)	110,66±30,5 (50-150)	0,179
Toplam Tüketilen Propofol (mg)	752,4±367,5 (120-1750)	1013,9±519,5 (120-2588)	0,028*
Toplam Tüketilen Remifentanil (mcg)	357,8±413,2 (4-2000)	852,9±621,29 (10-2500)	<0,001*
İntraoperatif Total Sıvı Miktarı(ml)	1948,33±659,21 (1000-3500)	2171,66±981,6 1 (1000-6000)	0,421
Kanama (ml)	350±235,25 (100-1000)	453,33-299,98 (50-1500)	0,11
İnotrop ihtiyacı (var/%)	10 (%33,3)	6 (%20)	0,273
Atropin ihtiyacı (var/%)	0(%0)	4(%13,33)	0,052
Antihipertansif İhtiyacı (var/%)	3(%10)	7(%23,33)	0,161
Kan ürünü gereksinimi (var/%)	0 (%0)	1(%3,33)	1,00

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum, * $p<0,05$

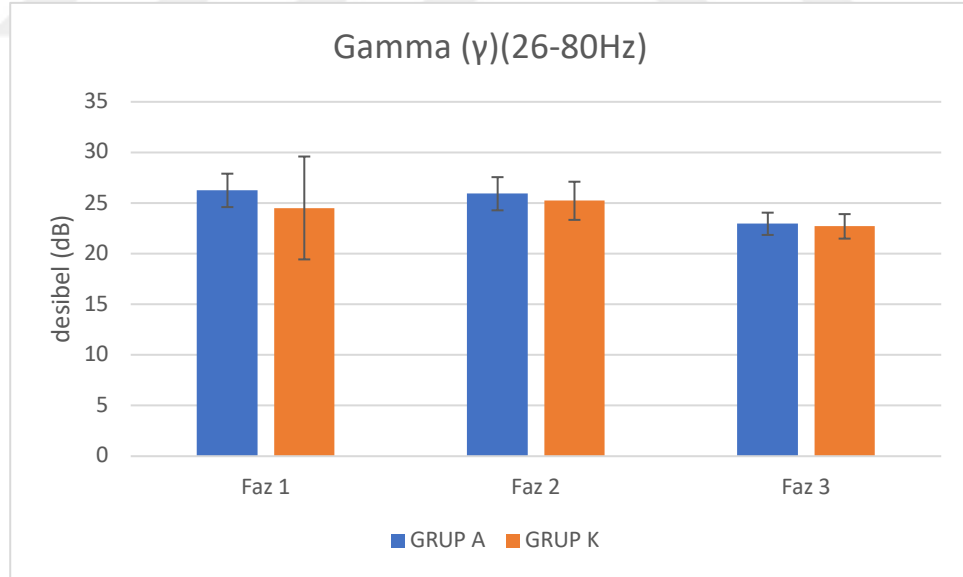
Gamma frekansı gücü açısından gruplar karşılaştırıldığında faz1, faz2 ve faz3'te gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Gama frekansı gücü açısından grup içi karşılaştırmada grup A'da faz1 ile faz2 arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=1,00$). Gama frekansı açısından grup içi karşılaştırmada grup A'da faz1'e göre faz3'te ($p<0,001$) ve faz2'ye göre faz3'te ($p<0,001$) gama frekansında istatistiksel anlamlı düşüş görülmüştür. Grup K grup içi karşılaştırılmasında faz2'ye göre faz3'te ($p<0,001$) gama frekansında istatistiksel anlamlı düşüş görülmüştür. (Tablo11.-Grafik 1.)

Tablo 11. Gamma frekansı gücü

	Grup A n:30 (ort±ss)	Grup K n:30 (ort±ss)	p
Faz1 Gamma (dB)	26,25±1,64	24,51±5,08	0,8
Faz2 Gamma (dB)	25,92±1,63	25,22±1,88	0,131
Faz3 Gamma (dB)	22,95±1,09	22,7±1,21	0,399

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma

Grafik 1.Gamma frekansı güç spektrumu değişimi



Faz1: Epidural kateter yerleştirilmesi öncesi 5dk

Faz2: Epidural ilaç uygulama ile genel anestezi induksiyonu arası 30 dk

Faz3: İntraoperatif kayıt zamanı

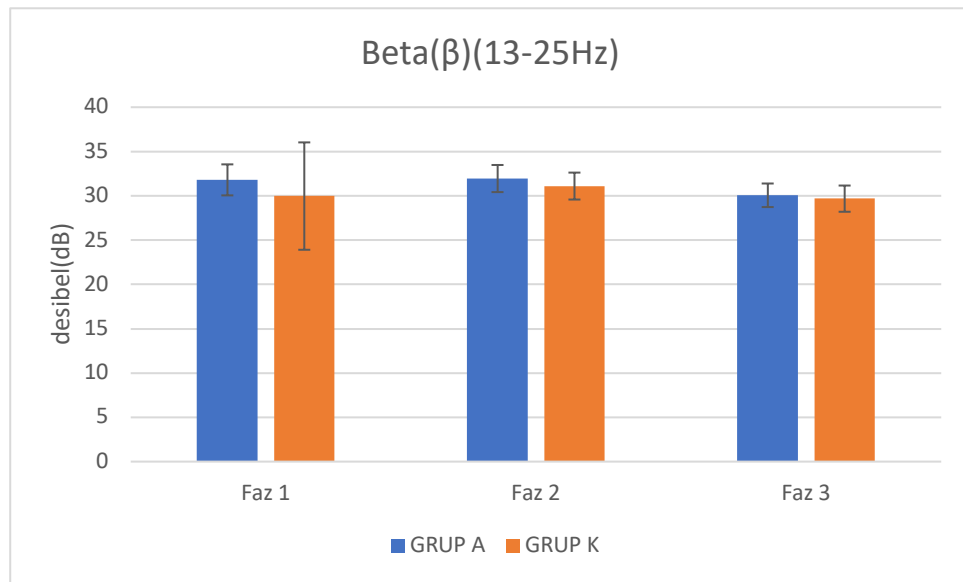
Beta frekansı açısından gruplar karşılaştırıldığında faz1(p=1,116) ve faz3'te (p=0,298) istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Faz2'de ise grup K'de beta frekansı grup A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,036). Beta frekansı açısından grup içi karşılaştırıldığında grup A ve grup K'de faz2 ile faz3 arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür (p<0,001). (Tablo 12.- Grafik 2.)

Tablo 12. Beta frekansı gücü

	Grup A n:30 (ort±ss)	Grup K n:30 (ort±ss)	p
Faz1 Beta(dB))	31,81±1,75	29,97±6,06	0,166
Faz2 Beta(dB))	31,95±1,53	31,1±1,52	0,036*
Faz3 Beta(dB))	30,06±1,33	29,68±1,48	0,298

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma, *p<0,05

Grafik 2. Beta frekansı güç spektrumu değişimi



Faz1: Epidural kateter yerleştirilmesi öncesi 5dk kayıt

Faz2: Epidural yoldan solüsyon uygulama ile indüksiyon arası 30 dk EEG kaydı

Faz3: İntraoperatif kayıt

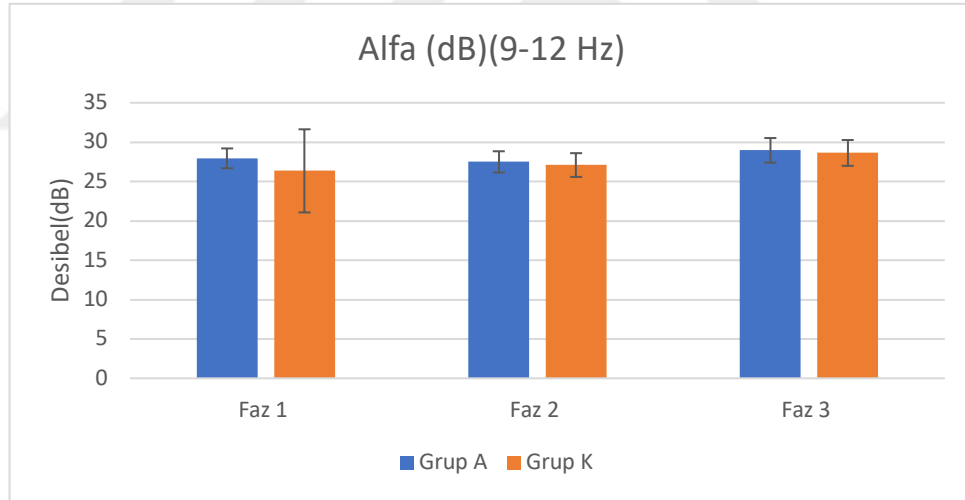
Alfa frekansı açısından gruplar karşılaştırıldığında faz1, faz2 ve faz3 de istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Değerler grup içi karşılaştırıldığında grup A'da faz2 ile faz3 arasında ($p<0,001$), grup K'de ise faz1 ile faz3 arasında ($p=0,014$) ve faz2 ile faz3 arasında ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı fark görülmüştür. (Tablo 13.-Grafik 3.)

Tablo 13. Alfa frekansı gücü

	Grup A n:30 (ort±ss)	Grup K n:30 (ort±ss)	p
Faz1 Alfa(dB)	27,94±1,26	26,35±5,28	0,110
Faz2 Alfa(dB)	27,49±1,35	27,09±1,51	0,280
Faz3 Alfa(dB)	28,96±1,56	28,63±1,64	0,431

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma

Grafik 3. Alfa frekansı güç spektrumu değişimi



Faz1: Epidural kateter yerleştirilmesi öncesi 5dk kayıt

Faz2: Epidural yoldan solüsyon uygulama ile indüksiyon arası 30 dk EEG kaydı

Faz3: İntraoperatif kayıt

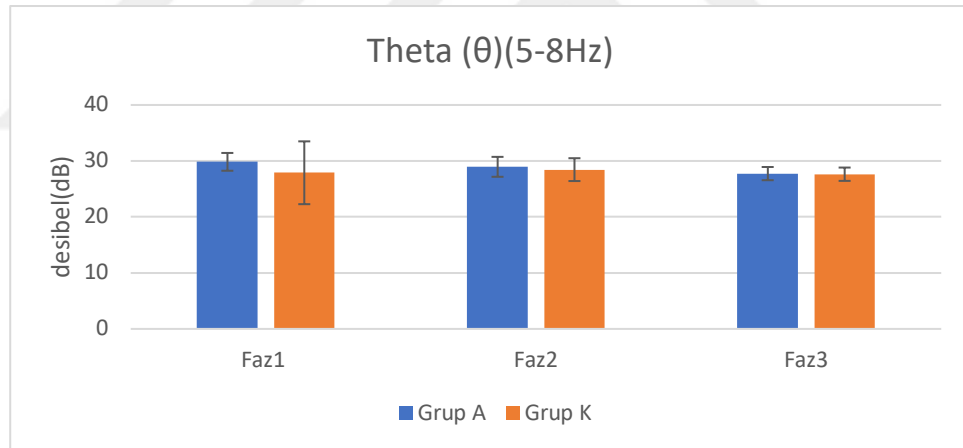
Theta frekansı açısından gruplar karşılaştırıldığında faz1, faz2 ve faz3'te istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Değerler grup içi karşılaştırıldığında grup A ve grup K'de faz2 ile faz3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (grup A $p=0,001$, grup K $p=0,016$). (Tablo 14.-Grafik 4.)

Tablo 14. Theta frekansı gücü

	Grup A n:30 (ort±ss)	Grup K n:30 (ort±ss)	p
Faz1 Theta (dB)	29,84±1,59	27,89±5,61	0,071
Faz2 Theta (dB)	28,95±1,78	28,45±2,04	0,320
Faz3 Theta (dB)	27,74±1,18	27,63±1,19	0,483

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma

Grafik 4. Theta frekansı güç spektrumu değişimi



Faz1: Epidural kateter yerleştirilmesi öncesi 5dk kayıt

Faz2: Epidural yoldan solüsyon uygulama ile indüksiyon arası 30 dk EEG kaydı

Faz3: İntraoperatif kayıt

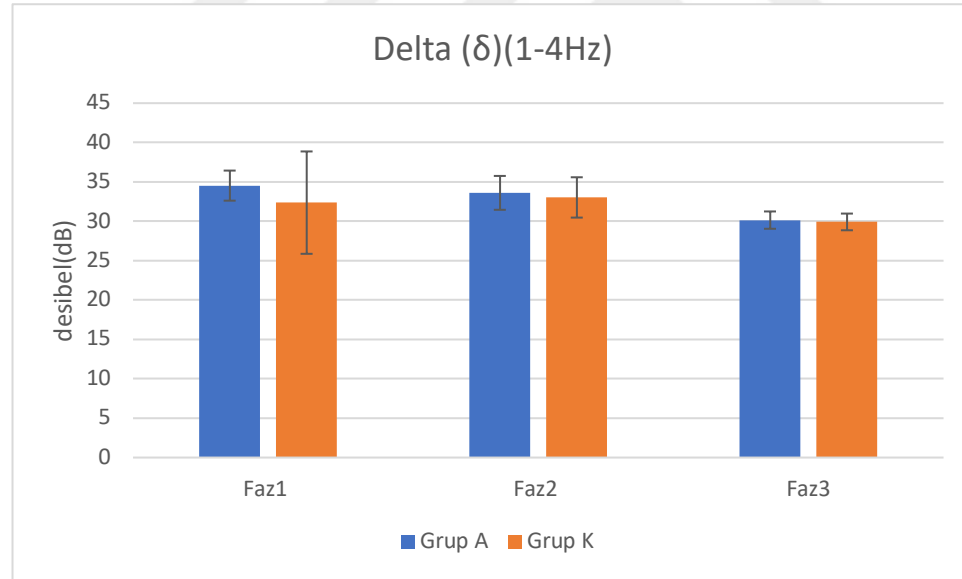
Delta frekansı açısından gruplar karşılaştırıldığında faz1, faz2 ve faz3'te istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Değerler grup içi karşılaştırıldığında Grup A ve Grup K'de; faz1 ile faz3 (grup A $p<0,001$; grup K $p=0,031$) ve faz2 ile faz3 (grup A $p<0,001$; grup K $p<0,001$) arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür. (Tablo 15.-Grafik 5.)

Tablo 15. Delta frekansı gücü

	Grup A n:30 (ort±ss)	Grup K n:30 (ort±ss)	p
Faz1 Delta(dB)	34,53±1,91	32,37±6,5	0,86
Faz2 Delta(dB)	33,61±2,15	33,03±2,56	0,348
Faz3 Delta(dB)	30,15±1,1	29,92±1,06	0,421

Grup A: analjezi grubu, Grup K: kontrol grubu, ort:ortalama, ss:standart sapma

Grafik 5. Delta frekansı güç spektrumu değişimi



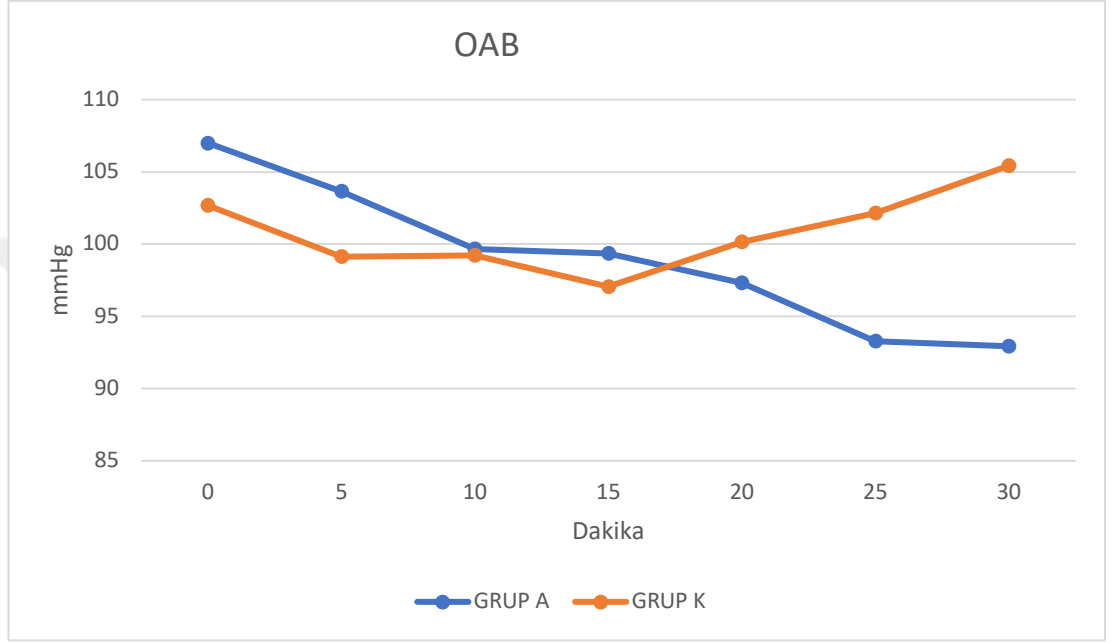
Faz1: Epidural kateter yerleştirilmesi öncesi 5dk kayıt

Faz2: Epidural yoldan solüsyon uygulama ile indüksiyon arası 30 dk EEG kaydı

Faz3: İntraoperatif kayıt

Gruplardaki olguların epidural uygulama sonrası OAB değerleri karşılaştırıldığında epidural ilaç uygulaması sonrası 25. ve 30. dk değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı fark görülmüştür (25. dk $p=0,021$, 30. dk $p=0,003$) (Grafik6.)

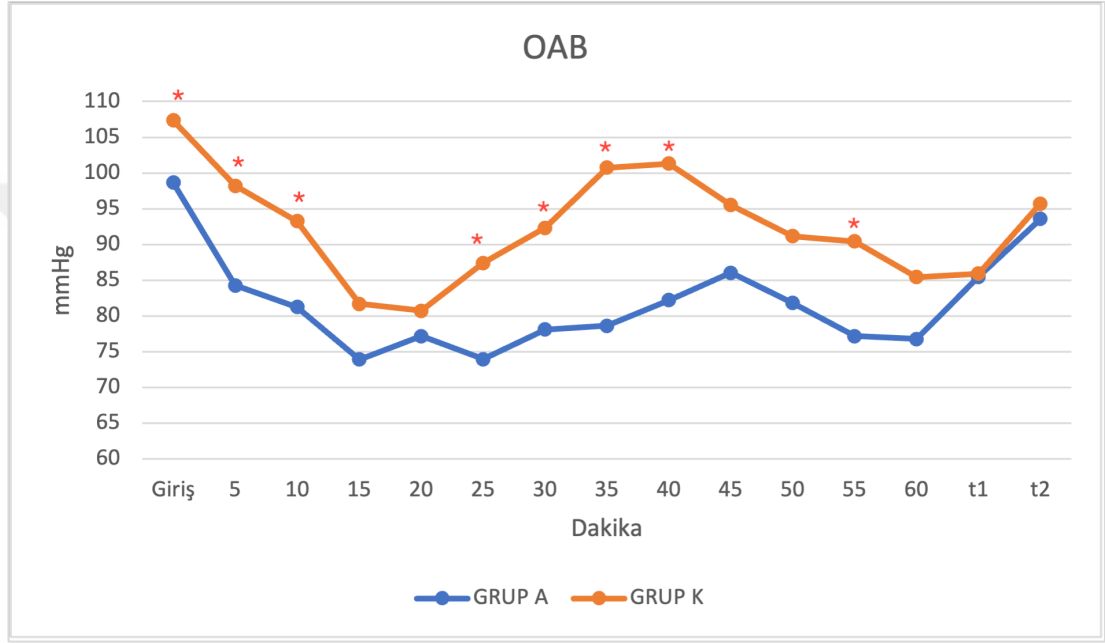
Grafik 6.Faz 2 Ortalama Arter Basıncı (OAB) değişimi



OAB:ortalama arter basıncı

Belirlenen zaman diliminde ölçülen intraoperatif OAB değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında giriş (p=0,46), 5. dk. (p=0,015), 10. dk. (p=0,019), 25. dk. (p=0,015), 30. dk. (p=0,008), 35. dk. (p<0,001), 40. dk. (p>0,001), 55. dk. (p=0,001), 60. dk. (p=0,026) ölçüm zamanlarında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür. (Grafik7.)

Grafik 7. Intraoperatif ortalama arter basıncı(OAB) değişimi

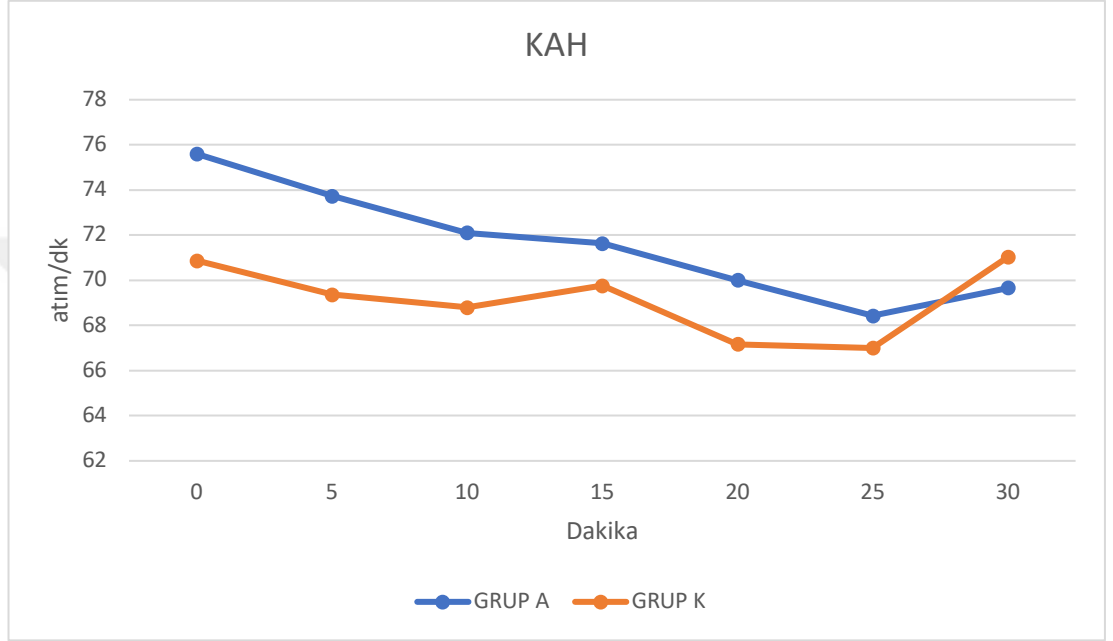


OAB: ortalama arter basıncı

Giriş: İndüksiyon öncesi son değer, t1: ekstübasyondan 5 dk. öncesi, t2: postoperatif 5. dk.

Epidural ilaç uygulaması sonrası KAH değerleri karşılaştırıldığında KAH zamana bağlı istatistiksel anlamlı değişiklik göstermiştir ($p<0,001$). İncelenen zaman noktalarında kalp atım hızı değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Grafik 8.)

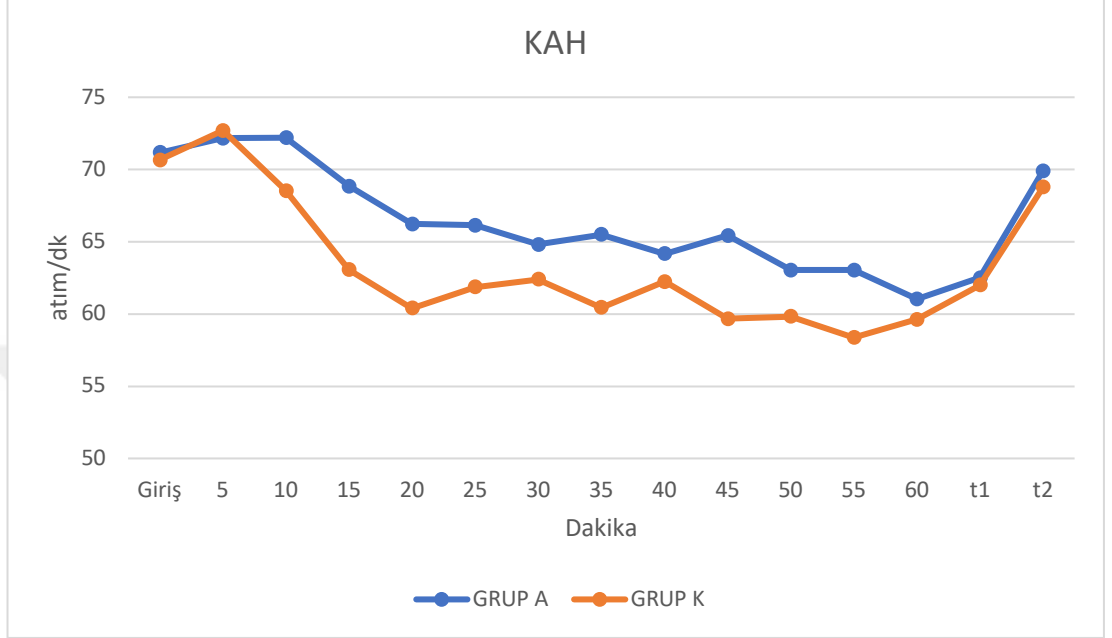
Grafik 8.Faz 2 kalp atım hızı (KAH) değişimi



KAH: Kalp atım hızı

Belirlenen zaman diliminde ölçülen intraoperatif KAH değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. (Grafik 9.)

Grafik 9. intraoperatif kalp atım hızı(KAH) değişimi

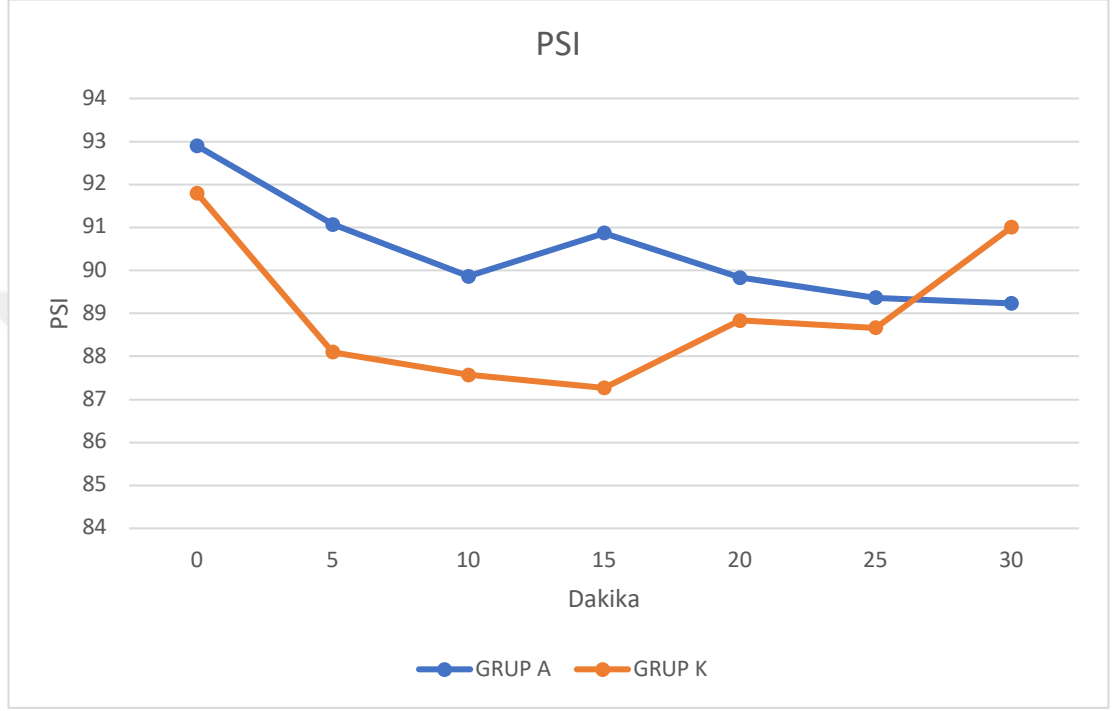


KAH: Kalp atım hızı, giriş: induksiyon öncesi ölçülen son değer,

t1: Ekstübasyondan 5 dk öncesi, t2: postoperatif 5. dk

Epidural ilaç uygulaması sonrası PSI değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). PSI değerleri zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$) (Grafik 10.)

Grafik 10.Faz 2 Patient Safety Index değişimi

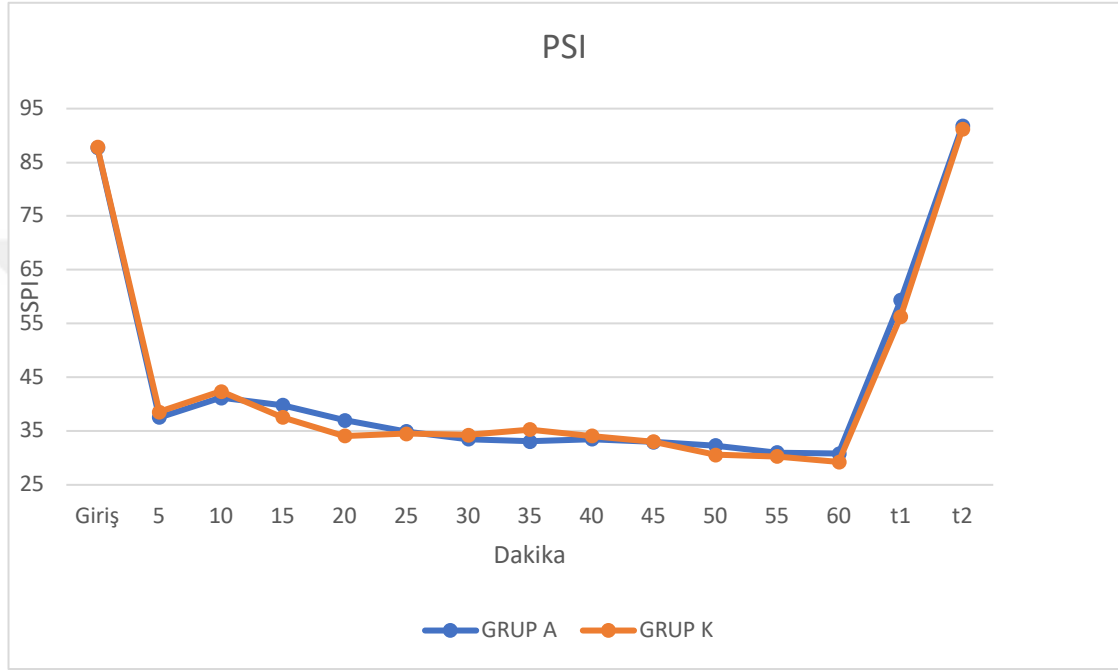


PSI:patient safety indeks, giriş: induksiyon öncesi ölçülen son değer,

t1: Ekstübasyondan 5 dk öncesi, t2: postoperatif 5. dk

İntraoperatif PSI değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Grup A PSI değerleri Grup K'ye göre daha stabil seyretmiştir. Grup A'da PSI değerinde görülen dalgalanmalar daha az izlenmiştir. (Grafik 11.)

Grafik 11. İntraoperatif Patient Safety Index değişimi



PSI:patient safety index

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; kalça ve diz artroplasti cerrahisi uygulanan 60 yaş ve üzeri hastalarda genel anesteziye kombine edilen epidural analjezinin BSR ve BS süreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmamızda epidural analjezi ile kombine edilen genel anestezi uygulamasının azalan anestezi ajan tüketimiyle BS üzerine etkisi incelendiğinde iki grup arasında BSR ve BS süresi açısından fark görülmedi. Ayrıca POD görülme sıklığı, MMSE skorları ve MOBİD ölçeği benzer sonuçlar gösterdi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, kilo, boy, vücut kitle endeksi, komorbidite, operasyon tipi, operasyon süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu çalışmamızda epidural analjezi uygulamanın BS ve BSR üzerindeki etkisi ilk defa incelenmiştir. Her iki grupta da EEG temelli anestezi uygulandığından epidural analjezinin BS ve BSR üzerindeki etkisi anlamlı farka ulaşmamıştır.

Spinal ve epidural anestezi uygulamasının sedatif etki oluşturduğu bilinmektedir. Premedikasyon olmadan spinal yapılmış hastalarda sedasyon düzeyinin duyuşal blokla korele olduğu gösterilmiştir [159, 160]. Epidural yoldan lidokain, bupivakain ve ropivakain vb. lokal anesteziüklerin uygulandığı kombine epidural genel anestezi alan hastalarda intravenöz ve inhalasyon anesteziüklerine gereksinimin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir [161-164].

Epidural lokal anesteziük uygulamasının genel anesteziük gereksinimini nasıl azalttığı bilinmemekle birlikte retiküler aktive edici sistemin spinal afferent liflerdeki iletinin medulla spinalis seviyesindeki engeli nedeni ile azalmış stimülasyonu (deafferentasyon), lokal anesteziüklerin sistemik emiliminin genel anesteziük etkileri ve lokal anesteziüklerin subanesteziük dozlarının spinal kord motor fonksiyonda oluşturduğu depresan etki muhtemel nedenleri arasında sayılmaktadır. [11] Hodgson ve Liu lidokainin benzer plazma konsantrasyonlarını elde edecek şekilde bir gruba iv salin ve epidural lidokain, diğer gruba iv lidokain uygulamışlar ve epidural lidokain uygulanan grupta iv lidokain uygulanan gruba göre %34 daha az anesteziük ajan tüketimi olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu sonucun nedeni olarak epidural lokal anesteziükün beyin omurilik sıvısı içinde yayılımı ve duyuşal iletimin üst merkezlere

iletimindeki azalma ile açıklamışlardır.[159] Deafferantasyon nöroaksiyal blok ile periferik stimulusları engellemesi ve sonucunda oluşan sempatik blok ile bilinç düzeyini etkiler ve aynı hipnoz seviyesini ulaşmak için gereken ajan miktarını azaltır [12, 165, 166]. Bizim çalışmamızda da benzer anestezi derinliğinde takip edilen hastalarda idame anestezi ajan olarak tüketilen toplam propofol miktarı epidural analjezi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Hodgson ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterdiği gibi bizim çalışmamızda da deafferantasyonun muhtemel neden olduğunu düşünmekteyiz.

BS hipotermide, komada, erken infantil epileptik ensefalopatide (Ohtahara sendromu) ve bu çalışmanın da konusu olan genel anestezi altında görülebilir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada intraoperatif BS; fizyolojik olmayan, postoperatif komplikasyonlara neden olabilen, anesteziye verilen anormal bir cevap olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda yaşın, kan basıncı düşüşüne bağlı serebral perfüzyondaki azalmanın, artmış anestezi konsantrasyonunun ve artmış serebral duyarlılığın BS oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. [1, 145, 167]

EEG’de görülen BS süresi POD görülen hastalarda yüksek tespit edilmiş ve BS’nin delirium üzerine etkisi araştırma konusu haline gelmiştir. Kırığa bağlı kalça cerrahisi gibi yüksek riskli cerrahilerde %65’lere kadar yüksek bir insidanda görüldüğü bildirilen POD; mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilendirilmiştir.[168] Yaş, majör cerrahi, ameliyat süresi, hipertermi, hipotermi, benzodiazepin kullanımı, nörolojik hastalık, alkol kullanımı deliryum insidansını arttırmaktadır. Yakın hemodinamik takip, postoperatif ağrı kontrolü, İntraoperatif anestezi derinlik monitorizasyonu kullanımının postoperatif delirium açısından koruyucu olduğu belirtilmektedir.

Biz çalışmamızda daha sık deliryum görülen ortopedik cerrahi ve geriatric yaş grubunu çalışma grubuna dahil ederek BS ‘un deliryum üzerindeki etkisini daha net göstermek istedik. Anestezi ve cerrahi uygulamadan bağımsız mevcut diğer deliryum predispozan faktörlerini asgari düzeyde tutmayı hedefledik.

Deliryum görülme oranını arttıran POD’un multifaktöriyel etiyolojisini araştırmaya duyulan ilgi intraoperatif BS ile POD arasındaki olası bağlantıya ilgiyi arttırmıştır. BS ile POD arasındaki ilişki ilk olarak birkaç gözlemsel çalışmada incelenmiştir. Soehle ve ark. [3] yaptıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında

kardiyak cerrahi uygulanan 81 hastada BSR ve supresyon sürelerini postoperatif deliryum prediktörü olarak ROC analizi ile incelediler ve eğri altında kalan alanı sırasıyla 0,73 ve 0,68 olarak tespit ettiler. Pedemonte ve ark. [169] deksmedetomidinin neden olduğu uyku ile YBÜ nörolojik işlev bozukluklarını en aza indirme denemesinin bir alt çalışmasının bir parçası olarak 159 hastada yaptıkları retrospektif gözlemsel çalışmada EEG'nin zaman ve spektral görsel incelemesi ile belirlenen BS'nin postoperatif deliryum için prediktif olduğunu tespit ettiler. Fritz ve ark. [4] nörolojik cerrahi dışı 727 hastada yaptıkları gözlemsel çalışmada BS 'un POD ile ilişkisini göstermişlerdir (1.22 BS /1 dk; 99% CI, 1.06–1.40; P = .0002). Ek olarak BS süresindeki artışın postoperatif deliryum ile ilişkili olmadığı fakat toplam sürenin 4,4 dakikayı aşması ile postoperatif deliryum insidansında önemli bir artış olduğu göz önünde bulundurularak BS için eşik değeri olabileceği öne sürülmüş, ancak bu konsept diğer gözlemsel çalışmalarla desteklenmemiştir. [170] Hesse ve ark. [171] 626 hastada yaptıkları gözlemsel çalışmada postanestezi derlenme ünitesi postoperatif deliryum ile BS arasında benzer bir ilişki tespit etmişlerdir. Yine aynı şekilde Andresen ve arkadaşları mekanik ventilasyon sırasında sedasyon alan post koma hastalarda BS ile deliryum arasında ilişki tespit etmişlerdir (OR = 4.16; 95% CI, 1.27–13.62; P = .02). [172]

Tek merkezli prospektif çift kör randomize kontrollü planlanan geriyatrik sendromları hafifletmek için anestezinin elektroensefalografi rehberi (ENGAGES) çalışmasında 60 yaşından büyük genel anestezi altında majör cerrahi geçiren 1232 hasta işlenmiş EEG anestezi protokolü ve rutin anestezi monitörizasyon protokolü uygulanan hastalar olarak iki grupta incelendi.[8] Bu çalışmanın primer amacı postoperatif 1-5. günlerde postoperatif deliryumun incelenmesiydi. İşlenmiş EEG ile anestezi takibi yapan klinisyenler BIS değerinin <40 ve BS olmamasını amaçladılar. Daha önceki yapılan çalışmalardan farklı olarak iki grup arasında postoperatif deliryum açısından fark bulamadılar (26.0% vs. 23.0%; 95% CI, P = .22). Bu çalışmada iki grupta da hastalar anlamlı düzeyde derin anesteziye maruz kaldı (BIS<40 süresi:32 ve 60dk; %95CI, 19.0-38.0; P<.001) ve iki grupta da BS (7 ve 13 dk; fark=6 dakika; %95 CI, 2,2-9,9; P<.001) görüldü. Aslında deliryum görülen hastalarda, olmayanlara göre BS ve BIS<40 anlamlı düzeyde daha sık gözlenmiştir. Fakat bu ENGAGES çalışmasının konusu değildir. Bu gözlemler sonucunda ENGAGES çalışmasının BS önlenmesinin postoperatif deliryum yönünden koruyucu olup

olmadığı sorusuna cevap vermediği söylenebilir. Yine de azalan anestezi konsantrasyonunun BS'un süresi kısalmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir.

Tek merkezli çift kör keşif amaçlı yapılan anestezi derinlik ve postoperatif deliryum-2 (ADAPT-2) çalışmasında işlenmiş EEG kullanımının BS ve postoperatif deliryum üzerine etkisi incelendi [173]. Bu çalışmada 65 yaşından büyük 204 hasta işlenmiş EEG ile takip edilen ve standart yöntemler ile takip edilen olarak iki gruba randomize edildi. İşlenmiş EEG ile takip edilen grupta klinisyenler SEDline Beyin Fonksiyon Monitörü (Masimo) ile PSI değerini 35 üzerinde tutmayı amaçladılar. Standart tedavi grubunda ise klinisyenler işlenmiş EEG'ye kör tedavi uyguladılar. Ameliyat süresine göre düzeltilmiş BS süreleri işlenmiş EEG ile takip edilen grupta standart gruba göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (ortalama BSR=%1,4 ve %2,5; fark: -%0,8; %95 CI, -2,1 -0,000009; P=.02). Postoperatif deliryum açısından iki grup arasında fark bulunamadı fakat ADAPT-2 çalışmasının çalışmaya alınan olgu sayısı göz önüne alındığında bu farkı gösterebilecek bir gücünün olmadığı görülmektedir. Ancak ADAPT- 2 çalışması bize BS'yi azaltabilecek yöntemlerin mümkün olduğunu göstermektedir.

Hastanın fiziksel durumu, hipotermi, hipotansiyon, serebral perfüzyon bozukluğu ve anestezi derinliğinin BS görülme ihtimalini arttırdığı bilinmektedir. [169] Çalışmamıza dahil edilen hastaların fiziksel durumları benzer olması, hipotermiye, hipotansiyona ve derin anesteziye iki grupta da izin verilmemiş olması BSR ve BS süresinin benzer olmasının muhtemel nedeni olarak düşünüldü. Bizim çalışmamızda benzer çalışmalara göre deliryum insidansımız düşük bulunmuş ve her iki grup arasında deliryum görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmamıştır (N=60, 4(%6,66)). İntraoperatif anestezi derinlik monitörizasyonunun, ağrı kontrolünün, hipotansiyondan kaçınma ve yakın takibin deliryum insidansını azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda tüm hastalara intraoperatif anestezi monitörizasyonu, postoperatif analjezi amacıyla epidural ilaç uygulaması ve intraoperatif ısı monitörizasyonu yapıldı. İşlenmiş EEG ile yapılan çalışmaların birçoğu rutin takibe kıyasla postoperatif deliryum insidansında azalma göstermesine rağmen bu çalışmalarda intraoperatif BS'den kaçınma ve BS kaydı değerlendirilmesi yapılmamıştır. [2, 174] Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak grup K'de körleme izlem yerine EEG temelli anestezi yönetimini tercih etmemiz BS, BSR ve POD insidansında azalmaya neden olmuş olabilir. Deliryum insidansını arttıran yaş ve

cerrahi dışı predispozan faktörler dışlama kriteri olarak kabul edildi. Deliryum insidansımızın düşüklüğünü uyguladığımız bu koruyucu yöntemlerin bir sonucu olarak değerlendiriyoruz. Deliryum görülme farkının daha açık bir şekilde ortaya konabilmesi için daha fazla katılımcı içeren çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Kombine epidural genel anestezi uygulamalarında lokal anesteziklerin genel anestezi ihtiyacını azalttığı birçok kez çalışılmış fakat bu gereksinim azalmasının BS üzerine etkisi çalışılmamıştır. Biz de çalışmamızda kombine epidural-genel anestezinin anestezik ilaç tüketimi azalmasının sonucu BS azaltmayı amaçladık. Çalışmamızda epidural analjezi uygulanan grupta anestezik ilaç tüketimi azalmış olmasına rağmen BSR ve BS süresi açısından iki grup arasında anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bilgisayar modelleri, BS, tükenmiş hücre içi ATP ve hücre dışı kalsiyum depolarından kaynaklandığını ve baskılanmış nöronal metabolizma ile ilişkili olduğunu göstermektedir [144]. Derin anestezi altında görülen BS'un azalmış anestezik ilaç miktarına rağmen iki grupta benzer oranda görülmesi epidural analjezi uygulamasının merkezi sinir sistemi depresyonu yaparak genel anesteziye katkı sağladığı hipotezini destekler nitelikte olması yönüyle değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Epidural lokal anestezik uygulaması hipotansiyona neden olabilir [10]. Epidural lokal anesteziklerin duyuşal ve motor blokajına eşlik eden sempatik zincir blokajı sempatolitik etki oluşturur ve bu durum hipotansiyona neden olur. Üç çalışmanın sonuçlarının derlenmesi ile 9000 hastadan elde edilen verilere göre kullanılan lokal anestezik konsantrasyonuna ve hipotansiyon kriterlerine göre değişmekle birlikte hipotansiyon insidansı %0,7-3 olarak bulunmuştur. Epidural analjezinin hemodinamik etkileri bizim çalışmamızda da görülmüştür. Epidural ilaç uygulanan grupta ortalama arter basınç değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Olguların intraoperatif takiplerinde epidural analjezi grubunda ortalama arter basıncındaki dalgalanmalar daha az görülmüş, stabil hemodinamik takibe imkân tanımıştır.

Epidural anesteziye lokal anesteziyle birlikte uygulanan opioidlerin anestezik ihtiyaca etkisi tartışmalıdır. Epidural yoldan tek başına veya lokal anesteziklerle uygulanan opioidlerin anestezik ihtiyacını azalttığını belirten çalışmalar [175, 176] olmasına rağmen değiştirmedini destekleyen çalışmalar da [177] bulunmaktadır.

Farklı seviye epidural uygulamaları, cerrahi tipi ve ilaç seçimleri bu sonuca neden olmuş olabilir. Bir çok çalışmada lokal anestezi ile opioidlerle kombine kullanımı alt ve üst abdominal cerrahilerde [178-181], ortopedik cerrahilerde [182] ve torasik cerrahiler [183] sonrası ajanların tek kullanımına göre daha efektif ağrı kesici etkileri olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda daha efektif analjezi ve genel anestezi ihtiyacını azaltmayı hedeflediğimiz için opioid ve lokal anestezi kombine uygulamasını tercih ettik.

5.1. LİMİTASYONLARIMIZ

Çalışmamızda nosisepsiyon monitörizasyonu kullanılmadı. İntraoperatif analjezik ihtiyacı hastanın vital bulgularına göre karar verildi. Anestezi ilaçlarının farklı EEG aktivitesi olduğu bilinmektedir. [184] Geleneksel olarak kullanılan vital bulgulara karşı nosisepsiyon skorlarının kullanımının istatistiksel olarak anlamlı 'faydaları' olduğunu bildiren birçok çalışmaya rağmen, bugüne kadar hiçbiri bu farklılıkların gerçek klinik açıdan anlamlı olduğunu kanıtlayamaması nedeniyle çalışmamızın geçerli olduğunu düşünmekteyiz.[185]

Epidural analjezi dermatomal seviye tespiti yapılmadı. Epidural analjezi dozunun kişileştirilmemiş olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Literatürde farklı BS tespit metotları bulunmaktadır. Çalışmamızda EEG'de $\geq 0,5$ sn süren < 10 mcV elektriksel aktivite supresyon olarak tanımlandı. Literatürde < 5 ve < 15 mcV kullanan çalışmalarda mevcuttur. [6, 186] Bu hesaplama farklılığı farklı sonuçların ortaya çıkmasına yol açabilir.

Çalışmamız tek merkezde kısıtlı bir hasta grubu ile tasarlandı. Sonuçlarımız diğer hastane ve ülkelerin sonuçlarını yansıtmıyor olabilir.

Çalışmamız da iki farklı cerrahi prosedür uygulanan hasta grubu çalışılmıştır. Uygulanan cerrahi prosedürün POD üzerinde belirleyici olduğu bilinmektedir. Farklı tip cerrahi bir limitasyon olsa bile çalışmaya katılan hastaların cerrahi tipi ve süresi arasında anlamlı farklılık bulunmaması nedeni ile çalışma sonuçlarımızın geçerli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Genel anesteziye epidural analjezi eklenmesi ile daha az anestezi ajan tüketimi, daha stabil bir hemodinamik yönetim ve anestezi derinliği elde edilmiştir. Buna rağmen her iki grupta EEG temelli anestezi yönetimi tercih ettiğimizden BS, BSR ve POD oranları kontrol grubu da dahil literatüre göre oldukça düşük saptanmıştır. İki grup arasında BS, BSR, POD açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu haliyle bile EEG temelli anestezinin BS, BSR ve POD insidansını azalmadaki etkisi yadsınamaz. Epidural analjezinin BS üzerindeki etkinliğini inceleyen daha geniş serili çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Bruhn, J., Röpcke, H., Rehberg, B., Bouillon, T. ve Hoeft, A. (2000). Electroencephalogram Approximate Entropy Correctly Classifies the Occurrence of Burst Suppression Pattern as Increasing Anesthetic Drug Effect. *Anesthesiology*, 93(4), 981-985.
2. Radtke, F., Franck, M., Lendner, J., Krüger, S., Wernecke, K. ve Spies, C. (2013). Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*, 110(suppl_1), i98-i105.
3. Soehle, M., Dittmann, A., Ellerkmann, R. K., Baumgarten, G., Putensen, C. ve Guenther, U. (2015). Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*, 15, 61.
4. Fritz, B. A., Kalarickal, P. L., Maybrier, H. R., Muench, M. R., Dearth, D., Chen, Y., ve ark. (2016). Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg*, 122(1), 234-242.
5. Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R. D., Audisio, R., Borozdina, A., ve ark. (2017). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 34(4), 192-214.
6. Rampil, I. J. (1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 89(4), 980-1002.
7. Bruhn, J., Bouillon, T. W. ve Shafer, S. L. (2000). Bispectral Index (BIS) and Burst Suppression: Revealing a Part of the BIS Algorithm. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 16(8), 593-596.
8. Wildes, T. S., Mickle, A. M., Abdallah, A. B., Maybrier, H. R., Oberhaus, J., Budelier, T. P., ve ark. (2019). Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *Jama*, 321(5), 473-483.
9. Whitlock, E. L., Torres, B. A., Lin, N., Helsten, D. L., Nadelson, M. R., Mashour, G. A., ve ark. (2014). Postoperative Delirium in a Substudy of Cardiothoracic Surgical Patients in the BAG-RECALL Clinical Trial. *Anesthesia & Analgesia*, 118(4), 809-817.
10. Ishiyama, T., Kashimoto, S., Oguchi, T., Yamaguchi, T., Okuyama, K. ve Kumazawa, T. (2005). Epidural Ropivacaine Anesthesia Decreases the Bispectral Index During the Awake Phase and Sevoflurane General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 100(3), 728-732.
11. Sentürk, M., Güçyetmez, B., Ozkan-Seyhan, T., Karadeniz, M., Dinçer, S., Akpir, D., ve ark. (2008). Comparison of the effects of thoracic and lumbar epidural anaesthesia on induction and maintenance doses of propofol during total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth*, 101(2), 255-260.
12. Hodgson, Peter S. ve Liu, Spencer S. (2001). Epidural Lidocaine Decreases Sevoflurane Requirement for Adequate Depth of Anesthesia as Measured by the Bispectral Index® Monitor. *Anesthesiology*, 94(5), 799-803.
13. Brown, E. N., Lydic, R. ve Schiff, N. D. (2010). General Anesthesia, Sleep, and Coma. *New England Journal of Medicine*, 363(27), 2638-2650.

14. Davis, M. H., Coleman, M. R., Absalom, A. R., Rodd, J. M., Johnsrude, I. S., Matta, B. F., ve ark. (2007). Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(41), 16032-16037.
15. Coté, C. J., Goudsouzian, N. G., Liu, L. M., Dedrick, D. F. ve Rosow, C. E. (1981). The dose response of intravenous thiopental for the induction of general anesthesia in unpremedicated children. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 55(6), 703-705.
16. Prys-Roberts, C. (1987). Anaesthesia: a practical or impractical construct? *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 59(11), 1341-1345.
17. Palanca, B. A., Mashour, G. A. ve Avidan, M. S. (2009). Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Current Opinion in Anesthesiology*, 22(5), 553-559.
18. Feshchenko, V. A., Veselis, R. A. ve Reinsel, R. A. (2004). Propofol-induced alpha rhythm. *Neuropsychobiology*, 50(3), 257-266.
19. Tinker, J. H., Sharbrough, F. W. ve Michenfelder, J. D. (1977). Anterior shift of the dominant EEG rhythm during anesthesia in the Java monkey: correlation with anesthetic potency. *Anesthesiology*, 46(4), 252-259.
20. Clark, D. L. ve Rosner, B. S. (1973). Neurophysiologic effects of general anesthetics: I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 38(6), 564-582.
21. MORGAN, M. (1983). Total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*, 38(S1), 1-9.
22. Al-Rifai, Z. ve Mulvey, D. (2016). Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*, 16(3), 92-97.
23. Cook, T. M., Andrade, J., Bogod, D. G., Hitchman, J. M., Jonker, W. R., Lucas, N., ve ark. (2014). The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: patient experiences, human factors, sedation, consent and medicolegal issues. *Anaesthesia*, 69(10), 1102-1116.
24. Nimmo, A. F., Absalom, A. R., Bagshaw, O., Biswas, A., Cook, T. M., Costello, A., ve ark. (2019). Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*, 74(2), 211-224.
25. **Kayhan, Z.** (2019). *Klinik anestezi*. Logos.
26. San-juan, D., Chiappa, K. H. ve Cole, A. J. (2010). Propofol and the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 121(7), 998-1006.
27. Steiner, L. A., Johnston, A. J., Chatfield, D. A., Czosnyka, M., Coleman, M. R., Coles, J. P., ve ark. (2003). The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth Analg*, 97(2), 572-576.
28. Bleeker, C., Vree, T., Lagerwerf, A. ve Willems-van Bree, E. (2008). Recovery and long-term renal excretion of propofol, its glucuronide, and two di-isopropylquinol glucuronides after propofol infusion during surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 101(2), 207-212.
29. Takizawa, D., Hiraoka, H., Goto, F., Yamamoto, K. ve Horiuchi, R. (2005). Human Kidneys Play an Important Role in the Elimination of Propofol. *Anesthesiology*, 102(2), 327-330.
30. Kuipers, Jette A., Boer, F., Olieman, W., Burm, Anton G. L. ve Bovill, James G. (1999). First-pass Lung Uptake and Pulmonary Clearance of Propofol : Assessment with a Recirculatory Indocyanine Green Pharmacokinetic Model. *Anesthesiology*, 91(6), 1780-1780.
31. Kazama, T., Ikeda, K., Morita, K., Kikura, M., Doi, M., Ikeda, T., ve ark. (1999). Comparison of the Effect-site keOs of Propofol for Blood Pressure and EEG Bispectral Index in Elderly and Younger Patients. *Anesthesiology*, 90(6), 1517-1527.

32. Gropper, M. A. ve Miller, R. D. 2020 Miller's anesthesia. Philadelphia, PA: Elsevier Philadelphia, PA.
33. Franks, N. P. (2008). General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(5), 370-386.
34. Xie, G., Deschamps, A., Backman, S. B., Fiset, P., Chartrand, D., Dagher, A., ve ark. (2011). Critical involvement of the thalamus and precuneus during restoration of consciousness with physostigmine in humans during propofol anaesthesia: a positron emission tomography study. *British Journal of Anaesthesia*, 106(4), 548-557.
35. Pain, L., Gobaille, S., Schleef, C., Aunis, D. ve Oberling, P. (2002). In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg*, 95(4), 915-919, table of contents.
36. Cechetto, D. F., Diab, T., Gibson, C. J. ve Gelb, A. W. (2001). The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*, 92(4), 934-942.
37. **Dahan, A., Nieuwenhuijs, D. J. F. ve Olofsen, E.** (2003). Influence of Propofol on the Control of Breathing. İçinde J. Vuyk, S. Schraag, (Ed.), *Advances in Modelling and Clinical Application of Intravenous Anaesthesia* ss. 81-92). Boston, MA: Springer US.
38. Nieuwenhuijs, Diederik J. F., Olofsen, E., Romberg, Raymonda R., Sarton, E., Ward, D., Engbers, F., ve ark. (2003). Response Surface Modeling of Remifentanil-Propofol Interaction on Cardiorespiratory Control and Bispectral Index. *Anesthesiology*, 98(2), 312-322.
39. Larsen, R., Rathgeber, J., Bagdahn, A., Lange, H. ve Rieke, H. (1988). Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. *Anaesthesia*, 43(s1), 25-31.
40. de Wit, F., van Vliet, A. L., de Wilde, R. B., Jansen, J. R., Vuyk, J., Aarts, L. P., ve ark. (2016). The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances† †This Article is accompanied by Editorial Aew149. *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 784-789.
41. Denborough, Michael A. ve Warner, David S. (2008). Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology*, 108(1), 156-157.
42. Gan, T. J., Glass, P. S. A., Howell, S. T., Canada, A. T., Grant, A. P. ve Ginsberg, B. (1997). Determination of Plasma Concentrations of Propofol Associated with 50% Reduction in Postoperative Nausea *Anesthesiology*, 87(4), 779-784.
43. Kazama, T., Morita, K., Ikeda, T., Kurita, T. ve Sato, S. (2003). Comparison of Predicted Induction Dose with Predetermined Physiologic Characteristics of Patients and With Pharmacokinetic Models Incorporating those Characteristics as Covariates. *Anesthesiology*, 98(2), 299-305.
44. Short, T. G., Plummer, J. L. ve Chui, P. T. (1992). HYPNOTIC AND ANAESTHETIC INTERACTIONS BETWEEN MIDAZOLAM, PROPOFOL AND ALFENTANIL. *British Journal of Anaesthesia*, 69(2), 162-167.
45. Rigby-Jones, A. E. ve Sneyd, J. R. (2011). Propofol and children - what we know and what we do not know. *Pediatric Anesthesia*, 21(3), 247-254.
46. Lichtenbelt, B.-J., Mertens, M. ve Vuyk, J. (2004). Strategies to Optimise Propofol-Opioid Anaesthesia. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(9), 577-593.
47. Glass, Peter S., Bloom, M., Kears, L., Rosow, C., Sebel, P. ve Manberg, P. (1997). Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers *Anesthesiology*, 86(4), 836-847.
48. Jalota, L., Kalira, V., George, E., Shi, Y. Y., Hornuss, C., Radke, O., ve ark. (2011). Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 342, d1110.

49. Marik, E. P. (2004). Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. *Current Pharmaceutical Design*, 10(29), 3639-3649.
50. Li, W. K., Chen, X. J. C., Altshuler, D., Islam, S., Spiegler, P., Emerson, L., ve ark. (2022). The incidence of propofol infusion syndrome in critically-ill patients. *J Crit Care*, 71, 154098.
51. Otterspoor, L. C., Kalkman, C. J. ve Cremer, O. L. (2008). Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 21(5), 544-551.
52. Rosow, C. E. (1999). An overview of remifentanyl. *Anesth Analg*, 89(4 Suppl), 1.
53. Glass, P. S. A., Gan, T. J. ve Howell, S. (1999). A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg*, 89(4 Suppl), 7.
54. Reves, J. G. (1999). Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanyl. *Anesth Analg*, 89(4 Suppl), 4.
55. Kapila, A., Glass, P. S. A., Jacobs, J. R., Muir, K. T., Hermann, D. J., Shiraishi, M., ve ark. (1995). Measured Context-sensitive Half-times of Remifentanyl and Alfentanyl. *Anesthesiology*, 83(5), 968-975.
56. Egan, T. D. (2000). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*, 13(4), 449-455.
57. Glass, P. S. A., Gan, T. J. ve Howell, S. (1999). A Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia*, 89(4S).
58. Bürkle, H., Dunbar, S. ve Van Aken, H. (1996). Remifentanyl: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg*, 83(3), 646-651.
59. Egan, T. D., Lemmens, H. J., Fiset, P., Hermann, D. J., Muir, K. T., Stanski, D. R., ve ark. (1993). The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79(5), 881-892.
60. Komatsu, R., Turan, A. M., Orhan-Sungur, M., McGuire, J., Radke, O. C. ve Apfel, C. C. (2007). Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, 62(12), 1266-1280.
61. Horn, E.-P., Schroeder, F., Wilhelm, S., Sessler, Daniel I., Standl, T., Busche, Katja v. d., ve ark. (1999). Postoperative Pain Facilitates Nonthermoregulatory Tremor *Anesthesiology*, 91(4), 979-979.
62. Rosow, Carl E., Philbin, Daniel M., Keegan, Christine R. ve Moss, J. (1984). Hemodynamics and Histamine Release during Induction with Sufentanyl or Fentanyl. *Anesthesiology*, 60(5), 489-490.
63. FINCH, J. S. ve DeKORNFELD, T. J. (1967). Clinical Investigation of the Analgesic Potency and Respiratory Depressant Activity of Fentanyl, a New Narcotic Analgesic. *The Journal of Clinical Pharmacology and The Journal of New Drugs*, 7(1), 46-51.
64. Hill, Anne B., Nahrwold, Michael L., de Rosayro, A. M., Knight, Paul R., Jones, Ronald M. ve Bolles, Roy E. (1981). Prevention of Rigidity during Fentanyl–Oxygen Induction of Anesthesia. *Anesthesiology*, 55(4), 452-454.
65. **Schwartz, R. B. ve McCollum, D.** (2019). *Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine and Acute Care*. Elsevier. 111-126 s.
66. Franco, A. ve Diz, J. C. (2000). The history of the epidural block. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 11(5), 274-276.
67. **Butterworth, J., Mackey, D. C. ve Wasnick, J.** (2013). *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th edition*. McGraw-Hill Education.
68. Igarashi, T., Hirabayashi, Y., Shimizu, R., Saitoh, K., Fukuda, H. ve Mitsuhata, H. (1997). The lumbar extradural structure changes with increasing age. *Br J Anaesth*, 78(2), 149-152.

69. Visser, W. A., Lee, R. A. ve Gielen, M. J. M. (2008). Factors Affecting the Distribution of Neural Blockade by Local Anesthetics in Epidural Anesthesia and a Comparison of Lumbar Versus Thoracic Epidural Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 107(2).
70. Defalque, Ray J. (1962). Compared Effects of Spinal and Extradural Anesthesia Upon the Blood Pressure. *Anesthesiology*, 23(5), 627-630.
71. Liu, S. S. ve McDonald, S. B. (2001). Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 94(5), 888-906.
72. **Tüzüner, F.** (2010). *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. Nobel Tıp Kitapevleri. 1978 s.
73. Kavitha, D. R., Year editör^editörler. Evaluation of Effect of Epidural Anaesthesia on Pulmonary Functions in Patients Undergoing Upper Abdominal Surgery under General Anaesthesia 2017 Published.
74. Manikian, B., Cantineau, J. P., Bertrand, M., Kieffer, E., Sartene, R. ve Viars, P. (1988). Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*, 68(3), 379-386.
75. Corneli, H. M. (1992). Accidental hypothermia. *J Pediatr*, 120(5), 671-679.
76. Ozaki, M., Kurz, A., Sessler, Daniel I., Lenhardt, R., Schroeder, M., Moayeri, A., ve ark. (1994). Thermoregulatory Thresholds during Epidural and Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*, 81(2), 282-288.
77. Hynson, J. M., Sessler, D. I., Glosten, B. ve McGuire, J. (1991). Thermal balance and tremor patterns during epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 74(4), 680-690.
78. Just, B., Trévien, V., Delva, E. ve Lienhart, A. (1993). Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming. *Anesthesiology*, 79(2), 214-218.
79. Chung, F., Seyone, C., Dyck, B., Chung, A., Ong, D., Taylor, A., ve ark. (1990). Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth Analg*, 71(3), 217-224.
80. Berggren, D., Gustafson, Y., Eriksson, B., Bucht, G., Hansson, L. I., Reiz, S., ve ark. (1987). Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg*, 66(6), 497-504.
81. Punjasawadwong, Y., Chau-in, W., Laopaiboon, M., Punjasawadwong, S. ve Pin-on, P. (2018). Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
82. Rimbäck, G., Cassuto, J. ve Tollesson, P. O. (1990). Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*, 70(4), 414-419.
83. Johansson, K., Ahn, H., Lindhagen, J. ve Tryselius, U. (1988). Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow. *Br J Surg*, 75(1), 73-76.
84. Udassin, R., Eimerl, D., Schiffman, J. ve Haskel, Y. (1994). Epidural Anesthesia Accelerates the Recovery of Postischemic Bowel Motility in the Rat. *Anesthesiology*, 80(4), 832-836.
85. Aitkenhead, A. R., Wishart, H. Y. ve Brown, D. A. (1978). High spinal nerve block for large bowel anastomosis. A retrospective study. *Br J Anaesth*, 50(2), 177-183.
86. Frantzides, C. T., Cowles, V., Salaymeh, B., Tekin, E. ve Condon, R. E. (1992). Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period. *Am J Surg*, 163(1), 144-148; discussion 148-149.
87. **McDonald, J. S., Chen, B.-J. ve Kwan, W.-F.** (2013). Chapter 24. Obstetric Analgesia & Anesthesia. İçinde A.H. DeCherney, L. Nathan, N. Laufer, A.S. Roman, (Ed.), *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology*, 11e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies.
88. Albright, G. A. (1979). Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 51(4), 285-287.

89. Van Zundert, A., Vaes, L., Soetens, M., De Vel, M., Van der Aa, P., Van der Donck, A., ve ark. (1987). Every dose given in epidural analgesia for vaginal delivery can be a test dose. *Anesthesiology*, 67(3), 436-440.
90. Buddeberg, B. S., Bandschapp, O. ve Girard, T. (2019). Post-dural puncture headache. *Minerva Anesthesiol*, 85(5), 543-553.
91. Kwak, K. H. (2017). Postdural puncture headache. *Korean J Anesthesiol*, 70(2), 136-143.
92. Tanaka, K., Watanabe, R., Harada, T. ve Dan, K. (1993). Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: incidence of complications related to technique. *Reg Anesth*, 18(1), 34-38.
93. Choi, P. T., Galinski, S. E., Takeuchi, L., Lucas, S., Tamayo, C. ve Jadad, A. R. (2003). PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth*, 50(5), 460-469.
94. Aya, A. G., Mangin, R., Robert, C., Ferrer, J. M. ve Eledjam, J. J. (1999). Increased risk of unintentional dural puncture in night-time obstetric epidural anesthesia. *Can J Anaesth*, 46(7), 665-669.
95. Rasmussen, B. S., Blom, L., Hansen, P. ve Mikkelsen, S. S. (1989). Postspinal headache in young and elderly patients. Two randomised, double-blind studies that compare 20- and 25-gauge needles. *Anaesthesia*, 44(7), 571-573.
96. Vilming, S. T., Schrader, H. ve Monstad, I. (1989). The significance of age, sex, and cerebrospinal fluid pressure in post-lumbar-puncture headache. *Cephalalgia*, 9(2), 99-106.
97. Bezov, D., Ashina, S. ve Lipton, R. (2010). Post-dural puncture headache: Part II--prevention, management, and prognosis. *Headache*, 50(9), 1482-1498.
98. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211.
99. Turnbull, D. K. ve Shepherd, D. B. (2003). Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth*, 91(5), 718-729.
100. Hewson, D. W., Bedford, N. M. ve Hardman, J. G. (2018). Spinal cord injury arising in anaesthesia practice. *Anaesthesia*, 73(S1), 43-50.
101. Kindler, C., Seeberger, M. ve Staender, S. (1998). Epidural abscess complicating epidural anesthesia and analgesia: An analysis of the literature. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 42(6), 614-620.
102. Reihnsaus, E., Waldbaur, H. ve Seeling, W. (2000). Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurgical review*, 23, 175-204.
103. Rhodes, A., Evans, L., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M. ve Ferrer, R. (2012). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Crit Care Med*.
104. Sambhukumar, P. V., Mohamed, R. ve Shankar, A. (2023). Intrapartum Subarachnoid Migration of Epidural Catheter Inserted for Labour Analgesia: A Case Report. *Cureus*, 15(3), e36979.
105. **Jankovic, D.** (2006). *Rejyonel Sinir Blokları ve İnfiltrasyon Tedavisi*. 3 ed: logos yayıncılık. 433 s.
106. **Erdine, S.** (1993). *Sinir Blokları*. istanbul: emre matbaacılık.
107. El-Boghdadly, K., Pawa, A. ve Chin, K. J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*, 11, 35-44.
108. Fukuda, K., Nakajima, T., Viswanathan, P. C. ve Balser, J. R. (2005). Compound-specific Na⁺ channel pore conformational changes induced by local anaesthetics. *The Journal of physiology*, 564(1), 21-31.

109. Tetzlaff, J. E. (2000). THE PHARMACOLOGY OF LOCAL ANESTHETICS. *Anesthesiology Clinics of North America*, 18(2), 217-233.
110. Becker, D. E. ve Reed, K. L. (2006). Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*, 53(3), 98-108; quiz 109-110.
111. Columb, M. ve MacLennan, K. (2007). Local anaesthetic agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 8, 159-162.
112. Rosenberg, P. H., Veering, B. T. ve Urmev, W. F. (2004). Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*, 29(6), 564-575; discussion 524.
113. Tucker, G. T. (1986). Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth*, 58(7), 717-731.
114. Zink, W. ve Graf, B. M. (2008). The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Current Opinion in Anesthesiology*, 21(5), 645-650.
115. Cox, B., Durieux, M. E. ve Marcus, M. A. (2003). Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 17(1), 111-136.
116. Chamberlain, B. K., Volpe, P. ve Fleischer, S. (1984). Inhibition of calcium-induced calcium release from purified cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles. *Journal of Biological Chemistry*, 259(12), 7547-7553.
117. El-Boghdadly, K. ve Chin, K. J. (2016). Local anesthetic systemic toxicity: continuing professional development. *Canadian Journal of Anesthesia*, 63(3), 330.
118. Gitman, M. ve Barrington, M. J. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Regional anesthesia & pain medicine*, 43(2), 124-130.
119. Di Gregorio, G., Neal, J. M., Rosenquist, R. W. ve Weinberg, G. L. (2010). Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 35(2), 181-187-181-187.
120. Neal, J. M., Barrington, M. J., Fettiplace, M. R., Gitman, M., Memtsoudis, S. G., Mörwald, E. E., ve ark. (2018). The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 43(2), 113-123.
121. Barrington, M. J. ve Kluger, R. (2013). Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Regional anesthesia & pain medicine*, 38(4), 289-299.
122. Cohen, Sheila E., Yeh, Julie Y., Riley, Edward T. ve Vogel, Tracey M. (2000). Walking with Labor Epidural Analgesia: The Impact of Bupivacaine Concentration and a Lidocaine–Epinephrine Test Dose. *Anesthesiology*, 92(2), 387-387.
123. Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*, 377(15), 1456-1466.
124. Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 354(11), 1157-1165.
125. Pisani, M. A., McNicoll, L. ve Inouye, S. K. (2003). Cognitive impairment in the intensive care unit. *Clin Chest Med*, 24(4), 727-737.
126. Witlox, J., Eurelings, L. S., de Jonghe, J. F., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P. ve Van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*, 304(4), 443-451.
127. Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L. ve Inouye, S. K. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Archives of internal medicine*, 168(1), 27-32.

128. **American Psychiatric Association, D. ve Association, A. P.** (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. American psychiatric association Washington, DC.
129. Maldonado, J. R. (2008). Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Critical care clinics*, 24(4), 789-856.
130. Hshieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R. ve Inouye, S. K. (2008). Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(7), 764-772.
131. Arthur., M. S. J. B. C. S. M. E. **Postoperative Delirium.** (2023). StatPearls Publishing; 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534831/>
132. Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegal, A. P. ve Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*, 113(12), 941-948.
133. Wei, L. A., Fearing, M. A., Sternberg, E. J. ve Inouye, S. K. (2008). The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 823-830.
134. Wu, Y. C., Tseng, P. T., Tu, Y. K., Hsu, C. Y., Liang, C. S., Yeh, T. C., ve ark. (2019). Association of Delirium Response and Safety of Pharmacological Interventions for the Management and Prevention of Delirium: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 526-535.
135. Brown, E. N., Pavone, K. J. ve Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1246-1258.
136. Kaisti, K. K., Metsähonkala, L., Teräs, M., Oikonen, V., Aalto, S., Jääskeläinen, S., ve ark. (2002). Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 96(6), 1358-1370.
137. Rani, D. D. ve Harsoor, S. (2012). Depth of general anaesthesia monitors. *Indian J Anaesth*, 56(5), 437-441.
138. Voss, L. ve Sleigh, J. (2007). Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 21(3), 313-325.
139. Derbyshire, A. J., Rempel, B., Forbes, A. ve Lambert, E. F. (1936). THE EFFECTS OF ANESTHETICS ON ACTION POTENTIALS IN THE CEREBRAL CORTEX OF THE CAT. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 116(3), 577-596.
140. Akrawi, W. P., Drummond, J. C., Kalkman, C. J. ve Patel, P. M. (1996). A comparison of the electrophysiologic characteristics of EEG burst-suppression as produced by isoflurane, thiopental, etomidate, and propofol. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 8(1), 40-46.
141. Steriade, M., Amzica, F. ve Contreras, D. (1994). Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 90(1), 1-16.
142. Woodcock, T. E., Murkin, J. M., Farrar, J. K., Tweed, W. A., Guiraudon, G. M. ve McKenzie, F. N. (1987). Pharmacologic EEG suppression during cardiopulmonary bypass: cerebral hemodynamic and metabolic effects of thiopental or isoflurane during hypothermia and normothermia. *Anesthesiology*, 67(2), 218-224.
143. Bruhn, J., Myles, P. S., Sneyd, R. ve Struys, M. M. R. F. (2006). Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British Journal of Anaesthesia*, 97(1), 85-94.

144. Ching, S., Purdon, P. L., Vijayan, S., Kopell, N. J. ve Brown, E. N. (2012). A neurophysiological–metabolic model for burst suppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(8), 3095-3100.
145. Fritz, B. A., Maybrier, H. R. ve Avidan, M. S. (2018). Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia*, 121(1), 241-248.
146. Sloan, M. A. (2006). Prevention of ischemic neurologic injury with intraoperative monitoring of selected cardiovascular and cerebrovascular procedures: roles of electroencephalography, somatosensory evoked potentials, transcranial Doppler, and near-infrared spectroscopy. *Neurol Clin*, 24(4), 631-645.
147. Valdés, P., Valdés, M., Carballo, J., Alvarez, A., Díaz, G., Biscay, R., ve ark. (1992). QEEG in a public health system. *Brain topography*, 4, 259-266.
148. GIBBS, F. A., GIBBS, E. L. ve LENNOX, W. G. (1937). EFFECT ON THE ELECTRO-ENCEPHALOGRAM OF CERTAIN DRUGS WHICH INFLUENCE NERVOUS ACTIVITY. *Archives of Internal Medicine*, 60(1), 154-166.
149. Garrioch, M. A. ve Fitch, W. (1993). Anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth*, 71(4), 569-579.
150. Folstein, M. F., Folstein, S. E. ve McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
151. Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve Engin, F. (2002). [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg*, 13(4), 273-281.
152. Selekler, K., Cangoz, B. ve Uluç, S. (2010). Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Turk Geriatri Dergisi*, 13, 166-171.
153. Katz, M. J., Wang, C., Nester, C. O., Derby, C. A., Zimmerman, M. E., Lipton, R. B., ve ark. (2021). T-MoCA: A valid phone screen for cognitive impairment in diverse community samples. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 13(1), e12144.
154. Pendlebury, S. T., Welch, S. J., Cuthbertson, F. C., Mariz, J., Mehta, Z. ve Rothwell, P. M. (2013). Telephone assessment of cognition after transient ischemic attack and stroke: modified telephone interview of cognitive status and telephone Montreal Cognitive Assessment versus face-to-face Montreal Cognitive Assessment and neuropsychological battery. *Stroke*, 44(1), 227-229.
155. Myles, P. S., Weitkamp, B., Jones, K., Melick, J. ve Hensen, S. (2000). Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br J Anaesth*, 84(1), 11-15.
156. Stark, P. A., Myles, P. S. ve Burke, J. A. (2013). Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. *Anesthesiology*, 118(6), 1332-1340.
157. Kara, U., Şimşek, F., Kanburoğu, H., Özhan, M. O., Alakus, Ü., İnce, M. E., ve ark. (2021). Linguistic validation of a widely used recovery score: quality of recovery-15 (QoR-15). *Turkish Journal of Medical Sciences*, 52, 427-435.
158. Dustin Boone, M., Lin, H. M., Liu, X., Kim, J., Sano, M., Baxter, M. G., ve ark. (2022). Processed intraoperative burst suppression and postoperative cognitive dysfunction in a cohort of older noncardiac surgery patients. *J Clin Monit Comput*, 36(5), 1433-1440.
159. Pollock, J. E., Neal, J. M., Liu, S. S., Burkhead, D. ve Polissar, N. (2000). Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 93(3), 728-734.

160. Gentili, M., Huu, P. C., Enel, D., Hollande, J. ve Bonnet, F. (1998). Sedation depends on the level of sensory block induced by spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*, *81*(6), 970-971.
161. Lu, C. H., Borel, C. O., Wu, C. T., Yeh, C. C., Jao, S. W., Chao, P. C., ve ark. (2005). Combined general-epidural anesthesia decreases the desflurane requirement for equivalent A-line ARX index in colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, *49*(8), 1063-1067.
162. Agarwal, A., Pandey, R., Dhiraaj, S., Singh, P. K., Raza, M., Pandey, C. K., ve ark. (2004). The effect of epidural bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol (evaluated by bispectral index) and maintenance doses of fentanyl and vecuronium. *Anesth Analg*, *99*(6), 1684-1688.
163. Kanata, K., Sakura, S., Kushizaki, H., Nakatani, T. ve Saito, Y. (2006). Effects of epidural anesthesia with 0.2% and 1% ropivacaine on predicted propofol concentrations and bispectral index values at three clinical end points. *J Clin Anesth*, *18*(6), 409-414.
164. Li, Y., Zhu, S. ve Yan, M. (2008). Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg*, *106*(5), 1562-1565, table of contents.
165. Hodgson, P. S., Liu, S. S. ve Gras, T. W. (1999). Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *91*(6), 1687-1687.
166. Tverskoy, M., Shifrin, V., Finger, J., Fleyshman, G. ve Kissin, I. (1996). Effect of epidural bupivacaine block on midazolam hypnotic requirements. *Regional Anesthesia: The Journal of Neural Blockade in Obstetrics, Surgery, & Pain Control*, *21*(3), 209-213.
167. Sessler, Daniel I., Sigl, Jeffrey C., Kelley, Scott D., Chamoun, Nassib G., Manberg, Paul J., Saager, L., ve ark. (2012). Hospital Stay and Mortality Are Increased in Patients Having a "Triple Low" of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia. *Anesthesiology*, *116*(6), 1195-1203.
168. Rudolph, J. L. ve Marcantonio, E. R. (2011). Postoperative Delirium: Acute Change with Long-Term Implications. *Anesthesia & Analgesia*, *112*(5), 1202-1211.
169. Pedemonte, J. C., Plummer, G. S., Chamadia, S., Locascio, J. J., Hahm, E., Ethridge, B., ve ark. (2020). Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium. *Anesthesiology*, *133*(2), 280-292.
170. Ackland, G. L. ve Pryor, K. O. (2019). Electroencephalography-guided anaesthetic administration does not impact postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: an independent discussion of the ENGAGES trial. *British Journal of Anaesthesia*, *123*(2), 112-117.
171. Hesse, S., Kreuzer, M., Hight, D., Gaskell, A., Devari, P., Singh, D., ve ark. (2019). Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *British Journal of Anaesthesia*, *122*(5), 622-634.
172. Andresen, J. M., Girard, T. D., Pandharipande, P. P., Davidson, M. A., Ely, E. W. ve Watson, P. L. (2014). Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of post-coma delirium in mechanically ventilated ICU patients. *Critical care medicine*, *42*(10), 2244.
173. Tang, C. J., Jin, Z., Sands, L. P., Pleasants, D., Tabatabai, S., Hong, Y., ve ark. (2020). ADAPT-2: a randomized clinical trial to reduce intraoperative EEG suppression in

- older surgical patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 131(4), 1228-1236.
174. Chan, M. T., Cheng, B. C., Lee, T. M., Gin, T. ve Group, C. T. (2013). BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 25(1), 33-42.
 175. Schwieger, I. M., Klopfenstein, C. E. ve Forster, A. (1992). Epidural morphine reduces halothane MAC in humans. *Can J Anaesth*, 39(9), 911-914.
 176. Casati, L., Fernández-Galinski, S., Barrera, E., Pol, O. ve Puig, M. M. (2002). Isoflurane Requirements During Combined General/Epidural Anesthesia for Major Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 94(5), 1331-1337.
 177. Gurkan, Y., Ozdamar, D., Toker, K. ve Solak, M. (2006). Effect of preoperative epidural morphine administration on desflurane requirements during gynecologic surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 31(5), 428-432.
 178. Paech, M. J. ve Westmore, M. D. (1994). Postoperative epidural fentanyl infusion--is the addition of 0.1% bupivacaine of benefit? *Anaesth Intensive Care*, 22(1), 9-14.
 179. Lawson, S. M., Alexander, J. I., Black, A. M. ve Bambridge, A. D. (1994). Epidural diamorphine infusions with and without 0.167% bupivacaine for post-operative analgesia. *Eur J Anaesthesiol*, 11(5), 345-352.
 180. Dahl, J. B., Rosenberg, J., Hansen, B. L., Hjortsø, N.-C. ve Kehlet, H. (1992). Differential Analgesic Effects of Low-Dose Epidural Morphine and Morphine-Bupivacaine at Rest and During Mobilization After Major Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 74(3), 362-365.
 181. Crews, J. C., Hord, A. H., Denson, D. D. ve Schatzman, C. (1999). A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 89(6), 1504-1509.
 182. Kampe, S., Weigand, C., Kaufmann, J., Klimek, M., König, D. P. ve Lynch, J. (1999). Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg*, 89(2), 395-398.
 183. Mourisse, J., Hasenbos, M. A. W. M., Gielen, M. J. M., Moll, J. E. ve Cromheecke, G. J. E. (1992). Epidural bupivacaine, sufentanil or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 36(1), 70-74.
 184. Kortelainen, J., Koskinen, M., Mustola, S. ve Seppänen, T. (2009). Effects of Remifentanyl on the Spectrum and Quantitative Parameters of Electroencephalogram in Propofol Anesthesia. *Anesthesiology*, 111(3), 574-583.
 185. Ledowski, T. (2019). Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*, 123(2), e312-e321.
 186. Hirsch, L. J., Fong, M. W. K., Leitinger, M., LaRoche, S. M., Beniczky, S., Abend, N. S., ve ark. (2021). American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*, 38(1), 1-29.