

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPİK CERRAHİDE FARKLI
ENDTİDAL KARBONDİOKSİT DEĞERLERİNDE
TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE İNHALASYON
ANESTEZİSİNİN ULTRASONOGRAFİK OPTİK SİNİR
KILIF ÇAPI ÖLÇÜMÜ İLE KAFA İÇİ BASINÇ
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

HAZİRAN 2020

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPİK CERRAHİDE FARKLI
ENDTİDAL KARBONDİOKSİT DEĞERLERİNDE
TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ VE İNHALASYON
ANESTEZİSİNİN ULTRASONOGRAFİK OPTİK SİNİR
KILIF ÇAPI ÖLÇÜMÜ İLE KAFA İÇİ BASINÇ
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Abdullah DEMİRHAN

HAZİRAN 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve klinik tecrübesiyle desteğini esirgemeyen, mesleki ve hayat tecrübelerinden faydalandığım, tezimin belirlenmesi ve tamamlanması süresince emek, yardım, hoşgörü ve desteğini esirgemedi bana destek olan değerli anabilim dalı başkanımız ve tez hocam saygıdeğer Prof. Dr. Abdullah DEMİRHAN'a,

Eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman destek sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Murat BİLGİ'ye, Doç. Dr. Akcan AKKAYA'ya, Doç. Dr. İsa YILDIZ'a, Doç. Dr. İbrahim KARAGÖZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Hamit Yoldaş'a,

Zorlu uzmanlık öğrenciliği sürecinde destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm anestezi teknisyen, tekniker, hemşire, sağlık memuru, sekreter personele ve hastane çalışanlarına,

Tez vakalarımdayardımlarından dolayı hastanemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı hocalarına, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve servis hemşirelerine,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan annem Aynur ÇALIŞKAN, babam Cemal ÇALIŞKAN ve kardeşim Osman ÇALIŞKAN'a,

Zorlu ihtisas sürecinde tam destek ve ilgisini eksik etmeyip, olağanüstü sabır, anlayış ve hoşgörüyle her zaman yanımda olan nişanlım Koray CANTÜRK'e,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Duygu ÇALIŞKAN

BOLU-2020



TEŞEKKÜR.....	İV
1. GİRİŞ	16
2. LİTERATÜR VE KAVRAMSAL ÇERÇEVE.....	19
2.1. Laparoskopik Cerrahi	19
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Teknik.....	19
2.1.2. Laparoskopik Kolesistektomi	24
2.1.2.1. Laparoskopik Kolesistektomi Endikasyonları	25
2.1.2.2. Laparoskopik Kolesistektomi Kontrendikasyonları	25
2.1.2.3. Laparoskopik Kolesistektomi Komplikasyonları	26
2.1.3. Laparoskopinin Fizyolojisi	27
2.1.3.1. Solunum Sistemi	27
2.1.3.2. Dolaşım Sistemi	28
2.1.3.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon	28
2.1.3.4. Koagülasyon Sistemi	29
2.1.3.5. İntestinal Fonksiyon.....	29
2.2. Laparoskopik Cerrahide Anestezi	29
2.2.1. Hastanın Preoperatif Hazırlığı	29
2.2.2. Hasta Pozisyonu.....	30
2.2.3. Anestezik Teknik	30
2.2.3.1. Sevofluran.....	33

2.2.3.2.	Propofol	38
2.2.3.3.	Remifentanil.....	43
2.3.	Basınç	49
2.3.1.	İntraabdominal Basınç	49
2.3.2.	İntratorasik Basınç	50
2.3.3.	İntrakranial Basınç	51
2.4.	Kafa İçi Basınç Değerlendirmesi.....	53
2.4.1.	Oküler Sonografi.....	57
2.4.1.1.	Optik Sinir Anatomisi	57
2.4.1.2.	Optik Sinir Kılıf Çapı Ölçümü	58
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	62
3.1.	Araştırmanın Yöntemi.....	62
3.2.	Verilerin Değerlendirilmesi	64
4.	BULGULAR.....	65
4.1.	Araştırmanın Demografik Bilgilerinin Analizi	66
4.2.	KAH (Kalp Atım Hızı).....	69
4.2.1.	KAH Veri Dağılımının Normalliği	69
4.2.2.	KAH değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	69
4.2.3.	KAH (Kalp Atım Hızı) ile Gruplar Arası İlişki	70
4.2.4.	KAH Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları	71

4.3. SKB (Sistolik Kan Basıncı).....	73
4.3.1. SKB Veri Dağılımının Normallliği.....	73
4.3.2. SKB Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	73
4.3.3. SKB Değerleriyle ile Gruplar Arası İlişki.....	74
4.3.4. SKB Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları.....	75
4.4. DKB.....	76
4.4.1. DKB Veri Dağılımının Normallliği	76
4.4.2. DKB Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	76
4.4.3. DKB ile Gruplar Arası İlişki.....	77
4.4.4. DKB Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları	78
4.5. OKB.....	79
4.5.1. OKB Veri Dağılımının Normallliği	79
4.5.2. OKB Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	79
4.5.3. OKB ile Gruplar Arası İlişkisi	81
4.5.4. OKB Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları	81
4.6. etCO₂	83
4.6.1. etCO ₂ Veri Dağılımının Normallliği	83
4.6.2. etCO ₂ Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	83
4.6.3. etCO ₂ ile Gruplar Arası İlişki	84
4.6.4. etCO ₂ Değerlerinin Friedman Test Sonuçları	85

4.7.	SpO₂	86
4.7.1.	SpO ₂ Veri Dağılımının Normalliği	86
4.7.1.	SpO ₂ Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	86
4.7.2.	SpO ₂ ile Gruplar Arası İlişki	87
4.7.3.	SpO ₂ Değerlerinin Friedman Test Sonuçları.....	87
4.8.	ONSD	89
4.8.1.	ONSD Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği.....	89
4.8.2.	ONSD Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	89
4.8.3.	ONSD ile Gruplar Arası İlişki	90
4.8.4.	ONSD Değerlerinin Friedman Test Sonuçları	91
4.9.	P_{PEAK}	92
4.9.1.	P _{PEAK} Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği.....	92
4.9.2.	P _{PEAK} Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	92
4.9.3.	P _{PEAK} ile Gruplar Arası İlişki	93
4.9.4.	P _{PEAK} Değerlerinin Friedman Test Sonuçları	93
4.10.	P_{PLATO}	95
4.10.1.	P _{PLATO} Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği	95
4.10.2.	P _{PLATO} Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	95
4.10.3.	P _{PLATO} ile Gruplar Arası İlişki.....	96
4.10.4.	P _{PLATO} Değerlerinin Friedman Test Sonuçları	96

4.11. ISI	98
4.11.1. ISI Değerlerinin Veri Dağılımının Normallliği.....	98
4.11.2. ISI Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	98
4.11.3. ISI ile Gruplar Arası İlişki	99
4.11.4. ISI Değerlerinin Friedman Test Sonuçları	99
4.12. ONSD/ETD	101
4.12.1. ONSD/ETD Değerlerinin Veri Dağılımının Normallliği.....	101
4.12.2. ONSD/ETD Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	101
4.12.3. ONSD/ETD ile Gruplar Arası İlişki.....	102
4.12.4. ONSD/ETD Değerlerinin Friedman Test Sonuçları	103
4.13. GÖZ KÜRESİ TRANSVERS YARIÇAPI (ETD)	104
4.13.1. ETD Değerlerinin Veri Dağılımının Normallliği.....	104
4.13.2. ETD Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	104
4.13.3. ETD ile Gruplar Arası İlişki	105
4.13.4. ETD Değerlerinin Friedman ve RMANOVA Test Sonuçları.....	105
5. TARTIŞMA	107
6. SONUÇ.....	112
KAYNAKLAR	113

TABLolar VE ŐEKİLER LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastaların ASA Risklerine Göre Dağılımı	66
Tablo 4.2. Hastaların Cinsiyette Göre Dağılımı	66
Tablo 4.3. Hastaların Gruplara Göre Dağılımı	67
Tablo 4.4. Hastalar Ait Detaylı Demografik Veriler	68
Tablo 4.5. Her Grupta KAH Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	69
Şekil 4.1. KAH Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	70
Tablo 4.6. KAH Değerlerinin Anova Test Sonuçları	71
Tablo 4.7. Her Grupta SKB Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	73
Şekil 4.2. SKB Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	74
Tablo 4.8. SKB Değerlerinin Anova Test Sonuçları	75
Tablo 4.9. Her Grupta DKB Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	76
Şekil 4.3. DKB Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	77
Tablo 4.10. DKB Değerlerinin Anova Test Sonuçları.....	78
Tablo 4.11. Her Grupta OKB Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	79
Şekil 4.5. OKB Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	80
Tablo 4.12. OKB Değerlerinin Anova Test Sonuçları.....	81
Tablo 4.13. Her Grupta etCO ₂ Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	83
Şekil 4.6. etCO ₂ Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	84
Tablo 4.14. etCO ₂ İle Gruplar Arası İlişki Test Sonuçları.....	85

Tablo 4.15. Her Grupta SpO_2 Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları.....	86
Şekil 4.7. SpO_2 Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	87
Tablo 4.16. Her Grupta ONSD Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	89
Şekil 4.8. ONSD Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı.....	90
Tablo 4.17. Her Grupta P_{PEAK} Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	92
Şekil 4.9. P_{PEAK} Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı.....	93
Tablo 4.18. Her Grupta P_{PLATO} Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	95
Şekil 4.10. P_{PLATO} Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	96
Tablo 4.19. Her Grupta ISI Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	98
Şekil 4.11. ISI Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı.....	99
Tablo 4.20. Her Grupta ONSD/ETD Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	101
Şekil 4.12. ONSD/ETD Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	102
Tablo 4.21. Her Grupta ETD Değerlerinin Zamana Göre Ortalamaları	104
Şekil 4.13. ETD Değerlerinin Gruplara Ve Zamana Göre Dağılımı	105

ÖZET

Laparoskopik cerrahi açık cerrahi ile karşılaştırıldığında daha az invazivdir, daha az hemoraji riski mevcuttur ve hastalar daha erken taburculuk imkanına sahiptir. Biz bu çalışmada laparoskopik cerrahide farklı endtidal karbondioksit değerlerinde total intravenöz anestezi ve inhalasyon anestezisinin ultrasonografik optik sinir kılıf çapı ölçümü kafa içi basıncına etkisini araştırdık. Çalışmada KAH, SKB, DKB, OKB, etCO₂, SpO₂, ONSD, P_{PEAK}, P_{PLATO}, ISI, ONSD/ETD ve ETD değerleri 5 zaman diliminde kaydedilip daha sonra analiz edilmiştir. Çalışmamızda 4 grup oluşturulup arasındaki fark incelenmiştir. Propofol ve sevofluran anestezi yöntemleri ve farklı endtidal karbondioksit basınçlarının kafa içi basınç üzerine etkisi incelenmiştir.

Yapılan incelemelere göre SKB, DKB, OKB, SpO₂, P_{PEAK}, P_{PLATO} ve ETD değerlerinde 5 zaman diliminde dört grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. KAH değeri için yalnızca T₁ zaman diliminde anlamlı fark tespit edilmiştir. etCO₂, ISI ve ONSD/ETD değerlerinde T₀, T₁, T₂, T₃ ve T₄ için gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ONSD içinde T₀ ve T₁ için fark olmadığı ve T₂, T₃ ve T₄ zamanları için gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, laparoskopik kolesistektomilerde uygulanan pnömoperitonyumun optik sinir kılıf çapını artırdığını, pnömoperitonyum uygulanma süresinin optik sinir kılıf çapı artışı ile korele olduğunu, bu hastalarda anestezi yönetiminde volatil anestezikler yerine TIVA kullanılması ve etCO₂'in 30 mmHg dolayında tutulmasıyla optik sinir kılıf çapı artışının sınırlandırılabilirdiğini tespit ettik. Sağlıklı insanlarda bu basınç artışı büyük oranda önemsiz olmakla birlikte, intrakraniyal patolojisi olan veya artmış İKB, azalmış serebral perfüzyon riski taşıyan hastalarda laparoskopik cerrahilerde anestezi tekniği dikkatle seçilmeli ve etCO₂ seviyeleri gibi intrakranial etkileri olan değerler hassasiyetle takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, sevoflurane vs TIVA, optik sinir kılıf çapı

SUMMARY

Laparoscopic surgery is less invasive compared to open surgery, there is less risk of hemorrhage, and patients have the possibility of earlier discharge. In this study, we investigated the effect of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia on ultrasonographic optic nerve sheath diameter measurement in intracranial pressure in different endtidal carbon dioxide values in laparoscopic surgery. In the study, HR, SBP, DBP, MBP, etCO₂, SpO₂, ONSD, P_{PEAK}, P_{PLATO}, HEAT, ONSD / ETD and ETD values were recorded in 5 time periods and then analyzed. In our study, 4 groups were created and the difference between them was examined. The effects of propofol and sevoflurane anesthesia methods and different endtidal carbon dioxide pressures on intracranial pressure were investigated.

According to the examinations, it was determined that there was no significant difference between the four groups in SBP, DBP, MBP, SpO₂, P_{PEAK}, P_{PLATO} and ETD values. A significant difference was found for the HR value only in the T₁ timeframe. There was a significant difference between the groups for T₀, T₁, T₂, T₃ and T₄ in etCO₂, HEAT and ONSD / ETD values. There was no difference in ONSD for T₀ and T₁, and statistically significant differences were found between the groups for T₂, T₃ and T₄ times.

As a result, we determined that pneumoperitoneum applied in laparoscopic cholecystectomies increased the optic nerve sheath diameter, the duration of pneumoperitoneum was correlated with the increase of optic nerve sheath diameter, and in these anesthesia management, the increase in the optic nerve sheath diameter could be limited by using TIVA instead of volatile anesthetics and keeping etCO₂ around 30 mmHg. . Although this pressure increase is largely insignificant in healthy people, anesthesia technique should be carefully selected in laparoscopic surgeries in patients with intracranial pathology or increased risk of decreased cerebral perfusion and values with intracranial effects such as etCO₂ levels should be carefully monitored.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, sevoflurane vs TIVA, optic nerve sheath diameter



1. GİRİŞ

Laparoskopik cerrahi açık cerrahi ile karşılaştırıldığında daha az invazivdir, daha az hemoraji riski mevcuttur ve hastalar daha erken taburculuk imkanına sahiptir. Pnömoperitonyum, cerrahın görüş alanını genişletmesi ve komplikasyon insidansını azaltması nedeni ile laparoskopik cerrahilerde uygulanması elzem bir prosedürdür. Artifisyonel pnömoperitonyum periton yaprakları arasına 10-15 mmHg basınç ile sınırlanacak şekilde karbondioksit insuflasyonu uygulanması demektir. Laparoskopik cerrahiler için uygulanan karbondioksit pnömoperitonyumunun cerrahiye sağladığı fayda yanında hipoksi, hiperkarbi, intraabdominal basınç artışı, venöz dönüşte bozulma ve başka bir çok yan etkisi bildirilmiştir. Özellikle intraabdominal basınç artışının intrakranial basıncı artırdığına dair literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Cheatham ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada ani artan intraabdominal basıncın diyaframı kraniale doğru kaydırarak intratorasik basıncı artırdığını ve santral sinir sisteminden venöz drenajı bozarak intrakranial basıncı artırdığını bildirmişlerdir. Ben-Haim ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada ise akciğerin alt loblarına diyafram basısı ve karbondioksitin transperitoneal absorpsiyonu sonrası alt loblarda ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu meydana geldiğini ve bunun da hiperkarbiye yol açtığını ve intrakranial basıncı artırdığını bildirmişlerdir.

Karbondioksit, güçlü bir serebral vazodilatördür ve laparoskopik cerrahide ilk tercih edilen insuflasyon gazıdır. Peritoneal kaviteden absorpsiyonu hiperkapniye neden olabilir. Karbondioksit pnömoperitonyumu ile indüklenen hiperkapni vazodilatasyon ile beyin kan akımında ve beyin kan akış hızında artışa neden olur. Kafatası rijit bir yapıdır ve beyin kan akımı ve/veya diğer beyin komponentlerinden birinin artışı intrakranial basıncı artırır. Harper ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada arteriyel parsiyel karbondioksitteki her 1 mmHg artışla intrakranial basıncın %4 arttığını saptamışlardır. Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncını değerlendirmede altın standart yöntem arteriyel kan gazı analizidir fakat bu devamlı monitörizasyona ve hızlı sistemik değişimleri değerlendirmeye uygun değildir. End tidal karbondioksit değeri parsiyel karbondioksit basıncının non invaziv değerlendirilebildiği indirekt bir belirteçtir ve genel anestezi boyunca rutin monitörize edilebilmektedir. Dinsmore

ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada end tidal karbondioksitin akut değişimlerinin kafa içi basınç üzerine etkisini ultrasonografik optik sinir kılıf çapı ölçümü ile değerlendirmişlerdir ve end tidal karbon dioksit artışı ile kafa içi basınç artışını korele bulmuşlardır. End tidal karbondioksit değeri arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı ile ileri korelasyonuna ve devamlı monitörizasyonuna rağmen her zaman stabil bir yansıtma vermeyebilir. İntrakranial kritik hadisesi olan hastalarda arteriyel kan gazı analizi elimine edilmemelidir.

Anestezi tekniği ve idame ajanlarının farmakokinetiği intrakranial basıncı etkileyebilir. Propofol ve sevofluran laparoskopik cerrahinin anestezi idamesinde kullanmak için uygun iki ajandır. İki ajan da sık kullanılmasına rağmen serebral otonöregülasyon, serebral kan akımı, serebral perfüzyon basıncı ve intrakranial basınç üzerine farklı etkileri vardır. Sevofluran metilizopropil eterin florlu bir derivativesi olan volatil anesteziktir. Volatil anestezik ajanlar vasküler düz kası gevşeterek serebral vazodilatasyona neden olurlar. Bu da serebral kan akımını ve serebral kan volümünü artırarak intrakranial basıncı artırır. Literatürde yapılan çalışmalarda sevofluran uygulamasından sonra doz bağımlı intrakranial basınç artışı saptanmıştır. Fakat volatil ajanlar içinde kafa içi basınç artışını en az sevofluran yapmaktadır. Volatil anesteziklerin tersine propofol damar düz kasında vazokonstriksiyon yapar. Serebral vazokonstriksiyon neticesinde serebral kan akımı azalır ve intrakranial basınç geriler. Bu nedenden intrakranial basıncın artmasının istenmediği cerrahilerde propofol idamesi volatil ajan idamesine tercih edilir.

İntrakranial basınç ölçümü en iyi invaziv intrakranial cihaz yardımıyla yapılmaktadır. İnvaziv teknikler kafa içi basınç ölçümü için en doğru sonuç veren yöntem olsa da ciddi komplikasyon riski nedeni ile pratik kullanıma uygun değildir. İnvaziv cihaz ile intrakranial basınç ölçümünün hemoraji, enfeksiyon ve malfonksiyon gibi komplikasyonları olabilir. İntrakranial basıncın bir göstergesi olarak ultrasonografi ile optik sinir kılıfı çapı ölçümü noninvaziv bir kafa içi basınç ölçüm yöntemidir. Ultrasonografik optik sinir kılıfı çapı ölçümü kafa içi basıncı belirlemede invaziv yöntemler ile karşılaştırılmış ve ölçümler birbiri ile korele bulunmuştur. Optik sinir kılıfı dura mater in bir uzantısıdır ve optik sinir serebrospinal sıvı ile çevrelenmiştir. Subaraknoid aralıktaki bir basınç değişimi retrobulbar segmenti etkilemektedir. Retrobulbar segmentteki değişimleri de ultrasonografi ile değerlendirebilmekteyiz. Literatürde

sağlıklı bir insanda optik sinir kılıfı çapının normal değeri 4.5 mm altında olarak belirtilmiştir. Geeraert ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 5.8 mm üzerindeki optik sinir kılıf çapının 20 mmHg üzerinde intrakranial basıncı yansıttığını bildirmişlerdir.



1. Literatür ve Kavramsal Çerçeve

1.1. Laparoskopik Cerrahi

1.1.1. Tanım, Tarihçe ve Teknik

Laparoskopi, periton boşluğunun geniş bir karın kesisi olmadan görülebildiği cerrahi bir yöntemdir[1]. Laparoskopi, bir kamera başlığı ve uzatılmış bir bağlantı elemanından oluşan görüş cihazından, elle idare edilen bir cihaz, bir yerleştirme aracı ve ilk temas elemanından oluşan bir idare kısmından ve uzatılmış bağlantı elemanı yerleştirme kısmının lümenine takıldığında ilk temas elemanı aracılığıyla görüş başlığı elemanı ile iletişimi sağlayan bir harici cihazdan oluşmaktadır. Elle idare cihazının yerleştirme kısmı, yerleştirme kısmının vücut boşluğu içine çekilmesinin ardından uzayabilen bağlantı elemanının vücut boşluğu dışındaki yerleştirme kısmının lümeni içine kayarak monte edilmesi şeklinde tasarlanmasıyla, hava geçirmez geçiş aracılığıyla vücut boşluğundan uzatılabilecek şekilde tasarlanmıştır [2].

Güvenli ve etkili bir operasyon için görsel netlik, tanısal ve tedavi edici işlemleri gerçekleştirmek için yeterli alan ve normal fizyolojik durumun sürdürülmesi gerekir. Laparoskopik işlemleri gerçekleştirmek için karın boşluğu gazla şişirilerek pnömoperitonyum oluşturulur. Pnömoperitonyum için en uygun gazı belirleyen faktörler anestezi türü, fizyolojik uyumluluk, toksisite, kullanım kolaylığı, uygulama yöntemi, maliyet ve yanmamazlıktır. Pnömoperitonyum için kullanılan gazlar arasında karbon dioksit (CO_2), hava, oksijen, nitroz oksit (N_2O), argon, helyum ve bu gazların karışımları bulunur.

Laparoskopi yapan hekimler tarafından en çok tercih edilen gaz CO_2 'dir, çünkü CO_2 'nin difüzyon katsayısı yüksektir ve vücuttan hızlı bir şekilde temizlenen normal bir metabolik son üründür. Ayrıca, CO_2 kanda ve dokularda yüksek oranda çözünür ve yanmayı desteklemez. CO_2 ile gaz embolisi riski çok düşüktür. CO_2 ile oluşturulan pnömoperitonyumla kardiyak aritmiler meydana gelebilir. Uzun operasyonlarda, taşikardi ve asidoz ile kendini gösteren CO_2 retansiyonu gelişebilir. CO_2 'e bağlı hiperkarbi olasılığı nedeniyle, kalp hastalığı olan hastalarda N_2O tercih edilebilir [3].

Pnömoperitonyum genellikle, karın boşluğunu şişirmek için karın duvarına transvers olarak yerleştirilen bir iğne (Veress ya da Tuohy) veya trokar cihazı kullanılmasıyla başlatılır. Diğer bir erişim yöntemi açık kesi ile girerek peritonun doğrudan gözlenmesidir. Karına girilen veya karının şişirildiği tüm yöntemlerde dikkatli olmak gerekir. Abdominal penetrasyon komplikasyonları ve yanlış gaz verilmesi kanamayla ya da karın duvarı içinde gaz diseksiyonu ile sonuçlanabilir. Bağırsak hasarı, karın içi damarların yaralanması, fasiya ya da omentumun diseksiyonu meydana gelebilir.

Peritona eriştikten sonra, abdominal distansiyonu sağlamak ve sürdürmek için bir gaz uygulama sistemi kullanılır. Pnömoperitonyumu sürdürmede ve laparoskopik tekniklerin uygulanmasını sağlamada 15 mm Hg veya daha düşük önceden ayarlanmış basınç düzeyleri en güvenlidir. Karın içi basıncının 25 mmHg'nin üzerine çıkması, artmış havayolu basıncı, artmış intratorasik basınç, artmış femoral venöz basınç ve taşikardi ve hipertansiyonla ortaya çıkan kardiyovasküler stimülasyon belirtileriyle ilişkilidir. İri hastalarda ve birden fazla karın operasyonu geçirmiş hastalarda peritonun şişirilmesini sağlamak güçtür. Laparoskopik operasyonlar için hasta seçimi ve açık cerrahiye karşı laparoskopinin uygunluğuyla ilgili cerrahi karar her durumda bireyselleştirilmelidir [4].

Gaz uygulama sistemleri, sınırlayıcı bir silindir, hava verme şırıngası (gaz daraltma düşük basınç düzenleme birimi), tüp sistemi, filtre ve abdominal giriş cihazı veya portundan oluşmaktadır. Tıbbi amaçlarla kullanılan gazlar, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ile düzenlenen kurallara göre üretilmektedir. Gaz silindirleri, güvenli taşımayı sağlayan Taşıma Bölümü gerekliliklerini karşılayan demir alaşımdan yapılmıştır. Silindirler basınç altında sıvı halde gaz içerirler (57 atmosfer). Zaman içinde silindirlerde inorganik ve organik kontaminasyon meydana gelir. Bu kontaminasyon, hastanın karın içine gaz verilmesinden önce gazın filtre edilmesini gerektirir. Basınç gaz silindirinden hava verme şırıngasına göre değişir ve hastanın karnında Jewel-Thompson etkisiyle soğumaya neden olur [5, 6].

Karbondioksit gazının ısısı karın içine verildiğinde 20.1 °C'dir. Gaz daha önceden hazırlanmamışsa hipotermiye neden olabilir. Gaz akışı ayrıca ısı yayma etkisiyle hipotermiye katkıda bulunur. Basıncı uygulamaya bağlı olarak bağırsak yüzeyinden buharlaşma artışı vardır. İlave olarak, genel anestezi, termal stabilitenin sürdürülememesine neden olabilir. Net etki, verilen 60 litre gaz başına 0.3 °C kayıptır. Ayrıca, hipotermi azalmış gastrointestinal

motiliteye ve ileus potansiyelinin artmasına neden olabilir. Laparoskop karın boşluğuna ilk yerleştirildiğinde, karın boşluğunu gösteren lens görüntüsünde sıklıkla bulanıklık meydana gelir. Bu fenomen, ulaşılacak yoğuşma noktasına neden olan ılık bir nemli ortama göre soğuk bir lensin gönderilmesine bağlıdır. Bu da iç lens yüzeyinde yoğuşma oluşumuyla sonuçlanır. Şişirmek için verilen gaz ısıtıldığında ve nemlendirildiğinde ya da bir yüzey ıslatma ajanı kullanıldığında, lensin sislenmesi meydana gelmez ve görme alanı net kalır [7, 8].

Peritonun şişirilmesi için kullanılan gazların su içeriği düşüktür. CO₂ gazında milyon su başına 200'den azını içerir. Kuru şişirme gazları peritonun kurummasına neden olur ve sağlam mezotelyum hücrelerinin periton yüzeyinden kaybolmasıyla ya da kurumasıyla sonuçlanır. Periton yüzey bütünlüğünü korumak ve yapışıklık oluşma eğilimini azaltmak için sürekli ya da aralıklı nemlendirme yapılmalıdır. Tüm mekanik sistemlerin kendine özgü zayıflıkları vardır. Hava verme şırıngalarının kalibrasyonu ve bakımı düzenli yapılması gerekmektedir. Hava verme şırıngası basıncının doğruluğu, hava verme şırıngasında kullanılan göstergelerin kalitesine bağlıdır. Göstergenin yanlış olmasına bağlı çok geniş aralıkta varyasyon görülmektedir. Düzgün okumaların elde edilmesini sağlamak için basınç testi düzenli olarak yapılmalıdır.

Zaman içinde, hava verme şırıngalarının iç ve dış yüzeyleri kontamine hale gelir. Dış girişlerin germisitlerle temizlenmelidir. Karın içine girmeden önce gazın 0.3 mikrona filtre edilmesi, bu organik ve inorganik materyallerden karın boşluğunun kantitatif olarak maruziyetinin azaltılmasını sağlar.

Başlangıç karın giriş basıncı okumaları 2-3 mmHg'den düşük-az olmalıdır. Yüksek başlangıç basınçları düzgün olmayan yerleştirmeye ilişkilidir. Uygun bir giriş sağlandıktan sonra artmış karın içi basınçları venöz dönüşü geciktirebilir ve potansiyel anestezi komplikasyonlarıyla sonuçlanabilir. Karın içinin şişirilmesine bağlı olarak karın içi yüzeylerdeki basınç kanamayı engelleyerek homeostazla ilgili güvenlik açısından yanlış bir hisse neden olabilir. Tüm operasyonları bitirmeden önce, uygun homeostazı sağlamak için tüm cerrahi alanların azalmış basınçla gözlenmesi gerekmektedir.

Laparoskopik operasyonlar sırasında karın boşluğu kullanılan lazerlerden ya da elektrocerrahi cihazdan dolayı kontamine olabilir. Toksikolojik zeminde, laparoskopide kapalı

karın içindeki doku yanması, iyatrojenik bir duman zehirlenmesi olayıdır. Toksik kimyasallar periton hücrelerini ve diğer hücre bileşenlerini etkiler (ör. makrofajların aktivasyonu ve tümör nekroz faktör üretiminin artışı). Bu kimyasalların emilimi periton aracılığıyla meydana gelir. Düşük oksijenli ortamlarda meydana gelen yanma süreçleri CO (karbonmonoksit) emisyonlarının yükselmesine neden olur ve laparoskopik durumda sık görülür. CO'nun periton tarafından emilimi karboksihemoglobin oluşumuna neden olur. Karbonmonoksit, oksijene göre hemoglobine affinitesi 200-240 kez daha fazla olan bir maddedir. Oda havasında CO yarı ömrü 5.33 saattir. Üretilen duman miktarına bağlı olarak, anestetik oksijen konsantrasyonu ve operasyon sırasında duman tahliyesinin yapılıp yapılmaması CO'in ameliyat sonrası etkilerini ve ameliyat öncesi seviyelere dönmek için ne kadar zaman gerektiğini belirler. Karbon monoksitin (CO) kardiyak aritmilere neden olduğu ve intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları başlatabileceği ya da bunları alevlendirebileceği bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı, pnömoperitonyum içindeki duman sürekli ya da aralıklı olarak tahliye edilmelidir [9].

Laparoskopik operasyonlar sırasında abdominal dokularda yanma meydana geldiğinde methemoglobinemi meydana gelebilir. Methemoglobin, ferröz (Fe^{+2}) demirin indirgenerek ferrik (Fe^{+3}) dönüştürülmesine neden olan oksidatif bir üründür. Ferrik durumda methemoglobin ve oksihemoglobin arasındaki fark, methemoglobinin oksijenlenmemiş hemoglobinden oluşması ve oksijen ya da karbondioksiti taşıyamamasıdır. Bu özellik oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sola kaymasına neden olarak, dokulara oksijen sunulmasını engeller ve anoksiye neden olabilir. Dumanın nihai konsantrasyonu ve meydana gelen ardışık fizyolojik değişiklikler, pirolizlenen doku miktarına, duman maruziyet süresine ve duman tahliyesinin etkililiğine bağlıdır. Puls oksimetrenin dishemoglobinemi (karboksihemoglobin ve methemoglobinemi) varlığında oksijen saturasyonunun düzenli değerlendirilmesini sağlamadığı dikkate alınmalıdır [10].

Peritoneal defans yıkama ve vakumlamadan da etkilenir. Yıkama doku yüzeylerini ayırmayı, debris ve pıhtılaşmış materyali temizlemeyi sağlar. Bununla birlikte, yıkama aynı zamanda peritondaki konak makrofajların dilüsyonla temizlenmesine neden olur. Makrofajlar, yabancı maddelerin tanınması, fagositozu ve yok edilmesiyle sonuçlanan savunma mekanizmalarını yönlendirir.

Periton boşluğunun 1 litre sıvıyla yıkanmasının sonucu olarak, orijinal makrofaj ayısının %60-80'i temizlenir. Fare modelinde ve periton diyalizi olan hastalarda, makrofajların orijinal bileşeninin %90'ının eski haline gelmesi için 72-84 saat gerektiği gösterilmiştir. Operasyondan sonra makrofajlar peritonun ve karın boşluğunun yabancı materyallerden, bakterilerden ve yabancı cisimlerden korunması sürecine katılır. Aynı zamanda, reperitonealizasyon sürecinin başlatılmasına da dahil olurlar.

Doku yanması pirolize olan dokunun gramı başına 284 mg parçacık ya da buharlaştırılan doku gramı başına $0.3-3.0 \times 10^9$ parçacık üretir. Bu parçacıklar boyut olarak 0.1 - 1.0 mikron arasında değişmektedir, 0.2 - 0.5 mikron aralığında kümelenmektedir. Bu materyal makrofajlar tarafından fagosite edilir, kimyasal olarak sindirilir ve makrofaj aktivasyonuna, kemotaksiste değişmeye ve artmış sitokin üretimine neden olur.

Periton ve periton boşluğu dıştan görüldüğü gibi statik ve inaktif durumda değildir ve bu özellikleri laparoskopik cerrahide göz ardı edilmemelidir. Periton boşluğu hastanın genel durumunu ve spesifik fizyolojik hücresel süreçleri etkileyen dinamik bir boşluktur. Kontaminasyonu azaltmak için şişirme gazının filtre edilmesi, hipotermiyi azaltmak için ısıtılması ve hücresel bütünlüğü korumak ve adezyon oluşumunu azaltmak için nemlendirilmesi gerekmektedir. İntraabdominal tedavinin etkilerini ve cerrahi cihazların sonuçlarını tanımak önemlidir. Bunlar arasında doku parçacıkları, aerosol üretimi, yanma yan ürünleri ve periton dokuları üzerindeki lokal etkileri ve bütün olarak vücut kimyası ve metabolizması bulunur.

Modern cerrahide laparoskopinin rolü, son 25 yılda hızla artmış, başlangıçta tanısıl bir testken, kompleks tedavi tekniklerini içeren bir yönteme dönüşmüştür. İlk kaydedilen endoskopik operasyon Almanya'da 1901 yılında Kelling tarafından gerçekleştirilmiştir. Elektrocerrahi dahil ekipman gelişimiyle birlikte, karmaşık operasyonlar giderek artan bir şekilde yapılabilir hale gelmiştir. Gelişim özellikle 1980'lerin ortasında hızlı seyretmiştir. Bir çok alanındaki cerrahi uygulama, günümüzde rutin hale gelen laparoskopik tekniklerin kullanılmasıyla evrim geçirdi [1].

Hasta açısından laparoskopik cerrahinin, büyük açık yara veya kesi olmaması ve böylece kan kaybının, ağrının ve rahatsızlık hissinin azalması gibi avantajları vardır. Hastalarda analjeziye bağlı istenmeyen etkiler az görülür, çünkü daha az analjezi gerekir. İnce cihazların

travmaya ve kan kaybına neden olma ihtimali azdır. Özellikle açılma, enfeksiyon, selülit ve insizyonel herni gibi yarayla ilgili postoperatif komplikasyon oranı genellikle düşüktür [11]. Operasyonun vücut boşluğu içinde yapılması, geleneksel 'açık' tekniklerle ilişkili soğuma, kuruma, iç organlara aşırı dokunulması ve retraksiyonu ile birlikte ameliyat sonrası peritoneal adezyonları ve daha sonra gelişebilecek bağırsak obstrüksiyonunu azaltacaktır. Bu faydalar iyileşme süresini, uzun süreli yatak istirahati ve inaktivite nedeniyle meydana gelebilecek kemik kaybı, kas atrofisi ve idrar retansiyonu riskini azaltmaya yardımcı olur. Erken mobilizasyonun diğer faydaları, akciğer enfeksiyonunun ve derin ven trombozu oranlarının düşük olmasıdır. Son olarak, hastalar büyük yara izlerine kıyasla küçük olanları tercih eder ve laparoskopik cerrahi, kişinin öz saygısıyla ilişkili olarak postoperatif anksiyete gelişme ihtimalini daha azaltır [12].

Laparoskopik cerrahi cerrah ve hasta arasında daha az doğrudan temas ve sonuç olarak cerrahın hastadan ya da hastanın cerrahıtan enfeksiyon kapması riskinin daha az olması anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, bazı cerrahlar mesafe koymanın cerrahi kararı olumsuz etkileyen bir ayırıcı tabaka eklemesinden endişelenmektedir. Ayrıca, başka algısal zorluklar da vardır. Trokar yerleştirildikten sonra, trokar bölgesi hem dayanak noktası hem de sabitleme noktası olarak iş görür. Proksimal uçtaki küçük bir hareket distal uça büyük bir harekete neden olur. Normal eksen tersine çevrilerek trokar sağa döndürüldüğünde sola hareket eder, yukarı hareket ettirildiğinde aşağı hareket eder, normal yönde hareket ettirildiğinde dairesel hareket yapar; bununla birlikte, enstrüman olması gereken yerden 180 derece mesafededir. Cerrah bir ayna önünde etkin bir şekilde operasyonu gerçekleştirir [13].

1.1.2. Laparoskopik Kolesistektomi

Laparoskopik Kolesistektomi (LC), hem akut hem de elektif cerrahide safra kesesi hastalıkları için altın standart bir tekniktir .

Ulusal Sağlık Enstitüsü 1992 yılında, laparoskopik kolesistektominin semptomatik safra taşı olan hastaların çoğunda güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ve birçok hasta için tedavi seçeneği haline geldiğini beyan etmiştir[14]. Bu operasyonun safra taşlarının invaziv olmayan yönetimi açık cerrahi girişimlerini az veya çok sonlandırdı. Laparoskopik kolesistektominin hızlı gelişiminin ardındaki asıl etkili güç hasta talebiydi. Prospektif randomize çalışmalar geç

kalmıştı ve avantajlar açıktı. Böylece, laparoskopik kolesistektomi sadece organize ve dikkatli bir şekilde planlanan klinik çalışmalar aracılığıyla değil, aynı zamanda kabul görmesi nedeniyle kullanıma sunuldu ve kabul gördü. Laparoskopik kolesistektomi ameliyat sonrası ağrıyı, postoperatif analjezi ihtiyacını azaltır hastanede kalışı 1 haftadan 24 saatten daha az bir süreye indirir ve hastanın tam aktivitelerine dönme süresini 1 haftaya (açık kolesistektomide 1 aya kıyasla) indirir[15]. Laparoskopik kolesistektomide ayrıca kozmetik sonuçlar ve hasta memnuniyeti açık kolesistektomiye göre daha iyidir. Doğrudan ameliyathane ve derlenme odası maliyetleri laparoskopik cerrahide daha yüksek olsa da, hastanede kalış süresinin kısalması açık bir tasarruf sağlamaktadır. Normal aktivitelere daha hızlı dönülmesi dolaylı maliyette tasarruf sağlayabilir[16]. Bununla birlikte, bu tür çalışmaların hepsi tasarrufu göstermemiştir. Aslında, laparoskopi çağında kolesistektomi oranlarının yüksek olmasıyla birlikte, Amerika Birleşik Devletlerinde safra taşı hastalığı tedavi maliyetleri artmıştır. Çalışmalarda ayaktan tedavi edilen laparoskopik kolesistektomi hastalarının yatarak tedavi edilenler kadar eşit derecede iyi iyileştiği gösterilmiştir, dolayısıyla hastaların büyük bir kısmına ayaktan takip kaydıyla ameliyat önerilmelidir. Laparoskopik kolesistektomi neredeyse evrensel olarak kabul görmüştür ve hali hazırda semptomatik kolelitiazis tedavisi için standart bir kriter olarak görülmektedir. Birçok merkezde, bu operasyonun ardından postoperatif gözlem için özel "müşahade" birimleri ya da "günübirlik yatış" bölümleri bulunmaktadır[17, 18].

1.1.2.1. Laparoskopik Kolesistektomi Endikasyonları

Dubois ve ark.[19]” asemptomatik safra taşı olan hastaları dahil etmek için endikasyonları genişletmiştir; genel olarak kabul edilen endikasyonlar açık ameliyat ile olanlarla aynıdır, yani semptomlara neden olan safra taşları. Cerrahların açık kolesistektomiye kıyasla laparoskopik operasyon endikasyonlarını genişletip genişletmediğini değerlendirmek zordur. Proflaktik laparoskopik operasyonun asemptomatik taşlar için endike olup olmadığı hakkında tartışmalar devam etmektedir.

1.1.2.2. Laparoskopik Kolesistektomi Kontrendikasyonları

Açık kolesistektomi için tek ve kesin kontraendikasyon genel anesteziye uygunsuzluk olsa da, laparoskopik kolesistektominin birkaç kontraendikasyonu vardır. Tekniğin ilk günlerinde Cuschieri ve ark..[20] akut kolesistiti olan hastalarda, morbid obez hastalarda, safra kesesinin keseye yapışık olduğu durumlarda, sarılıklı hastalarda veya kanal içinde bilinen taş varlığında yapılmaması gerektiğini öne sürmüştür. Operasyon geliştikçe, bu kontraendikasyonların birçoğunun üstesinden gelinmiştir. Örneğin, komplike akut kolesistiti olan hastalarda birçok laparoskopik kolesistektomi serisi bildirmiştir[21-23]. Bazı merkezler artık "tüm gelenler politikasını savunmaktadır. Daha uzun kanüllerin gelmesiyle, morbid obezite bir kontraendikasyon olmaktan çıkmış ve obez hasta açık kolesistektomiye göre laparoskopik operasyonun üstesinden daha iyi gelmektedir[24, 25]. Mirizzi sendromu da laparoskopik olarak başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir[26]. Ana safra kanalındaki taşların laparoskopik tedavisinde deneyim kazanıldıkça, kanal taşlarının artık birçok cerrah için kontraendikasyon olmaktan çıkmıştır[27]. Genel olarak kabul edilmiş kontraendikasyonların listesi artık üçe düşmüştür: birincisi, hasta genel anesteziye uygun olmaması (epidural anestezi altında başarılı laparoskopik kolesistektomi bildirilse de)[28]; ikincisi ise kolesistoenterik fistül ve üçüncüsü safra kesesi malignitesine dair şüphe bulunmasıdır[29]. Safra kesesi taşı olan hastalarda, kanal taşlarının aksine, operasyon artık evrensel olarak tavsiye edilebilir.

1.1.2.3. Laparoskopik Kolesistektomi Komplikasyonları

Sık görülen komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon ve çevre doku hasarı bulunmakla birlikte komplikasyonlar bunlarla sınırlı değildir. Karaciğer çok damarlı bir organ olduğundan, kanama sık görülen bir komplikasyondur. Deneyimli cerrahlar, önemli bir kan kaybı ihtimalini önlemek için anatomik arter anomalilerinin olabileceğini unutmamalıdır. En ciddi komplikasyon, ana safra/karaciğer kanalının iyatrojenik olarak yaralanmasıdır. Bu yapılardan herhangi birinin yaralanması safra akışını bağırsaklara yönlendirmek için başka bir cerrahi operasyon yapılmasını gerektirebilir. Bu operasyon genellikle özel olarak eğitilmiş hepatobiliyer cerrah gerektirmektedir[30]. Son olarak, komplikasyon olmasa da, cerrahların deneyimlerinin yıllar içinde artmasıyla açık ameliyata geçiş daha nadir bir olay haline gelmiştir. Açık ameliyata geçiş daha büyük bir karın kesisine, önemli postoperatif ağrı kontrolü sorunlarına ve kozmetik olarak hoş olmayan bir skara neden olur. Açık ameliyata geçişin bir

komplikasyon olarak değil, hastanın güvenle bakılması için deneyimli bir cerrah tarafından verilen yerinde bir karar olarak görülmesi gerektiğini unutmayın[31].

1.1.3. Laparoskopinin Fizyolojisi

Laparoskopik kolesistektominin başarısı ekipmanlarda ve laparoskopik yaklaşımdan sorumlu çeşitli operasyonlar yapmış olan cerrahi beceride gelişme sağlamıştır. Hastalar, minimal invaziv ameliyatın faydalarını fark etmektedir ve şimdi daha önce düşünmedikleri hastalıkların cerrahi tedavisini aramaktadır. Laparoskopinin geleneksel açık ameliyattan daha az istenmeyen etkilere neden olduğu gösterilmiş olsa da, laparoskopik cerrahi sırasında ortaya çıkan spesifik fizyolojik değişiklikler vardır. Karbondioksit gazının periton boşluğuna, preperitoneal boşluğa veya retroperitoneal boşluğa verilmesi karın içi basıncını artırır ve ventilasyonun bozulmasına, venöz dönüşün azalmasına, dolaşım depresyonuna, böbrek perfüzyonunun azalmasına ve kafa içi basıncın artmasına neden olur. Bu fizyolojik değişiklikler hastaların intraoperatif yönetimini daha zorlaştırabilir [32].

1.1.3.1. Solunum Sistemi

Pnömooperitonyumun sağlanması, karın içi hacminin ve basıncının artışına neden olmaktadır. Bu, diyafragmanın havayı tahliye etmesini engeller ve artmış pik hava yolu basınçlarına, azalmış pulmoner kompliyans ve vital kapasiteye, azalmış fonksiyonel rezidüel kapasiteye ve artmış alveolar ölü boşluğa neden olur. İlave olarak, anestezi maddeleri ve pozitif basınç ventilasyonu şant oluşumuna ve alveollerin kollapsına neden olur. Başlangıçta, pnömooperitonyum havayolu basıncını arttırarak ve intrinsik pozitif ekspiryum sonu basıncı oluşturarak şant oluşumunu iyileştirebilir ve böylece alveolleri açık tutar ve oksijenlenmeyi arttırır. Bu kısa ömürlü bir etkidir ve prosedüre başladıktan sonraki 30 dakika içinde artık bir faktör değildir Pnömooperitonyum oluşturmak için karbondioksit kullanımı akciğerlere CO₂ iletimini % 50'ye kadar artırır. Bu da endtidal CO₂ artışına neden olmaktadır ve alveoller arasındaki CO₂ değişimi zayıfladığında asidoz oluşturabilir. Bu açıdan özellikle risk altında olan hastalar, septik şokta olanlar gibi metabolik ve hücresel solunum oranları yüksek olanlardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar da büyük ölü bir havalanma boşluğuna bağlı olarak asidoz gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Kalp debisi ve lokal

bölgesel kan akışı zayıf olan diğer hastalar da pnömoperitonyum ile asidoz gelişme riski altındadır. Endtidal CO₂ ve arteriyel kan gazı ölçümlerinin yakından izlenmesi, bu yüksek risk altındaki hastalar laparoskopik operasyon geçirecekse çok önemlidir. Pnömoperitonyumun doğrudan etkileri genellikle ameliyat sırasında solunum fonksiyonlarında bir düşüşe neden olsa da, ameliyat sonrası hastalarda genellikle daha az ağrı ve hemen ardından daha az solunum sıkıntısı görülür. Açık ameliyat olan hastalarla kıyaslandığında, laparoskopik operasyon geçiren hastalarda solunum fonksiyon testinde daha üstün sonuçlar tespit edilmektedir. Bu faydalar, ameliyat sonrası atalektazi sıklığında düşme ve oksijenlenmenin artışı şeklinde yorumlanır [33].

1.1.3.2. Dolaşım Sistemi

Laparoskopinin solunumla ilgili sonuçlarına benzer olarak, kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik değişiklikler artmış karın içi basıncına bağlıdır. Pnömoperitonyum santral venöz basıncı (CVP), pulmoner kapiller wedge basıncını (PCWP), ortalama arter basıncını (MAP) ve sistemik vasküler direnci artırır. Kalp hastalığı olan hastalar, bu etkileri zayıf bir şekilde tolere eder. Artmış ön yük kalp debisini artırır, bununla birlikte, artmış ard yük bu etkiyi tersine çevirir. Net etki kalbin işinin artmasıdır. İlginç bir şekilde, ön yükün bir belirteci olan wedge basıncı pnömoperitonyum ile artsa da, çalışmalarda, karın içi basınç artışıyla meydana gelen basıncın venöz dönüşü azalttığı gösterilmiştir. Pnömoperitonyum ile vena cava damarında meydana gelen basınç artışının bu etkinin asıl nedeni olduğuna inanılmaktadır. Ameliyattan önce hastanın hacim durumunu idealleştirmek bu etkiyi en aza indirir[34].

1.1.3.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon

Genelde, cerrahi operasyonların bağışıklık sistemi baskılayıcı etkisi vardır; bununla birlikte, laparoskopik operasyonlar bu konuda daha az etkili gibi görünmektedir. Çalışmalarda, açık cerrahinin gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla değerlendirildiğinde ve ameliyattan sonra lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin azalmasının daha fazla ifade edilmesiyle değerlendirildiğinde daha fazla bağışıklık baskılamasına neden olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonun en çok çalışılan belirteçlerinden birisi olan C-reaktif protein, açık ameliyatlara kıyasla laparoskopik operasyonlardan sonra anlamlı derecede daha düşüktür. Bununla birlikte, laparoskopik operasyonlar mini laparotomi

ile kıyaslandığında bu fark anlamlı değildir. Bu da, karın duvarı travma miktarının immunosupresyon derecesini etkilediğini ortaya koymaktadır[35].

1.1.3.4. Koagülasyon Sistemi

Koagülasyon sisteminde laparoskopinin etkileri, Virchow triadı ile değerlendirilebilir. Hiperkoagülabilité üç ayrı fizyolojik anomaliyle bağlantılıdır: (1) endotel hasarı, (2)staz ve (3) dolaşan kan bileşenlerinde viskozite artışı veya anomalileri. Pnömooperitonyum venöz dönüşün azalmasına ve venöz staza neden olur. Bununla birlikte, doku travması laparoskopik cerrahi işte daha azdır. Koagülasyon faktörlerinde laparoskopinin etkileri açık cerrahiden daha az telaffuz edilir. Çalışmalarda, açık ameliyattan sonra D-dimer seviyesinde daha büyük bir artış olduğu gösterilmiştir. Antitrombin III ve protein C seviyelerinin, laparoskopik operasyonlardan sonra daha az azaldığı da gösterilmiştir. Bu faktörlerin net etkisi, tromboembolik hastalık riskinde hafif bir azalma şeklinde yorumlanabilir; bununla birlikte, derin ven trombozu proflaksisi laparoskopik operasyonlar için halen endikedir[36].

1.1.3.5. İntestinal Fonksiyon

Laparoskopik operasyonlarla ilişkili olarak bağırsak fonksiyonunun çabuk geri dönmesi, azalan cerrahi travmaya bağlı olabilir. Azalan travma sempatik aktivitede azalma ve böylece gastrointestinal motilitenin daha az inhibisyonu ile sonuçlanır[37].

1.2. Laparoskopik Cerrahide Anestezi

1.2.1. Hastanın Preoperatif Hazırlığı

Laparoskopide ideal cerrahi koşullar sağlamak için, karın organları uygun bir şekilde açığa çıkarılmalı ve laparoskopik girişler ve enstrümanlar güvenli bir şekilde ve düzgün konumda yerleştirilmelidir. Bu da, genel anestezinin, kas gevşemesinin, pnömooperitonyumun ve revers Trendelenburg ve ılımlı sola eğim pozisyonunun sağlanmasından sonra Gİ kanalın dekompresyonunu kapsayan çok yönlü bir yaklaşımla elde edilir. Gİ kanal dekompresyonu, bağırsağın hazırlanmasıyla başlar ve anestezi verildikten hemen sonra intraoperatif olarak orogastrik ya da nazogastrik tüp yerleştirilmesiyle devam eder. Her iki manevra karın içi

hacmini azaltır. Özellikle sonraki manevra anestezi verilmesi sırasında maskeyle ventilasyonla şişirilmiş olabilen mide havasını dekomprese eder ve Veress iğnesinin yerleştirilmesinden gastrik yaralanma riskini azaltmak için önemlidir[38].

1.2.2. Hasta Pozisyonu

Anestezi verilmesiyle, karın duvarı kaslarının gevşemesi için nöromusküler blokaj uygulanarak, laparoskopik girişlerin yerleştirilmesi ve pnömoperitonyum oluşturulması kolaylaştırılır. Nöromusküler blokaj ayrıca laparoskopik araçlarla karın içi yapılarının kaza eseri yaralanmasına neden olabilecek ani hasta hareketlerini önler[39]. Daha sonra karın sıklıkla karbondioksit (CO₂) ile şişirilerek pnömoperitonyum elde edilir. Son olarak, hasta reverse Trendelenburg ve ılımlı sola eğim pozisyonuna getirilir, böylece üst karın yerleşimli organların ortaya çıkarılması için pelvik yapıların ve alt karın yerleşimli organların uzaklaşması sağlanır. Bu manevralar ameliyat sırasında klinik olarak ilişkili patofizyolojik etkileri tetikler. Bu etkileri organ sistemiyle inceleyeceğiz[40].

1.2.3. Anestezi Teknik

Cerrahi anestezi ve analjezi için inhalasyon anestezikleri kullanılmaktadır. 1954 yılında, Charles Suckling ilk modern halojenli inhalasyon anestezi ajanı olan halotanı sundu. Daha sonra, enfluran, izofluran gibi diğer halojenli inhalasyon anestezi ajanları uygulandı. Sevofluran ve desfluran, halojenli inhalasyon anesteziklerine en son katkıda bulunan ajanlardır[41]. Anestezi ajanları inhale edildiğinde, alveollara ulaşırlar ve hızlıca alveolar membranı geçerler. Daha sonra, kan dolaşımı bu ajanları dolaşımı olan tüm organlara iletir. Bir anestezi ajanı için, kan-gaz partiyon katsayısı ve rölatif çözünürlük solunan konsantrasyonlara doğru alveolar konsantrasyonlarda artış (end-tidal) oranını belirler. Kan-gaz partiyon katsayıları düşük olan zayıf çözünen inhalasyon ajanlarının (ör. sevofluran) anestezi etkinliği, kan-gaz partiyon katsayısı yüksek olan (ör. halotan) ajanlara göre daha fazladır. Dengenin ayarlandığı seviyeyi etkileyen diğer faktörler şöyledir: (a) denge sağlanması için gereken zamanı azaltan hiperventilasyon, (b) gereken zamanı arttıran yüksek kalp debisi ve (c) gaz ve kan arasındaki dengeyi sağlamak için zamanı arttırabilen çeşitli genlerle tutulum hızının yüksekliği [41]. Tedavi edici ya da toksik ajanlar dahil farklı ajanlar için, özel bir dokudaki

tutulum hızını belirleyen birkaç faktör olabilir. Bu faktörler arasında arter ve dokular arasındaki kısmi basınç farkı, doku-kan çözünürlük katsayısı, dokuların hacmi ve kan perfüzyonu bulunur. Kan akımı yüksek olan beyin, kalp ve böbrek dokularında saatler içinde ajanların konsantrasyonları kan konsantrasyonlarıyla dengeye gelir. Yağ gibi bazı dokularda kan akımı düşüktür. Bu nedenle, bu dokularda, ajanların konsantrasyonlarının kan konsantrasyonlarıyla dengeye gelmesi için birkaç gün gerekmektedir[42].

İnhalasyon anesteziği esas olarak solunum sistemiyle atılır. Bununla birlikte, tüm inhalasyon anesteziği farklı hızlarda metabolize edilebilir. İnhal edilen halotan, sevofluran ve izofluranın sırasıyla yaklaşık %15-%20'si, %5'i ve %0.2'si metabolize edilir. Modern inhalasyon anesteziği esas olarak karaciğerde sitokrom P450 tarafından metabolize edilir ve idrar yoluyla itrah edilen inorganik florid gibi birkaç metabolit üretir [43].

İnhalasyon anesteziğinin etkinliğini belirlemek için rutin bir kriter olarak ortalama alveolar konsantrasyon (MAC) kullanılır. Tanım olarak MAC, bireylerin %50'sinde cerrahi stimülasyona karşı kas hareketlerini engelleyen inhalasyon anesteziği miktarıdır. MAC değeri çeşitli ajanlar için değişir ve hastaların yaşlarına bağlıdır. Örneğin, yeni doğanlarda, sevofluranın MAC değeri yaklaşık %3.3'dür; yaşları 40-50 olan yetişkinlerde ise yaklaşık %2'dir[44].

İnhalasyon anesteziğinin işlevsel mekanizmalarının bazıları bilinmektedir. Bu ajanların işlevsel mekanizmaları, bir yüzyıldan fazla süredir Meyer-Overton kuralından etkilenmiştir. Meyer-Overton kuralı inhalasyon anesteziğinin yağda çözünmeleri ve anesteziği etkinlikleri arasındaki ilişkiyi gösterir. İnhalasyon anesteziği, elektroensefalogram kullanılarak değerlendirilebilen merkezi sinir sisteminin elektrik aktivitesini değiştirir. Enfluran epileptik dalgaları arttırırken, desfluran ve izofluran epileptik aktiviteyi etkilemez. Bu konuda sevofluran ile ilgili bilgi tartışmalıdır. İzofluran ve sevofluran kullanılarak, inatçı epilepsisi olan hastalarda konvülsiyonların baskılanabileceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. İnhalasyon anesteziği serebrovasküler CO₂ hassasiyetini kısmen etkiler. Klinik konsantrasyonlarda, izofluran beyin kan akımında azalmaya neden olur, bununla birlikte, serebral dolaşımın CO₂ yanıtı korunur [41, 45].

İnhalasyon anesteziikleri kalp debisini ve ortalama arter basıncını (OAB) azaltır. Sevofluran, izofluran ve desfluran, sistemik vasküler direnci azaltarak OAB'nı azaltır. 1985 yılında, enfluranın izole rat kalplerinde post-iskemik miyokard iyileşmesini arttırabileceği öne sürüldü. Daha sonra, anesteziik ajanlara sunulmasının tekrarlayan iskeminin kardiyoprotektif etkilerini uyardığı gösterildi. Bu olaya farmakolojik ön koşullama adı verilmiştir. Miyokardı korumak ve iskemi-reperfüzyon miyokard yaralanmasını en aza indirmek için, ön ve son koşullama tedavileri sırasıyla iskemik olaylardan önce ve sonra gerçekleştirilmektedir [46]. İnhalasyon anesteziik ajanlar tidal volümü azaltmakta ve spontan solunumu baskılamaktadır. Solunum merkezlerini aktive etmek için CO₂ eşğini arttırır ve CO₂ birikmesine neden olan ventilasyonda azalma sağlarlar. Sevofluran havayolu direncini azaltabilir. Sevofluranla status astmatikusun uygun iyileşmesini ortaya koyan birkaç vaka sunumu vardır [47].

Aşağıda belirtilen bazı faydalı özellikler nedeniyle sevofluranın anestezi stimülasyonu için değerli bir aday olduğu düşünülmektedir: kanda düşük çözünürlük, solunum yolu tahrişine sebep olmaması, anestezi etkisinin hızlı başlaması ve hastanın hemodinamik değerlerinin sabit düzeyde tutulmasını sağlaması. Hızlı iyileşme, postoperatif havayolu sorunu gelişme yüzdesini azaltmaya ve erken etkin öksürüğü doğrulaması zahmetine değer. Karşılaştırmalı bir araştırmada, ameliyat sırasında halotan ya da sevofluran alan hastalar postoperatif iyileşme özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, sevofluranın taburcu kriterlerini sağlamak için daha az iyileşme süresi gerektirdiğini ortaya koymaktadır [48].

Xenon (Xe) inhalasyon anestezisi ve tanısal görüntüleme için kullanılan yeni bir gazdır. Bu gazın mükemmel bir anesteziik ajan olarak kullanılmasına olanak sağlayan bazı özellikleri vardır; bununla birlikte, Xe aparatının pratik komplikasyonu ve gaz maliyetinin yüksek olması kapsamlı kullanımı kısıtlamaktadır. Anestezi ajanı olarak Xe'nun bazı avantajları vardır, bunlar, kanda ve dokuda düşük çözünürlük, hızlı indüksiyon ve kardiyak aktivitesi defektli olan hastalarda hemodinamik değerlerin stabil olmasıdır [49]. Xe, hafıza ve öğrenme ile ilişkili glutamat reseptörlerini engeller. Ayrıca, amigdala ve hipokampus dahil beyin bölgelerinde sinaptik esnekliği de etkiler. Bu alanlar, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) modellerine dahil olmaktadır. Glutamat reseptörleri, korku hafızasının, yeniden çağrılan hafızaların değişimlere karşı hassas olduğu bir durum olan yeniden pekişmesinde etkilidir. Bir çalışmada, korku hafızası yeniden aktive edildikten sonra korku hafızası yeniden düzenlenmesini

etkilemek üzere ratlara Xe (%25, 1sa) verildi ve korku benzeri davranışın bir sonraki ifadesi değerlendirildi. Sonuçlar, Xe'nun zamana bağlı bir düzende hafızanın yeniden düzenlenmesini önemli ölçüde engelleyebileceğini gösterdi. Xe'nun yeniden düzenlemenin ve diğer hafıza işlemlerinin temsiliyi incelemek için yeni bir faktör olarak kullanılabilir. Duygusal ve korku hafızalarıyla (ör. TSSB) ilişkili hastaları tedavi etmek için kullanılabilir [50].

Sadece intravenöz (İV) ajanlarla genel anestezi uygulanması, total intravenöz anestezi (TIVA) olarak bilinmektedir. TIVA, propofolün farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve kısa etkili sentetik opioidlerin varlığı nedeniyle son 20 yıldır popüler hale gelmiştir. TIVA kullanımının GA sürdürmek açısından inhalasyon anesteziklerine göre bir takım teorik avantajları vardır. TIVA için kullanılan ilaçlar, postoperatif bulantı ve kusma (POBK) gibi GA yan etkilerin riskini azaltır ve inhalasyon ajanlarıyla çevre havasının kirlenmesini engeller. Bunların ve diğer olası avantajların aksine, TIVA kullanımı düşüktür. Endtidal ajan konsantrasyonunun izlenmesiyle, inhalasyon ajanlarının kullanımının aksine, TIVA ile hasta farkındalığının artma olasılığı konusunda endişeler vardır [41].

Anesteziden ve ameliyattan sonra iyileşme, hastaya, cerrahi ve anestezik özelliklerle birlikte çeşitli istenmeyen sekel varlığına bağlı karmaşık bir süreçtir. TIVA'daki propofol-opioid kombinasyonlarının farmakokinetiği ve farmakodinamiği, son 30 yılda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Propofol, bağlama duyarlı yarılanma ömrü, infüzyon süreleri 2 - 8 saat arasında sadece 20 - 30 dakika arttığından, sürekli infüzyon teknikleri için çok uygundur. Uzun bir infüzyondan sonra yüksek temizleme ve yeniden dağıtım, bilincin hızlı bir şekilde geri dönmesini sağlar. TIVA tekniğine bir opioid eklenmesi propofol gereksinimlerini yaklaşık% 50 oranında azaltır [51]. Bu da propofol ve opioid infüzyonlarının sonlandırılmasından sonra daha hızlı bir iyileşmeye olanak sağlar. Propofol-opioid anestezisinden sonra bilincin geri dönme süresi, ağırlıklı olarak seçilen opioide ve sadece marjinal olarak infüzyon süresine bağlıdır. Propofol-remifentanil, fentanil, sufentanil veya alfentanil ile kombinasyon halinde propofolden daha hızlı bilinç dönüşü sağlar [52].

1.2.3.1. Sevofluran

Sevofluran 1970'li yılların başlarında sentezlendiyse de [53], 1990'lı yılların başına kadar klinik kullanıma sunulmadı. Bu kısmen pahalı sentez ve daha sonra kusurlu bir deneysel

tasarımın [54], sonucu olarak görünen görünür toksik etkilerin ilk endişesi ile ilgiliydi [55]. Günümüzde, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri ile birlikte farklı organ sistemleri üzerinde önemli olumsuz yan etkilerin olmaması, bu ilacın dünya çapında çeşitli ortamlarda klinik uygulama için güvenli ve güvenilir bir anestezi ajanı olarak kabul edilmesini sağlamıştır.

- **Fizikokimyasal Özellikleri**

Sevofluran (1,1,1,3,3,3-heksafloro-2- (florometoksi) propan), karakteristik bir kokusu olan renksiz, uçucu ve yanıcı olmayan bir sıvıdır. Oda sıcaklığında stabildir ve kaynama noktası 58.6 ° C ve buhar basıncı 157 mm Hg'dir. Böylece, desfluranın aksine, standart buharlaştırıcılarda kullanılabilir [55]. Sevofluran'ın 47.2 yağ / gaz partiyon katsayısı ve cilt insizyonu sırasında hastaların %50'sinde hareketi önlemek için gereken yüzde olan minimum alveolar konsantrasyonu (MAC)% 2.05'dir[56]. Sonuç olarak, halotan ve izofluran gibi eski inhalasyon anesteziğine göre önemli ölçüde etkilidir, bununla birlikte, desflurandan üç kat daha fazla etkilidir.

- **Farmakokinetiği**

Uçucu anestezi alımına gelince, dağılım ve eliminasyon en iyi beş bölmeli bir model ile tarif edilir [57]. Bu model akciğerlerden, damardan zengin organ grubundan, kastan, damardan zengin organlara bitişik olan yağdan ve periferik yağdan meydana gelir. Genel olarak, uçucu bir anesteziğin kan / gaz partiyon katsayısıyla inspirasyon ve alveoler konsantrasyonlarının dengeye ulaşması için gereken süre arasında ters bir ilişki vardır. Sevofluranın kan/gaz partiyon katsayısı düşüktür (0.69), bu da alveolar-inspiratuar fraksiyonun (FA / FI oranı) enfluran ve izoflurandan daha hızlı dengelenmesine neden olur, ancak nitrozoksit ve desflurandan biraz daha yavaştır [57, 58].

Hoş kokusu ve havayolları tahrişinin olmaması nedeniyle, sevofluran hem çocuklarda hem de yetişkinlerde inhalasyonla indüksiyon için kullanılabilir. Çalışmalarda, indüksiyonun en hızlı halotan kadar hatta daha hızlı olduğu gösterilmiştir[59].

Uçucu bir anesteziğin eliminasyonu da kanda çözünürlüğü ile ilişkilidir. Sevofluranın %95-%98'i akciğerlerden elimine edilir. Bu eliminasyon için itici güç, inhale edilen gaz karışımı ile pulmoner kapiller kan arasındaki kısmi basınçlardaki farktır. İnsanlarda, emilen

sevofluran dozunun% 2 -% 5'i karaciğer tarafından metabolize edilir, bu da inorganik florür ve organik florür metaboliti heksaflüoroizopropanol oluşumuna neden olur [60]. Daha sonraki glukronik asitle konjuge edilir ve böbrekler aracılığıyla atılır. Sevofluranın biyotransformasyonu esas olarak P450(CYP)2E1 ile meydana gelir [61]. Sevofluran anestezisinden sonra serum inorganik florür konsantrasyonları doza bağımlıdır, 1 - 2 MAC saat sonra 10 -20 µmol / L'ye ve uzun süreli maruz kalma ile 20 -90 µmol / L'ye ulaşır [60]. Çoğu çalışma sevofluran anestezisinden sonra nefrotoksik etkiler gösteremese de, sevofluran kullanımından sonra hafif böbrek fonksiyon bozukluğunun bazı tartışmalı raporları, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından birlikte mevcut böbrek hastalığı olan hastalarda sevofluran kullanımında dikkat edilmesi için bir tavsiyeyle sonuçlanmıştır. İlginç bir şekilde, verilerin çoğu böbrek hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında farmakokinetikte hiçbir fark olmadığını bildirmektedir [62]. Perkütan kayıplar, toplam sevofluran alımının% 1'inden azını oluşturur [63].

- **Klinik Kullanımı**

Sevofluran, mevcut ajanlara kıyasla güvenli ve çok amaçlı bir inhalasyon anestezi ajandır. Sevofluran yetişkinlerde ve çocuklarda yatarak ve ayaktan tedavi ameliyatlarında anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesi için yararlıdır. Halen kullanılan tüm anestezi maddelerden sevofluranın fiziksel, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, ideal anesteziye en yakın olanlardır. Bu özellikler arasında yapısal stabilite, düşük tutuşabilirlik, keskin olmayan koku, havayolu geçişlerinde tahriş etmemesi, hızlı indüksiyona ve anesteziden hızlı uyanmaya neden olan düşük kan-gaz çözünürlüğü, minimal son organ etkileri, beyin kan akımında minimal etki, diğer ilaçlarla düşük reaksiyon durumu ve standart buharlaştırma teknikleri kullanılarak uygulamayı sağlayan buhar basıncı ve kaynama noktası bulunur [64].

- **Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Sevofluran, toplam periferik direnci azaltarak kan basıncını doza bağlı bir şekilde azaltır. Klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, kalp debisi genellikle korunur. Kalp hızı değişmeden kalır hatta azalır. Koroner kan akışı korunur ve diğer vasküler yataklara bölgesel kan akışı en azından sistemik hemodinamik korunduğunda korunmuş gibi görünür. Sevofluran açısından (desfluranın aksine), sempatik sinir sistem aktivasyonu gözlenir [65, 66].

Sevofluranın QT ve QTc intervalini uzattığı bildirilmiş olsa da [67], normal kalp iletim yolları üzerinde etkili değildir ve bu nedenle kardiyak elektrofizyolojik işlemlerde kullanılabilen güvenli bir ajan olarak düşünülür [64].

- **Solunum Sistemi Etkileri**

1.5 ve 2.0 MAC arasındaki konsantrasyonlarda apneye yol açan ventilasyonda bir azalma gözlenebilir. Sevofluran ile ventilasyon depresyonu, medüller solunum nöronlarının merkezi depresyonu [68] ile diyafragmatik fonksiyon ve [69]kasılma depresyonunun bir kombinasyonunun sonucudur[70]. Sevofluran, bronkodilatasyon sağlar ve histamin veya asetilkolin ile bronşiyal düz kas daralmasını azaltır ve astımlı hastalarda güvenli kullanılabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon sevofluranla doza bağımlı olarak inhibe edilir ve siklo-oksijenaz buna aracılık etmez [66, 71].

- **Hepatik ve Portal Sistem Etkileri**

Şu an kullanımda olan tüm inhale anestezikler, genellikle dozla ilişkili bir şekilde hepatik perfüzyonu azaltır. Hepatik kan akışı ve oksijenasyonun hepatosellüler hasarın yanı sıra hepatosellüler fonksiyon ve hepatik ilaç klerensi üzerinde etkisi olabilir. Halotan'ın artan anestezik konsantrasyonlarıyla genel olarak hem hepatik arteriyel hem de portal venöz kan akımını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, izofluran portal kan akımını azaltır ve hepatik arteriyel kan akımını sürdürür ya da kan akımını anestezisiz değerlere yükseltebilir.

Sevofluranın karaciğer perfüzyonu üzerindeki etkisi iyi araştırılmıştır. Manohar ve Parks tarafından yapılan ilk çalışmalarda organın kan akışı domuz modelinde radyoaktif olarak etiketlenmiş mikro kürecikler kullanılarak değerlendirildi. % 50 azot oksit ile 1.0 veya 1.5 minimum alveoler anestezik konsantrasyonda (MAC) sevoflurana maruz kalmak, her iki anestezik seviyede hepatik arteriyel akışta bir artışa neden olurken, bağırsak kan akışında mütevazı bir düşüş meydana geldi. Crawford ve ark. sevofluran ile anestezi uygulanmış sıçanlarda hepatik kan akışını inceledi ve hepatik arteriyel akıştaki artışlarla birlikte toplam hepatik kan akışının korunduğunu bulmuştur (MAC 1.0'da %25, 1.5 MAC'da %31). Bununla birlikte, bu hayvanlarda spontan solunum sırasında eş zamanlı hiperkarbi görüldü. Conzen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sevofluran ve izofluran, ortalama arter basıncını 70

mmHg'e düşüren anestezi konsantrasyonda total karaciğer kan akımını sürdürmüş, bununla birlikte ortalama arter basıncı 50 mmHg'e düşürüldüğünde total karaciğer akımını azaltmıştır.

- **Üriner Sistem Etkileri**

Yüksek veya düşük taze gaz akışına sahip orta-süreli sevofluran ve yüksek taze gaz akışına sahip uzun süreli sevofluran alan cerrahi hastalarda yapılan çalışmalarda, sevofluran anestezisini takiben böbrek toksisitesinin bulunmadığını gösteren renal fonksiyon ve / veya yaralanmanın hassas ölçümleri yapılmıştır. Düşük taze gaz akımıyla uzun süreli sevofluran alan cerrahi hastalarında yapılan çalışmalarda hassas önlemler dahil edilmedi. Gönüllüler üzerinde yapılan yedi çalışma doğrudan klinik uygulamayla ilişkili değildir; bununla birlikte, böbrek fonksiyonları ve/veya idrar konsantrasyonları ve/veya NAG, beta 2N, alfa 1N, AAP, alfa GST, pi GST, gama GTP, albumin, protein itrahi ve glukoz ve Cr klirensi gibi yaralanma için hassas önlemler uygulamanın önemli olup olmadığı sorununun ortaya koymaktadır. Uzun süre en fazla 2 L/dk taze gaz akışıyla sevofluran anestezisi alan gönüllüler üzerinde yapılan iki çalışmada, sevofluranın istenmeyen renal etkilerinin olabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer gönüllü çalışmalarda bu sonuç elde edilmemiştir. Özel durumlarda cerrahi hastaları üzerinde yapılan yayınlanmış 14 raporda, böbrek fonksiyonunun standart klinik ölçümlerinden elde edilen kanıtların prevalansı, renal toksisitenin olmadığını gösterilmektedir. Böbreğin artmış risk altında olabileceği bazı durumlar (ör. sevofluran kaynaklı hipotansiyon, ileri yaş ve böbrek yetmezliği ve başarısızlığı) gibi bazı durumlarda (ör. hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı) hassas önlemlerle yapılan çalışmalar rapor edilmiştir, ve diğerlerinde (ör. morbid obezite) yoktur. Böbrek fonksiyonlarının ve / veya yaralanmanın hassas ölçümleri ile yapılan çalışmalar da böbreğin artmış riskli pediyatrik hastalarda bulunamayacağı önemli bir grupta yoktur. Geçici iskemi, hemorajik hipotansiyon, nefrotoksik antibiyotikler, böbrek nakli ve diyabet gibi diğer risk durumlarının incelenmesi sevofluranın böbrek etkileri hakkında ek bilgi sağlayabilir.

- **Santral Sinir Sistemi Etkileri**

Sevofluran serebral bir vazodilatör ajandır. Beyin cerrahisi hastalarında, sevofluran mid-serebral arter akım hızını azaltmış ve epileptiform elektroensefalogram aktivitesine ve beyin içi basınç artışına neden olmamıştır [72]. Serebral otoregülasyon, düşük sevofluran

konsantrasyonlarında [73] sürdürülür, ancak daha yüksek dozlar otoregülasyon kapasitesini azaltır gibi görünmektedir [74].

1.2.3.2. Propofol

Propofol (2,6-diizopropilfenol), Imperial Chemical Industries Limited (Londra, İngiltere) tarafından geliştirilen, 1977 yılında John (Iain) Glen ve [75] Roger James tarafından patentli olarak geliştirilen ve 1986 yılında Avrupa ve 1989 yılında ABD'de ticari olarak piyasaya sürülen güçlü bir intravenöz hipnotik ilaçtır [76]. Bir çok anestezi ajanı gibi, propofol c-aminobütirik asit (GABA) reseptör agonistidir. Uygun bir farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) profiline sahiptir, bu da son otuz yıldır en sık kullanılan intravenöz anestezi haline gelmesine neden olmuştur [76, 77].

- **Fizikokimyasal Özellikleri**

Propofol suda çözünmez [78]. İlk önce sürfaktan Cremophor EL (polietoksillenmiş hintyağı); ancak, Cremophor'un neden olduğu düşünülen yüksek anafilaktik reaksiyon insidansı nedeniyle araç yakında bir lipid emülsiyonuna dönüştürüldü [78]. Propofolün Diprivan (AstraZeneca, Londra, İngiltere) formülasyonu 1989'da ABD'de piyasaya çıktı ve bugün hala dünya çapında mevcut bulunmaktadır. İntralipid bazlı bir emülsiyon (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Almanya) olarak formüle edildi ve soya fasulyesi yağı (100 mg/ml), gliserol (22.5 mg/ml) ve yumurta lesitini (12 mg/ml) ve elbette etken madde olarak propofol içermektedir [79]. Açılan ampullerin bakteri kontaminasyonu ile ilgili bir seri rapordan sonra, 1996 yılında formüle etilendiaminotetraasetik asit (EDTA; 0.05 mg/ml) [80] eklendi ve hala bazı ülkelerde satılmaktadır. Çözelti izotoniktir ve sodyum hidroksit eklenerek nötr pH elde edilir. pKa 20 °C'de 11.1'dir. Erime noktası 18 °C'dir ve bu nedenle oda sıcaklığında saklanmalıdır. Piyasada, farklı üreticiler tarafından üretilen farklı propofol formülleri vardır.

- **Farmakokinetiği ve Hedef Kontrollü İnfüzyonda Schneider Modeli**

Propofol sadece intravenöz kullanıma uygundur. Acı tadı ve yüksek ilk geçiş etkisine ve yüksek hepatik itirah hızı (%90) nedeniyle düşük oral biyoyararlanımına bağlı olarak enteral veya başka bir uygulama yolu için uygun değildir [81]. Bazı araştırmacılar, nanoparçacıklarda

uygulayarak propofolün oral biyoyararlanımını bir miktar başarıyla artırmaya çalıştılar, ancak bu uygulama deneysel olarak kalmaktadır [82].

İntravenöz uygulamadan sonra, propofol plazma proteinlerine (baskın olarak albümin) ve eritrositlere büyük ölçüde bağlanır. Serbest fraksiyonu sadece %1.2-1.7'dir. Propofolün % 50 kadarı eritrositlere bağlı olduğundan [83], birçok klinik PK araştırmacıları plazma propofol konsantrasyonlarından ziyade tüm konsantrasyonları ölçer. Propofol kan-beyin bariyerini (BBB) kolayca geçer ve hızlı bilinç kaybına neden olur (bazen bir ilacın dolaşımdan bir kez geçmesi için geçen süre içinde [84]). İndüksiyon hızı hasta ile ilişkili faktörlere (kardiyak output en önemli faktörlerden biridir) ve infüzyon hızına bağlıdır. Toplam plazma propofolünün yaklaşık% 1'i bağlanmamışken, BOS'ta propofolün serbest fraksiyonu yaklaşık % 31'dir [85]. Kan ve beyin konsantrasyonları arasındaki dengeye 30 dakika sonra ulaşılır ve sonuç olarak 0,01-0,02 toplam kan / BOS propofol oranı elde edilir [86]. Plasenta transferi de hızlı ve geniştir, venöz kan konsantrasyonu anne-fetus oranları 0,7 - 0,8 arasındadır [87]; Bununla birlikte, yenidoğan dolaşımından uzak olması nedeniyle, doğmamış yenidoğanlarda sadece minimal [88]ve kısa ömürlü klinik etkilere sahiptir ve bu nedenle sezaryen sırasında kullanım için güvenlidir [89]. Tek bir bolus veya kısa infüzyondan sonra, hızlı başlangıç dağılımı nedeniyle klinik etkilerin dengelenme süresi kısadır. Yavaş bir kompartmana ve yavaş bir kompartmandan yeniden dağılım da meydana gelir ve propofolün yüksek lipit çözünürlüğüne bağlıdır. Bu kompartmanın propofol absorbe kapasitesi yüksektir, bu da obez olmayan bireylerde bile kararlı durumda (Vdss; toplam vücut hacminin üç - dört katları) çok büyük bir görünür hacim ile sonuçlanır [90]. Bununla birlikte, uzun süreli uygulamadan sonra bile, klinik etkilerin dengelenmesi, diğer intravenöz hipnotiklere kıyasla hala oldukça hızlıdır, çünkü ilacın yavaş kompartmandan yeniden dağılımı, metabolizma ve atılım oranları ile karşılaştırıldığında yavaştır. Propofol için içeriğe duyarlı azalma süresi [91], diğer hipnotiklerle karşılaştırıldığında genellikle elverişlidir. Kısa bir infüzyon için (3 saat) % 80 azalma süresi 50 dakika iken, daha uzun infüzyonlar için (12 saat) 3,5 saate kadar artar [92].

Karaciğer, propofol metabolizması için esas bölgedir. Propofolün çoğunluğu (%70), üridin 50-difosfat (UDP) glukronoziltransferaz enzimi ile propofol glukronidle konjuge edilir. Propofolün yaklaşık %29'u 2,6-diizopropil-1,4-kinole (4-hidroksipropofol) hidroksile edilir. Bu adımda bir takım farklı sitokrom P450 (CYP) P450 izoformları dahildir. CYP2B6 ve daha

az ölçüde CYP2C9 ana katalizörlerdir. CYP2B6 üzerindeki çevresel ve genetik etkiler, en azından kısmen, karaciğer mikrozomlarında propofolün hidroksilasyonundaki bireyler arası değişkenliği açıklayabilir [93]. Propofol metabolitleri ardışık olarak 4-(2,6-diizopropil-1,4-kinol)-sülfat, 1-(2,6-diizopropil-1,4-kinol)-glukronid ve 4-(2,6-diizopropil-1,4-kinol)-glukronide konjuge edilir [94, 95] Majör metabolitlerin hipnotik aktivitesi yoktur. Karaciğer propofol metabolizmasında çok etkilidir, kan itrah oranı %90'dır. Bu etkinlik nedeniyle, propofol metabolizması kritik olarak sürdürülen hepatik perfüzyona bağlıdır ve hepatik kan akımındaki her türlü azalma propofolün metabolik hızını eş zamanlı olarak azaltır. Propofolün ortalama klirensi yaklaşık 2.2 L/dk'dır [90], bu değer total karaciğer kan akımından yüksektir. Metabolizmanın ekstrahepatik bölgeleri toplam propofol klitrensini %40'ını sağlar, bu değer, karaciğer naklinin karaciğersiz aşaması sırasında propofol metabolizması çalışmalarında doğrulanmıştır [96]. Böbrekler anlamlı derecede propofol metabolizmasına katkıda bulunur. İtrah oranı %60-70'dir [97, 98] ve toplam propofol metabolizmasının üçte birine karşılık gelmektedir. İnce bağırsaklar da % 24 itrah oranıyla metabolik olarak aktiftir [96]. Akciğerlerin rolü halen tartışmalıdır; bazı çalışmalar akciğerlerin aktif rolünü ortaya koyarken [99], diğerleri ortaya koymamaktadır [97], ya da akciğerlerin geçici bir propofol rezervuarı olduğunu ve daha sonra bağlanma bölgelerinden propofölü dolaşıma geri verdiğini belirtmektedir [100].

Metabolizmadan sonra, propofolün %88'i 5 gün içinde idrarla itrah edilir. Verilen propofolün %0.3'den azı değişmeden itrah edilir. Fenolik metabolitler (hastaların %1'i) nadiren idrarda yeşil renk değişikliği ile sonuçlanır [101]. Propofol ayrıca nefes vermeye de itrah edilir. Bu şekilde itrah edilen propofol miktarı oldukça küçüktür (milyar başına birkaç parçanın sayısı); bununla birlikte, ekspiryumla itrah edilen konsantrasyonlar plazma konsantrasyonlarına karşılık gelmektedir. Ekspiryumla itrah edilen konsantrasyonlar kullanılarak propofolün plazma konsantrasyonlarının hesaplanması ilgi çekici ama uygulanabilir değildir [102, 103]. B. Braun (Melsungen, Almanya) yakın zaman önce, ekspiryumdaki havasındaki propofol konsantrasyonunu ölçebilen, klinik olarak belgeli bir spektrometreyi piyasaya sürdü [104].

Propofol için birçok yetişkin PK modelleri yayınlanmıştır. Çalışma tasarımı, ilaç uygulanma profilinde ve modeli geliştirmek için kullanılan çalışma popülasyonundaki farklılıklara bağlı olarak model parametreler arasında büyük değişkenlik bulunabilir [105]. Çok sayıda çok kompartmanlı model olmasına rağmen, klinik kontrollü uygulamada, hedef

kontrollü infüzyonlar (TCI), yani Marsh [106]ve Schnider [107]modelleri için yaygın olarak sadece iki yetişkin modeli kullanılmaktadır. Marsh modelinde, hacimler (V1, V2, V3) hasta ağırlığının doğrusal bir fonksiyonudur, bölümler arası aktarım hızları (k12, k21, k13, k31) sabittir. Buna karşılık, Schnider modeli V1, V3, k13 ve k31'i sabitlemiştir ve yaşı V2, k12 ve k21 hesaplamasında ortak değişken olarak ve yağsız vücut ağırlığı, cinsiyet, toplam vücut kütlesi ve yüksekliğini metabolik açıklığın ortak değişkenleri olarak kullanmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi, Schnider modelinin Marsh modeli üzerinde bir yararı, doz ve infüzyon hızını hastanın yaşına göre ayarlamasıdır. Bu durum, yaşlı hastalarda TCI pompası tarafından uygulanan (başlangıçta veya hedef konsantrasyon arttığında) daha küçük bolus dozlarıyla sonuçlanır, bu da hemodinamik stabiliteyi artırabilir. Schnider modelinin bir dezavantajı, k10'un hesaplanmasına dahil edilen yağsız vücut kütle denkleminin paradoksal değerler üretebilmesi ve obezlerde idame infüzyon hızlarında aşırı artışlara neden olmasıdır [108].

- **Klinik Kullanımı**

Hemen hemen hiç uyarılma fenomeni olmadan hızlı ve sorunsuz indüksiyon, nispeten kısa bağlama duyarlı zaman, hızlı terminal yarı ömrü ve düşük postoperatif bulantı ve kusma insidansı (PONV), bu ajanı çok yönlü bir hipnotik ilaç yapar. Neredeyse tüm cerrahi tipleri için sedasyon ve anestezi için kullanılır, ancak hızlı psikomotor iyileşmenin en önemli olduğu ayaktan [109] ve nöroşirürji geçiren hastalarda anestezi için özellikle uygundur. Etkinliği ve faydası, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların sedasyonu [110] ve teşhis veya invaziv prosedürler uygulanan hastaların bilinçli sedasyonu için kanıtlanmıştır [111].

- **Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerinde büyük etkileri vardır. En önde gelen etki, kalp debisinde azalmaya eşlik eden sistemik kan basıncı azalmasıdır. Bu etki doza bağımlıdır ve sedatif dozlarda bile meydana gelir. Yaşlılarda ve fizyolojik olarak zayıf hastalarda daha çok dile getirilir [112]. Bu etkiye, en az kısmen, vasküler dirençte bir artışa eşlik eden sempatik tonusta önemli bir azalma aracılık etmektedir. Ayrıca, propofol fizyolojik barorefleks yanıtlarını da inhibe ederek kardiyovasküler depresyonu artırır [113]. Kardiyak kasılabilirlik korunur. Propofol sadece klinik aralığı aşan konsantrasyonlarda doğrudan negatif inotropik etkilere sahiptir, bu da yetmezliği olan ve olmayan insan kalplerinde benzer bir etkidir. Negatif

inotropik etki, Ca^{2+} 'nin sarkoplazmik retikuluma alımında konsantrasyona bağılı azalma aracılığıyla kontrol edilir, bu da kısmen aksi bir etkiyle Ca^{2+} 'ye duyarlı miyoflaman duyarlılığının artışına eşlik eder [114]. Hemodinamik yanıt, propofolün hipnotik etkisinin arkasındadır. Yaştan bağımsız hipnotik plazma etki bölgesi denge zamanı (T_{keo}) 2.5 dakika iken, hemodinamik yarı ömür plazma etki bölge denge süresi genç hastalarda 5 dakika, yaşlı hastalarda ise 10 dakikadır [115]. Kalp cerrahisinde propofolün kardiyoprotektif etkisi araştırma konusudur. Hayvan çalışmalarında, yüksek propofol dozları, serbest radikal temizleme etkileri uygulayarak ve lipid peroksidaz aktivitesini azaltarak iskemi-reperfüzyon miyokardiyal hasarın (IRI) doza bağılı zayıflamasına neden olmuştur [116]. Bu kalp koruyucu etkiler, sevoflurana bağılı etkilerden daha az belirgindir [117]. İnhal anestezik önkoşullamasının ve propofolün son koşullamasının bir kombinasyonu IRI'yı azaltmada sinerjik etkili gibi görünmektedir [118].

- **Solunum Sistemi Etkileri**

Propofol oldukça etkili bir solunum baskılayıcısıdır. Merkezi kemoreseptör hassasiyetini etkileyerek hiperkapni ve hipoksiye ventilatör yanıtlarını azaltarak doza bağılı bir şekilde ventilasyonu etkiler [119]. Yüksek dozlarda, propofol apneye neden olur. Ayrıca, üst hava yolu gevşemesine ve üst hava yolu reflekslerinin baskılanmasına [120]neden olarak solunum düzenini değiştirir [121]. Ayrıca, vagal ve metakolin kaynaklı bronkokonstrüksiyonu [122] zayıflatır ve hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu güçlendirir [123].

- **Hepatik ve Üriner Sistem Etkileri**

Karaciğerin ve böbreklerin propofol metabolizmasına ve itrahına dahil olması gerçeğinin aksine, fonksiyonları propofolden etkilenmiyor gibi görünmektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında propofol infüzyonu, arteriyel ve portal [124] venöz kan akımından [125] dolayı hepatik perfüzyonu [126] arttırırken, renal perfüzyon değişmeden kalmıştır [127]. Bununla birlikte, kalp debisi sürdürülmediğinde, organ perfüzyonu ve böylece karaciğer ve renal perfüzyon kötüleşebilir. Propofol infüzyonunun, fenol yeşil kromofor üretimine bağılı olarak yeşil cilt oluşumuna ve idrar renk değişikliğine neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca, idrarla ürik asit itrahi, propofol infüzyonundan sonra artar, bu da idrarda bulanık görünümle sonuçlanır.

- **Santral Sinir Sistemi Etkileri**

Propofol serebral metabolizmayı, kan akımını ve beyin içi basıncını azaltır. Bununla birlikte, büyük dozlar uygulandığında, sistemik arter basınçlarının belirgin düşmesi beyin perfüzyonunu önemli ölçüde azaltabilir.

1.2.3.3. Remifentanil

Remifentanil, 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından genel anesteziye ek olarak kullanılması onaylanan fentanil opioid ailesinin yeni bir bileşenidir [128]. Remifentanil artık uluslararası olarak birçok ülkede mevcuttur, ancak hala klinik uygulama ve geliştirmenin erken aşamalarında [129]. Farmakodinamik olarak, remifentanil en çok diğer fentanil benzerlerinden ayırt edilemez, analjezi, solunum depresyonu ve fentanil türevlerine özgü diğer etkiler meydana getirir. Remifentanilin benzersiz özelliği, kısa etkili farmakokinetik profilidir. Remifentanil'in ester yapısı, onu yaygın ester hidrolizine duyarlı hale getirir, bu da çok hızlı metabolizmaya neden olur. Bu nedenle remifentanil ilk gerçek "ultra kısa etkili" opioiddir.

• Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil, fenilperperidin bileşikler ile ilişkilidir. GI87084B olarak erken gelişiminde bilinen 3- [4-metoksikarbonil-4- [(1-oksopropil) fenilamino] -1-piperidin] propanoik asit metil esterin hidroklorür tuzudur. Remifentanilin fizikokimyasal özelliklerinin, klinik kullanımda önemli etkileri vardır [129, 130]. Diğer fentanil benzerleri gibi, remifentanil, oldukça yağda çözünür olan zayıf bir bazdır (oktanol/su partiyon katsayısı, pH 7.4'de 19.9). pKa 7.1'de, fizyolojik pH'da en çok iyonize olmayan formda bulunur. Plazma proteinlerine, en çok albit glikoproteinine yüksek oranda bağlanır (%70-%80). Remifentanilin yüksek oranda proteine bağlı olmasına rağmen, remifentanilin nispeten düşük pKa'sı, yayılabilir fraksiyonun (bağlanmamış, iyonize olmayan kısım) yüksek olduğu anlamına gelir. Yüksek yayılabilir bir fraksiyon, orta derecede lipit çözünürlüğü ile birlikte, remifentanili hızlı başlayan bir opioid yapar. Remifentanil serbest bazı glisinle formüle edilir. Glisin, memelilerin merkezi sinir sisteminde önemli bir inhibitör nörotransmitter olduğundan, tipik opioid etkilerine ek olarak, remifentanil kemirgenlerde intratekal olarak uygulandığında geri dönüşlü bir motor zayıflığına neden olur [131]. Bu nedenle, remifentanil intratekal veya epidural kullanım için onaylanmamıştır. Remifentanil, su, normal tuzlu su veya laktatlı Ringer çözeltisi (veya dekstroze

içeren aynı çözeltiler) içinde çözünen beyaz bir toz olarak tedarik edilir. Remifentanil uzun süreler stabil değildir, kullanımdan önce 24 saat içinde yeniden yapılandırılmalıdır.

- **Farmakokinetiği ve Hedef Kontrollü İnfüzyonda Minton Modeli**

Vücut boyunca remifentanil dağılımı hızlıdır ve lineer, doza bağlı çok kompartmanlı farmakokinetiği gösterir [132]. Remifentanil, bir ester bağlantısına sahip olması nedeniyle diğer opioidlerden farklıdır, bu da dokularda ve kandaki spesifik olmayan esterazlarla hidrolize duyarlı hale getirir. Ana bileşik, yaklaşık 800 - 2000 kat daha az güçlü olan ve değişmeden idrarla atılan remifentanil aside metabolize edilir [133]. Plazma kolinesteraz eksikliği ya da inhibisyonu metabolizmayı etkilemez [134]. 7.26'lık pKa'sı sayesinde, çoğu remifentanil molekülleri dolaşımda iyonize olmayan / lipitte çözünen formlarında bulunur ve lipit BBB'ye hızla nüfuz eder. Plazma-etki bölgesi arayüzünde denge hızlı bir şekilde gerçekleşir (1 - 1,5 dakika), bu da hızlı bir etki başlangıcı sağlar.

Remifentanilin farmakokinetiği ile ilgili önemli bir kavram, içeriğe duyarlı yarı ömürdür. İçeriğe duyarlı yarı ömür, sabit bir plazma konsantrasyonunu korumak için tasarlanmış sürekli bir infüzyonun durdurulmasından sonra kan plazma konsantrasyonunda % 50'lik bir azalma için gereken zamandır. "İçerik" infüzyon süresi anlamına gelmektedir.

Çok kompartmanlı farmakokinetik model gösteren bir ilaç intravenöz infüzyonla verildiğinde, öncelikle merkez kompartmana dağılır ve daha sonra bu kompartmandan bir ya da iki periferik kompartmana hareket eder. İnfüzyon sonlandırıldığında, dengeye ulaşılan kadar ilaç periferik kompartmanlara hareket etmeye devam etmektedir. Bu süreçte, ilaç ya metabolizma ya da itrahla plazmayı terk eder. Plazma konsantrasyonu düştükçe, ilacın konsantrasyon gradienti tersine döner ve ilaç periferden plazmaya geri dönerek, ilacın plazma konsantrasyonlarını sabitler ve sıklıkla farmakolojik etkiyi uzatır.

Remifentanil yaygın ekstrasvasküler metabolizmaya maruz kaldığı ve ekstrahepatik, spesifik olmayan kan ve doku esterazları ile hızla metabolize olduğu için, periferde birikmez ve klerensi hızlıdır. Remifentanilin etki bölgesindeki konsantrasyonun %50'ye düşmesi için geçen süre olan içeriğe duyarlı yarı ömür, uzun süreli bir infüzyondan sonra bile tutarlı bir şekilde kısa kalır (3-5 dk). Remifentanil konsantrasyonunun, bilgisayar modellerinde tahmin

edildiği gibi % 80 oranında azalması, infüzyon süresinin uzunluğuna bakılmaksızın <15 dakikadır [135].

İnfüzyon süresine bağlı olmayan bu dikkate değer derecede kısa içeriğe duyarlı yarı ömür, remifentanilin farmakokinetik tekilliğinin en olası kanıtıdır. Klinik olarak önemli olan bu özellik, içeriğe duyarlı yarı-ömürleri infüzyon süresine büyük ölçüde bağımlı olan diğer anilidopiperidin opioidlerden remifentanili ayırt eder.

Böylece, remifentanilin klinik etkisinin dağılımı hızlıdır ve diğer anilidopiperidinlerin aksine, tedavi edici etkisinin sonlandırılması çoğunlukla yeniden dağılım yerine metabolik klirensle bağlıdır. Hızlı başlangıç ve etki dengesinin birleşimi klinik olarak kolay titre edilebilirlik şeklinde yorumlanır. Remifentanil'in farmakokinetik özelliklerinin hepatik adrenal fonksiyonlardan [136, 137] büyük ölçüde bağımsız olduğu [136, 138] bulunmuştur. Karaciğer yetmezliği olan hastalar remifentanilin solunum baskılayıcı etkilerine daha duyarlıdır ve verilen etki için daha küçük dozlar gerekse de, klirens hızı değişmeyecektir. Böbrek hastalığı ile birlikte, doz değişikliği gerekmez. Farmakokinetik özelliklerinde değişiklik olmadan azaltılmış doz ihtiyacı da bir hayvan çalışmasında hemorajik şok ve hipovolemide bildirildi [139].

Remifentanil için Minto modeli popülerdir, çünkü büyük ölçüde hasta özelliklerine uygulanabilir. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanması için yaş kullanılır ama sıklıkla Schnider modelinde bu ayarlama farmakodinamik yanıtı etkilemez. Cinsiyete özgü LBM hesaplanır ve bazı parametrelerin hastaya göre uyarlanması için kullanılır.

• Klinik Kullanımı

Remifentanilin klinik kullanımı, ilaç etkisinin hızlı başlamasına, hassas titrasyona, stres tepkisini ve eylemin kısılmasını bastırmak için yeterli bir plazma konsantrasyonunu muhafaza etme yeteneğine izin veren bu opioidin benzersiz farmakokinetik profilini yansıtır. Remifentanil, bilinçli sedasyon ve analjezi sağlamak için, izlenen bir anestezi ortamında ve çeşitli endoskopik ve girişimsel radyoloji prosedürlerinde ve ayrıca ekstrakorporeal şok dalgası litotripsisinde tek başına veya hipnotik bir ajanla kombinasyon halinde kullanılmıştır. Solunum depresyonu genellikle bildirilir ama remifentanil diğer ajanlara göre daha hızlı iyileşme sağlar[140-142]. Anestezi, bolus remifentanil dozu kullanılarak veya trakeal entübasyondan önce standart bir hipnotik uygulanmadan önce birkaç dakika boyunca kademeli olarak

intravenöz infüzyonla başlatılabilir. Bu, laringeal refleksleri ve hemodinamik yanıtı yeterince azaltır ve nöromusküler bir bloke edici ajan kullanmadan trakeal entübasyona izin verir [143]. Remifentanil, bir çalışmada hastaların% 29'unu etkileyen olumsuz solunum olayları olsa da, erken postoperatif analjezide kullanılmıştır [144].

Hasta kontrollü bir infüzyon protokolü abdominal cerrahi sonrası ağrı kontrolü, doğum analjezi ve kolonoskopi sırasında analjezi için etkili olmuştur. Bir çalışmada hasta kontrollü postoperatif analjezi sırasında bulantı sıklığı yüksekti [145]. İnhal anesteziklerle birlikte remifentanil dengeli anestezisi, hemodinamik stabilite ve kolay titrasyon ile bildirilmektedir [146]. Majör torasik, abdominal ve nöroşirürji prosedürleri gibi çeşitli cerrahi prosedürler için total intravenöz anestezi sağlamak için sıklıkla propofol ile birlikte uygulanır. Kardiyak cerrahide, remifentanil sıklıkla propofolle birlikte "hızlı başlangıçlı kardiyak anestezi" için kullanılır [147].

Yoğun bakım hastalarında remifentanil, analjezi bazlı yatıştırıcı rejimde etkili ağrı kesici ve sedasyon sağlar, hasta konforunu artırır ve kısa süreli mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda hızlı ve öngörülebilir ekstübasyona izin verir. Endotrakeal vakum gibi ağırlı işlemler uygulanan hastalarda kafa içi basınç yükselmesi ve kardiyovasküler etkilere karşı baskılamada da etkilidir [148]. Ayrıca, organdan bağımsız eliminasyonu, kritik hastaların genellikle bir dereceye kadar organ işlev bozukluğuna sahip olduğu göz önüne alındığında, ilacı yoğun bakım ünitesi ortamında özellikle yararlı kılmaktadır. Nörolojik olarak zayıf hastalarda, sedasyondan sonra çabuk uyanma nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesi için faydalıdır. Remifentanil, mekanik olarak solutulan akut beyin hasarı olan veya beyin ameliyatı geçiren hastalarda hızlı ortaya çıkar [149].

- **Kardiyovasküler Sistem Etkileri**

Remifentanile karşı hemodinamik yanıt, diğer opioidlerinkine benzer, yani doza bağlı, vagal aracılı bradikardi ve arteriyel kan basıncında bir azalma şeklindedir. 2 µg/kg'a kadar olan dozlarda, remifentanil arteriyel kan basıncı ve kalp hızında minimal değişiklikler meydana getirir. Arteriyel kan basıncı genellikle yaklaşık% 15-30 oranında azalır ve bu etki yaşlı, hipovolemik ve obez hastalarda daha belirgindir. Yaşı 65 üzerinde olan deneklerde, doz %50 azaltılmalıdır. Obez hastalarda, doz asıl kiloya değil ideal kiloya göre hesaplanmalıdır.

Hipotansiyon ve bradikardi, infüzyon hızını veya eşzamanlı anestezi dozunu azaltarak ve uygun şekilde intravenöz sıvılar, vazopresör veya antikolinergik ajanlar kullanılarak kontrol altına alınabilir. Asistoli remifentanile atfedilmiştir.

Gerçek veya potansiyel miyokard iskemi varlığında, anestezinin temel amacı daha fazla iskemik fenomeni önlemektir. Esas olarak hipertansiyon ve taşikardi ile belirlenen miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltarak elde edilir. Remifentanil kullanımı, intraoperatif stresi en aza indirgeyen ve kalp hastalığı olan hastalarda ve kalp cerrahisi sırasında hemodinamik stabilite sağlayan derin intraoperatif analjeziye olanak sağlar. Ayrıca, özel farmakokinetik özellikleri spontan solunumun ve ekstübasyonun erken dönmesine olanak sağlar.

- **Solunum Sistemi Etkileri**

Opioidler, hiperkarbi ve hipoksiye karşı solunum yanıtını doza bağımlı olarak baskılar. Remifentanilin solunum depresan etkisi birçok çalışmada bildirilmiştir ve remifentanil, izlenen anestezi bakım bağlamında veya erken postoperatif analjezide olduğu gibi spontan solunumu olan hastalarda kullanıldığında özellikle önemlidir. Ayrıca, hipnotik bir ajanla birleştirildiğinde sinerjistik etki oluşur ve solunum depresyonu olasılığı artar. Remifentanil, izlenen bir anestezi bakım ortamında kullanıldığında solunum parametreleri dikkatle izlenmelidir. Bununla birlikte, genellikle tamamlayıcı oksijen uygulanır, rastgele kullanımı, endtidal karbon dioksit de izlenmedikçe SpO₂ izlemi aracılığıyla solunum depresyonu tanısında gecikmeye neden olabilir. Bu bağlamda, 0.05 – 0.10 µg/kg/dk ile küçük dozda hipnotik ajan (ör. benzodiazepin veya propofol) ile infüzyonu genellikle iyi tolere edilir ve etkilidir.

İnfüzyon hızında büyük değişikliklerden kaçınmak, izlenen anestezi bakımı altındaki prosedürler sırasında özellikle önemlidir, çünkü bu hastalarda güvenli hava yolu ve istenmeyen etkiler hızlı ve beklenmedik şekilde ortaya çıkabilir. Önemli olarak, remifentanil sadece solunum ve kardiyovasküler işlevlerin tam olarak izlenmesi ve desteklenmesi düzeninde ve anestezi ilaçların kullanımı ve solunum ve kalp resüsitasyonu dahil olmak üzere beklenen istenmeyen etkilerin tespit edilmesi ve kontrol altına alınması konusunda özel olarak eğitilen nitelikli tıbbi ekip tarafından gerçekleştirilmelidir. Kritik olarak hasta kişilerde, > 0.05 µg/kg/dk remifentanil infüzyon hızında solunum baskılanması meydana geldi. Mekanik olarak solunumu

sağlanan hastalar arasında, ekstübasyondan sonra spontan solunumun iyileşmesi morfine göre anlamlı derecede daha iyi bulundu.

Diğer etkili opioidlere kıyasla remifentanilin asıl avantajı, ventilasyonun kontrol altında olduğu anestezi sırasında, belirgin solunum depresyonu ve derin analjeziyle sonuçlanan yüksek dozlarda, infüzyon sonlandırıldıktan sonra 10 dakika içinde uygun spontan ventilasyona olanak sağlar. Büyük opioid dozları hemodinamik yanıtları ağırlı uyarılara doğru azaltır ve propofol ve uçucu anestezikler gibi diğer ilaçlara olan ihtiyacı azaltır. Sufentanil ve fentanil gecikmiş ve tekrarlayan solunum depresyonu gösterirken, remifentanil ile bu etki bildirilmemiştir.

- **Hepatik ve Portal Sistem Etkileri**

İki grup, remifentanilin karaciğer hastalığı olan hastalarda etkilerini araştırmıştır. Her iki araştırmada da karaciğer hastalığı olan ve normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar arasındaki klerens arasında anlamlı bir fark bulunmadı. İlginç bir şekilde, karaciğer transplantasyonunun karaciğersiz fazında aynı klirens oranı gözlenmiştir. Bu nedenle, remifentanilin metabolizmasının hepatik fonksiyondan etkilenmediği bulunmuştur. Bununla birlikte, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastaların remifentanilin neden olduğu solunum depresyonuna karşı daha savunmasız olabileceği bildirilmektedir.

- **Üriner Sistem Etkileri**

Remifentanilin şiddetli böbrek hastalığında solunum depresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalar ve kontroller arasında klinik olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir, bu da remifentanil bazlı anestezinin böbrek hastalığı olan hastalar için uygun olacağını düşündürmektedir.

- **Santral Sinir Sistemi Etkileri**

Klinik olarak kullanılan dozlarda remifentanilin hipnotik ya da amnestik etkisi yoktur. Bu nedenle, tüm opioidler gibi anestezi sırasında hipnotik bir ajan ile ilişkili olmalıdır. Nörolojik fonksiyonun erken değerlendirilmesi gerektiğinde, hızlı anestezi ortaya çıkması remifentanil bazlı anestezinin bir avantajıdır. Remifentanil şu anda beyin cerrahi operasyonları sırasında çeşitli zararlı uyarılara analjezik etkilerin mükemmel titrasyonunun yanı sıra

postoperatif nörolojik fonksiyonun hızlı iyileşmesi ve erken değerlendirilmesine izin veren ideal bir narkotik ajan olarak önerilmektedir.

Opioidlerin serebral metabolizma üzerinde az bir etkisi var gibi görünmektedir. Remifentanilin oksijenin serebral metabolik hızını azaltması gibi olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, zararlı uyarılar sırasında oldukça stabil elektroensefalogram vermektedir. Remifentanilin intrakraniyal basınç üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalarda, ilacın genellikle intrakraniyal basıncı minimal serebral perfüzyon basıncı değişiklikleri ile azalttığı gösterilmiştir. Beyin cerrahi yoğun bakım ünitesinde intrakraniyal basınç kontrolü, propofol / mannitol tedavisine dirençli yüksek intrakraniyal basınç tedavisi ve standart tedavilere yanıt vermeyen ajitasyon için remifentanil kullanımı önerilmiştir.

Motor ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin izlenmesinin, kraniyal ve omurga prosedürleri sırasında kalıcı nörolojik eksikliklerin önlenmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Motor uyarılmış potansiyellerin izlenmesi sırasında koşulların optimize edilmesi, kalitesi stimülasyon paternine ve anestezi tekniğine bağlı olduğundan özellikle zordur. Opioidler, propofol ve tiyopental gibi ajanlar, miyojenik baskıyı sağlar, ancak nörojenik olmayan, motorla uyarılmış potansiyelleri doza bağımlı bir şekilde baskılar.

Remifentanil en az baskılayıcı etkileri gösterir. Ayrıca, bu vakalarda nöromüsküler bloke edici ajanlar kullanılmadan genel anestezi sürdürüldüğünden, yüksek dozlarda remifentanil, ortaya çıkmada gecikme endişesi olmadan cerrahi uyaranlara somatik yanıtların yeterli şekilde baskılanmasını sağlar. Opioid uygulaması, genelleştirilmiş tonik-klonik nöbet benzeri aktivite ("opioid nöbet sendromu") ile ilişkilendirilebilir. Epilepsi öyküsü olmayan hastalardaki nöbetler bazı vaka raporlarında remifentanil uygulanmasıyla ilişkilendirilmiştir.

1.3. Basınç

1.3.1. İntraabdominal Basınç

Doğrulanmamış tanı ile akut karın durumlarından muzdarip kritik hastalarda karın içi basınç (IAP) varyasyonundan kaynaklanan komplikasyon insidansı yüksektir ve artan IAP ölçüm taleplerini doğrular. Karın içi basınç, karın boşluğu içinde gizlenen ve karın duvarı ile vissera arasındaki etkileşimin sonucu olarak kararlı durum basıncı olarak tanımlanır. IAP, solunum fazına ve abdominal duvar direncine göre değişir. 5 mmHg'ye kadar karın içi basınç

seviyeleri yetişkinlerde fizyolojik olarak kabul edilir; ancak, obezite gibi patofizyolojik önemi olmayan durumlardan muzdarip hastalarda, IAP 10 - 15 mmHg arasında değişebilirken, kritik hastalarda IAP değerlerinin 5 - 7 mmHg olması beklenir.

Karın uyumu sınırlıdır; bu nedenle, yüksek, fizyolojik olmayan basınç seviyeleri, potansiyel olarak ciddi iskemik veya dolaşım değişikliklerine yol açan doku perfüzyonuyla etkileşir. Karında lezyonları veya hastalığı olan hastalarda organ disfonksiyonu ve artmış IAP arasındaki korelasyon gösterilmiştir, bu da hastanın genel durumunun bozulmasına neden olur. Karın içi basınç ölçüm sisteminin devreye alınması ve kullanımı hemşirelik ekibi tarafından gerçekleştirilen işlemlerdir; bu nedenle hemşireler prosedürü uygun şekilde yerine getireceklerse teorik bir arka plan gereklidir, bu da sorunun erken fark edilmesini sağlar ve daha düşük komplikasyon endeksleri ile tıbbi yardım sağlar. IAP ölçüm güvenilirliği, terapötik karar verme sürecinde önemli bir faktör olduğu için, tekniğin güvenli bir şekilde uygulanması için eğitilmiş profesyoneller gereklidir. Bununla birlikte, KİB izlemesindeki uyumsuzluklar açıktır ve sonuçların uygun şekilde yorumlanması ve ölçümler arasında zaman aralıklarının oluşturulması ile birlikte doğru ölçüm yöntemi belirlenmeye devam edilmektedir. Bu nedenle, mevcut belirsizlikleri açıklığa kavuşturmak ve hastalara kaliteli bakım sunmak için bilimsel, kanıta dayalı analiz gereklidir.

1.3.2. İntratorasik Basınç

Kardiyovasküler belirtilere esas olarak yüksek intratorasik basınç nedeniyle kalbin yetersiz dolumu neden olur. Yüksek intratorasik basınç, sağ veya sol ventrikül diyastol sonu hacmini artırmadan santral venöz basıncı ve pulmoner arter wedge basıncını artırır. Eş zamanlı olarak, sol ventriküler art yük, sistemik vasküler dirençteki artışa bağlı olarak artar. Sonuç olarak, kalp debisi, ön yükteki azalmaya ve art yükteki artmaya sekonder olarak ön inme hacmindeki bir azalmadan etkilenir. Etki kardiyak tamponad ile benzerdir ve belirgin bir pulsus paradoksus görülebilir. Bu nedenle hastanın hacim durumunun değerlendirilmesi, artmış IAP durumunda yanıltıcı olabilir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda arteriyel basınç takibi, yeterli intravasküler hacme rağmen sistolik basınç değişimi gösterebilir. İntravenöz sıvı uygulaması kalp dolumunu ve çıktısını akut olarak artırabilir, ancak bağırsak ödeminin şiddetlenmesi nedeniyle zararlıdır.

1.3.3. İntrakranial Basınc

İntrakranial basınç (İKB) ve belirleyicilerinin sistematik tartışması, 18. yüzyılın başında İskoç anatomi uzmanı Alexander Monro ve yurttaşı olan cerrah George Kellie'nin çalışmalarına dayanmaktadır. Daha sonra Amerikalı beyin cerrahı Harvey Cushing tarafından düzenlenen İKB modeli Monro-Kellie doktrini, İKB'ı yöneten temel ilkeleri detaylandırmaktadır. Prensip olarak, kafa içi boşluğun hacmi normal koşullar altında sabittir ve bu nedenle, sabit bir İKB'nın bakımı, içeriğinin hacmine bağlıdır. İntrakranial yapılar arasında (1) beyin dokusu; (2) kan ve (3) beyin omurilik sıvısı (BOS) yer alır. Beyin dokusu sıkıştırılamadığından, sabit İKB sıvı bileşenlerinin giriş ve çıkışının dengelenmesini gerektirir; yani, arteriyel kan girişi ile venöz kanın kafadan çıkışı arasında ve ayrıca BOS üretimi ve drenajı arasında bir denge olmalıdır. Bu nedenle, yüksek İKB, üç bileşenden herhangi birinin hacmini arttıran herhangi bir mekanizmadan kaynaklanabilir. Alternatif olarak İKB, bir sistemin hacmini azaltarak telafi etme yeteneğinin ötesine genişleyen bir kitle, intrakraniyal kanama veya serebral ödem gibi dördüncü bir bileşenin eklenmesiyle de artabilir [150, 151].

Postür, beyin aktivitesi, kardiyovasküler fonksiyon, solunum fonksiyonu ve adrenerejik ton değişiklikleri dahil olmak üzere düzenli fizyolojik koşullar altında ortalama İKB'da bazı değişiklikler beklenir. İKB'da bir miktar değişkenlik beklendiğinden, KİB izlemenin klinik kullanımı, taban çizgisi oluşturmak için zaman ortalamalı bir KİB kullanılır ve en az 30 dakika boyunca gece ölçümü koma olmayan hastalarda "altın standart" olarak kabul edilir. Benzer şekilde, İKB'daki değişiklikler en az 5 dakikadan daha uzun süre sürdürüldüğünde klinik öneme sahiptir. Ortalama İKB'nın fizyolojik sınırları sırtüstü yetişkinlerde 7–15 mm Hg, çocuklarda 3–7 mm Hg ve bebeklerde 1,5-6 mm Hg'dir, ancak pediatrik popülasyonlardaki ortalama İKB yaşa bağlı olarak değişebilir ve iyi belirlenmemiştir. ICP'nin fizyolojik sınırları dahilinde tutulması, beyin hasarını önlemek için kritik öneme sahiptir [152-154]. Yüksek İKB ile ilişkili yaralanma esas olarak iki mekanizmadan biri aracılığıyla meydana gelir: (1) serebral iskemi ve (2) beyin hernisi. Serebral kan akışı (CBF), aşağıdaki ortalama CPP = MAP-ICP ilişkisiyle hem ortalama arter basıncı (MAP) hem de ICP tarafından yönetilen serebral perfüzyon basıncına (CPP) oldukça bağlıdır. Buna göre, ICP arttıkça, CPP'yi sabit tutmak için, öncelikle kalp debisindeki artışla MAP artar. MAP'nin yükselmesi yoluyla kompensasyon kapasitesinin ötesinde yüksek ICP varlığında, CPP tehlikeye girecektir ve serebral iskemi görülebilir. Monro-

Kellie hipotezi altındayken, intrakranial boşluk sabittir, elbette kafatası tabanında beyin kökünü oluşturmak üzere foramen magnum, omurga ve BOS ile dolu spinal kanal aracılığıyla çevre boşluk, beyin ve intrakranial BOS devam eder. İKB yeterli derecede yükseldiğinde, intrakranial boşluk ve spinal kanal arasındaki basınç farkı beyin dokusunun aşağı doğru hareketine neden olabilir (ör. fitiklaşma), bu da hayati beyin kökü yapılarını baskılayabilir ve hemen ardından ölüm dahil olmak üzere birkaç nörolojik sonuca neden olur [155, 156].

Fizyolojik koşullar altında bile İKB'da bir miktar değişkenlik beklendiği için, kararlı bir ortalama İKB'ı muhafaza etmek için intrinsik kompensatuar edici mekanizmalar vardır. Bunların başında beyin venöz kan havuzunu değiştirme yeteneği gelir. Ek olarak, sınırlı da olsa, bazı BOS'ların kafa içi boşluktan ve omurga kanalına doğru daha fazla genişleme kabiliyeti vardır. Bu kompensatuar rezerv sınırlıdır ve sistemin uyumluluğuna bağlıdır. Rezerv tükendiğinde, hacimdeki küçük yükselmeler İKB'da potansiyel olarak tehlikeli sürekli yükselmelere yol açacaktır. İKB'daki değişiklikleri azaltan bu mekanizmaların yanı sıra, serebrovasküler otoregülasyon, serebral arteriyolar direncini değiştirerek İKB değişiklikleri karşısında gerekli CPP'yi sürdürmek için çalışır. Bununla birlikte, otoregülasyon, sadece sırasıyla hiperfüzyon ve serebral ödemin ortaya çıkabileceği 50-150 mmHg'lik bir CPP arasında etkilidir. Ayrıca, otoregülatör kapasite de karbondioksitin arter basıncına bağlıdır (PaCO_2). Hiperkapni, serebral damarların genişlemesine, CBF'de bir artışa ve hiperperfüzyon riskine neden olur. Tersine, hipokapni, iskemiye neden olabilecek vazokonstriksiyona neden olur [157, 158].

İKB bileşenlerinin erken karakterizasyonu ve klinik sonuçlar için önemi, klinik yönetimi yönlendirmek amacıyla İKB'ı ölçme arzusuna yol açmıştır. İKB'ı azaltmak için en erken cerrahi yaklaşım, konjenital hidrosefali olan çocuk hastalarda BOS'u boşaltmak için kullanılan eksternal ventriküler drenajın (EVD) kullanılmasıydı. Sadece 20. yüzyılın başlarında, EVD'ler güvenli bir şekilde ve iyatrojenik intrakraniyal enfeksiyonlardan kaçınmak için aseptik teknikle yerleştirilebildi. Bundan kısa süre sonra, İKB izlemenin ilk örneği EVD tabanlı bir manometrik sistem kullanarak, Adson ve Lillie tarafından 1927 tarihli makalelerinde tanımlanmıştır. O zamandan beri İKB izlem endikasyonu genişledi ve şu anda İKB'nın izlenmesi gereken en yaygın nörolojik ve nöroşirürji patolojileri arasında travmatik beyin hasarı (TBI), subaraknoid kanama (SAH) ve hidrosefali bulunur [159].

1.4. Kafa İçi Basınç Değerlendirmesi

ICP izleme yöntemleri invaziv ve non-invaziv yaklaşımlara bölünebilir. İnvaziv yöntemler arasında sıvı bazlı sistemler ve implante edilebilir mikro-transdüserler yer alır. Çoğu İKB'nin dolaylı ölçümünü öneren invaziv olmayan yöntemler bu metinde daha sonra konuşulacaktır. İnvaziv yöntemler arasında, EVD kullanılarak yapılan İKB izlemi, sadece doğruluğu nedeniyle değil, aynı zamanda BOS drenajına olanak sağlayarak terapötik amaçlara hizmet ettiği için altın standart olarak değerlendirilmektedir. EVD'ler, kateterdeki basınç intraventriküler basınçla dengelendiği için sıvı bazlı izleme izin verir. Bu basınç, basınç ölçümünün yapıldığı bir gerinim ölçer dönüştürücü aracılığıyla harici bir serum fizyolojik dolu tüpe iletilir. Doğası gereği küçük ventrikül boyutu olan veya ileri beyin şişmesine atfedilebilen ventriküler kompresyonu olan hastalarda EVD'nin yerleştirilmesi zor olabilir [160]. Ayrıca, yerleştirme sırasında % 5-7 oranında kanama riski vardır. İntrakraniyal enfeksiyon riski beş gün sonra tahmini % 5'lik bir riskle artmaya başladığı için, EVD'ler uzun süreli ICP izlemi için uygun değildir. Başka bir sıvı bazlı sistem, ucu dura içinden subaraknoid boşluğa uzanan kafatasında delinmiş bir delikten sokulan subaraknoid vidadır. Bununla birlikte, bu cihazlar BOS'u boşaltamazlar ve lokal yara enfeksiyon riski önemli ölçüde fazladır [161-163].

ICP ayrıca gerinim ölçer cihazları, pnömatik sensörler ve fiber optik sensörler gibi implante edilebilir mikro transdüserler kullanılarak da ölçülebilir. Gerinim ölçer cihazlarda İKB değişiklikleri diyaframın bükülmesine neden olarak İKB'ı hesaplamak için kullanılan elektrik direncinde değişikliklere yol açar. Pnömatik sensörlerde, probun uzak ucunda bir balon bulunur; burada balon üzerine uygulanan basınç, çevredeki dokunun basıncına (yani İKB) eşittir. Pnömatik sensörler ayrıca intrakranial uyumu ölçmek için de kullanılmaktadır. Fiber optik sensörlerde, İKB'daki değişiklikler, sensörün ucunda yer değiştirebilir bir aynayı hareket ettirir ve fiber optik kablo boyunca geri yansıyan ışığın yoğunluğunu değiştirir [164]. Çoğu mikro-transdüser prob ucu, intraparenkimal olarak yerleştirilir, ancak bunlar intraventriküler, subaraknoid, subdural veya epidural bölmeye de yerleştirilebilir. İmplant edilebilir mikro-transdüserlerin avantajları, EVD'lere kıyasla daha düşük enfeksiyon oranları ve kanama riskidir. Bununla birlikte, bunlar daha pahalıdır ve pnömatik sensörler hariç, genellikle yerinde bir kez yeniden kalibre edilemez, bu da ICP ölçümlerinin hassasiyetini etkileyebilir [165].

Mikro-transdüserler genellikle EVD yerleşiminin başarılı olmadığı durumlarda veya klinisyenler BOS drenajının gerekli olmayacağına karar verdiklerinde kullanılır.

ICP'nin yönetiminin klinik açıdan belirgin bir yararı olsa da, literatürde ICP izlemenin sadece hastanın nörolojik muayenesine, görüntüleme bulgularına ve klinisyenlerin kararına dayalı olarak yönetime kıyasla klinik yarar sağlayıp sağlamadığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar İKB takibinin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterirken, diğerleri İKB takibinin sadece yararlı değil, aynı zamanda daha kötü sonuçlara yol açabileceğini öne sürmektedir. Özellikle, bazı çalışmalarda İKB takibi, İKB takibi olmadan tedavi edilen hastalara kıyasla mortalitede önemli bir artış, daha uzun hastanede kalış süresi, komplikasyon oranı ve hastane kaynaklarının kullanımında artış ile ilişkilendirilmiştir. Travmatik beyin hasarı (TBH) olan hastalarda İKB takibi yapılan tek randomize kontrollü çalışma 2012 yılında Chestnut ve ark. tarafından yapıldı. Yazarlar, tedavileri sadece görüntüleme ve klinik muayene ile yönlendirilen hastalar ile ek olarak invaziv ICP takibi alan hastalar arasındaki sonuçları karşılaştırmışlardır. Toplam 6 aylık mortalite oranı yaklaşık % 40 olup, İKB takibi yapılan hastalarda tedaviye sadece nörolojik muayene ve seri BT görüntülemeyle yönlendirilenlere kıyasla sağkalım yararı görülmemiştir. Özetle, kritik hastalarda İKB takibinin klinik yararının geliştirilmesi için yer vardır [166].

İKB takibi için invaziv yöntemler İKB ölçmenin en doğru yoludur. Ayrıca, EVD'ler teşhis bilgileri sağlamaktan başka BOS drenajı yoluyla terapötik bir fayda sağlar; bu nedenle, invaziv İKB monitörlerinin yerleştirilmesiyle ilişkili risklere rağmen, bunlar kritik hastaların çoğunda gerekli olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, ICP'yi değerlendirmek için invazif olmayan yöntemlerin arzu edileceği spesifik klinik durumlar ve popülasyonlar vardır. Birincisi, alanda veya beyin cerrahlarının olmadığı yerde, invaziv müdahalelere hemen erişilemeyen durumlarda hastaları yüksek İKB taramak için invaziv olmayan izleme yöntemleri kullanılabilir. Ayrıca, invaziv olmayan tarama, yüksek ICP şüphesi olan hastalarda yapılabilir, ancak olasılığın dışlanması gerekir. Bu da bunlara ihtiyaç duymayan hastalarda invaziv monitörlerin yerleşimini azaltabilir [164].

Nörolojik açıdan kritik ortamda, transkraniyal Doppler (TKD) en sık subaraknoid kanamaya bağlı vazospazm ortamında serebral kan akışındaki (CBF) değişiklikleri izlemek için bir araç olarak kullanılır. TCD'den türetilen verilerin kullanıldığı bir takım modellerde, invazif

olarak ölçülen İKB ile korelasyon göstermiştir; bu modellerde, orta serebral arterdeki akış hızı (FV), arteriyel kan basıncı ve pulsatilite indeksi (PI) ölçümleri kullanılmıştır. Yakın zamanda yapılan prospektif, kafa kafaya yapılan bir araştırma, bu yaklaşımları birleştiren bir modelin kullanılmasının ICP'yi tahmin etmede bireysel olarak daha üstün olduğunu bulmuştur [167]. Birleştirilmiş modelden türetilen ICP tahmini, invaziv ICP ölçümleriyle ($R = 0.47$; $p < 0.05$) ilişkili ve 0.73 eğrisinin altındaki bir alanla ($p < 0.05$) gerçekleştirildi. Hesaplamalı modelleme TCD temelli İKB hesaplamaları daha doğru hale getirmeye devam ederken, tekniğin klinik bakımla yaygın entegrasyonunda bazı doğal sınırlamalar vardır. Çoğu ultrasonografik teknik gibi, TCD de gözlemciler arası ve gözlemciler arası değişkenliğe eğilimlidir. Ayrıca, bir kerelik bir ölçüm sağlar ve bir tarama aracı olarak potansiyele sahip olsa da, sürekli izleme gerektiren hastalarda yeterli olmayacaktır. Son olarak, hastaların % 10-15'inde kafatası özellikleri ultrason dalgalarının iletimini sınırlayarak TCD'yi yorumlamayı zorlaştırır. CBF ve otoregülasyonun TCD bazlı değerlendirmesi, TCD tabanlı İKB hesaplamalarından daha başarılı olmuştur ve bu nedenle bu teknoloji bir İKB sensörü yerine bir nöro-izleme yardımcı maddesi olarak klinik uygulamaya daha erken dahil edilebilir [168].

Optik sinir intrakraniyal boşluktan orbitaya çıktığında, hala dural kılıfla çevrilidir. Bu nedenle, siniri çevreleyen subaraknoid boşluk, intrakraniyal subaraknoid boşluk ile bitişiktir. İKB'daki yükselme, subaraknoid boşlukta BOS aracılığıyla ileterek, optik sinir kılıfının dilatasyonuna yol açabilir, bu da transoküler ultrasonografi kullanılarak tespit edilebilir. Birçok çalışma, invazif olarak ölçülen İKB ile ultrasonografik ONSD ölçümleri arasında, sırasıyla 0,90 ve 0,85'lik genel duyarlılık ve özgüllük ile bir korelasyon göstermiştir. Yakın zaman önce yapılan bir prospektif çalışmada, benzer duyarlılık ve özgüllük gösterilmiştir ve yüksek İKB tanısı için en uygun cut-off değeri olarak 5,6 mm'lik bir çap önerilmektedir. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik TCD'ye göre daha düşük gibi görünse de, bu teknoloji yüz travması olan hastalarda veya ONSD'yi (örneğin Grave hastalığı, sarkoidoz) etkileyebilecek hastalıkları olan hastalarda kullanılamaz. Ayrıca, İKB'da akut dalgalanmalar olduğunda ONSD'nin özgüllüğünün azaldığına dair bazı öneriler vardır [169, 170]. Bununla birlikte, ONSD ölçümleri invaziv izlemenin kullanılmadığı ortamlarda İKB için bir tarama testi olarak faydalı olabilir. Optik koherens tomografi (OCT), İKB ölçümü için denenmiş bir başka oftalmolojik yaklaşımdır. Aynı zamanda İKB'nın optik sinir kılıfı yoluyla iletilmesine de bağlıdır ve çocuklarda ICP'nin değerlendirilmesinde yüz güldürücüdür [171].

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak saptanabilen, yüksek İKB ile ilişkili çeşitli gros anatomik değişiklikler vardır. Örneğin, yer kaplayan bir lezyonun varlığı ventriküllerin sıkışmasına ve orta hat kaymasına neden olabilir. Benzer şekilde, genişlemiş ventriküller hidrosefaliye işaret edebilir ve serebral ödem gri ve beyaz cevher bağlantılarında diferansiasyon kaybına neden olabilir [172]. CT'ler ve MRG'ler rutin olarak teşhis amaçlı kullanılır ve İKB hakkında nitel bilgi sağlayabilir. Küçük bir pilot çalışmada, net transkraniyal kan ve BOS akışını değerlendirerek ICP'yi tahmin etmek için MRI bazlı bir teknikle, İKB normal veya yüksek olan hastalar ayırt edilebildi [173]. TBI hastalarında yapılan bir başka küçük çalışmada, BT ile belirlenen CSF hacminin toplam intrakraniyal hacme oranını % 67'lik bir tahmin doğruluğu ile kullanan bir hasta alt grubunda normal ve yüksek İKB'ı ayırt etme yeteneği gösterilmiştir [174]. Görüntüleme nitel olarak kullanılmaya devam etmekle birlikte, şu anda bu yöntemler yüksek İKB için tarama araçları kadar bağımsız olarak yeterince güvenilir değildir.

İmplant ventriküler-peritoneal (VP) şantları olan hastalarda şant arızasını tespit etmek ve kronik intrakraniyal hipertansiyon bozukluğu olan hastalarda İKB'ı değerlendirmek için uzun süreli İKB takibi gereklidir. Enfeksiyon riski, bu hasta popülasyonlarında uzun süreli transkraniyal takip (örn. EVD, cıvatalar) yapılmasını engeller ve bu nedenle implante edilmiş telemetrik sensörler olası bir çözüm olarak değerlendirilmiştir. Yıllar boyunca birkaç farklı sensör denenmiştir ve piyasada bulunan iki sensör, hem subkutan olarak oturan bir muhafaza biriminden hem de kafatasındaki küçük delikten intrakraniyal olarak uzanan bir elemandan oluşan gerinim ölçer mikro transdüserlerdir. Neurovent P-tel'de (Raumedic, Helmbrechts, Almanya), sensör intraparenkimal bir mikro transdüserdir; Sensör Rezervuarı (Miethke, Potsdam, Almanya), intraventriküler katetere bağlı BOS rezervuarına entegre bir ünitedir. Her iki sistemde, İKB'daki değişikliklerin ürettiği devre direncindeki değişiklikler bir mikroçip üzerine kaydedilir ve daha sonra bilgiler harici bir cihaz kullanılarak klinisyen tarafından okunabilir. Her iki teknoloji de, kronik şant hastalarında kapak ayarlamalarını yönlendirmek için sensörden türetilen İKB bilgilerinin kullanılması amacıyla umut vaat etmiştir. CSF akışına dayalı şanta entegre İKB sensörlerini kullanmaya yönelik erken girişimler olsa da, ilave implante cihazlara olan ihtiyacın önüne geçecek olan bu teknolojiye olan ihtiyaç uzun süredir devam etmektedir [175-177].

1.4.1. Oküler Sonografi

Yüksek frekanslı oküler sonografi, göz ve göz içi yapılarını görüntülemek için ideal bir yöntemdir. Opak oküler ortamın varlığında, fundusun tam bir görünümü oftalmoskopik olarak imkansız olabilir ve bu durumlarda sonografi paha biçilmezdir. Yüzey sarmallı yüksek alan mukavemetli MR görüntülemesi normal ve patolojik oküler yapıların mükemmel detaylarını sağlasa da, önemli eksiklikler arasında uzamsal çözünürlük eksikliği ve belirli lezyonların özgülüğünün zayıf olmasıdır. Sonografi, kalınlığı 2 mm veya daha az olan küçük melanomlar gibi oküler lezyonların saptanmasında BT veya MR görüntülemeden üstündür. Lokalize anormalliklerde değerli olan göz hareketleri sırasında göz dinamik olarak incelenebilir [178].

1.4.1.1. Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir kılıfı kompleksi, MSS'nin beyaz madde yolu olan optik sinirden ve leptomeninkslerden oluşan ve beynin dura mater ile sürekli olan perioptik sinir kılıfından oluşur. Optik sinir, yaklaşık 40 mm uzunluğunda ve kılıf dahil ortalama 4 mm çapında ve kılıfsız 3 mm'dir. Kılıfın kendisi ortalama 0.4 mm çapa sahiptir ve sinir ile kılıf arasında 0.1 mm genişliğinde bir subaraknoid kompartman bulunur [179]. Bu subaraknoid boşlukta yaklaşık 0.1 ml BOS bulunur ve araknoid ve meninkslerin pia katmanları arasında düzenlenmiş trabeküller, septa ve sağlam sütunlardan oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu yapı, arkaya doğru yoğun ve oldukça seyrek, bu da subaraknoid boşluğu heterojen ve çok tabakalı tübüler bir sistem haline getirerek göz küresinin arkasında kör bir şekilde biter. Bu sistem boyunca BOS yavaş yavaş süzülür ve çeşitli faktörlere bağlı bir akış hızı ile dolaşır. BOS'un normal şartlar altında, göz küresinin hareketi ile sıkışan sinirin bulböz kısmına doğru aktığına inanılır, böylece akış yönü ters çevrilir ve BOS'un dolaşımı sinir boyunca tamamlanır. Optik sinirin subaraknoid boşluğu ile beynin sisterna kiazması arasında doğrudan bir iletişim belgelenmiştir [180]. Bu iletişim, iki bölme arasında BOS'un serbestçe aktarılmasına izin verir ve muhtemelen miyelografi veya sisternografi sırasında perioptik sinir boşluğunun intratekal gelişimini açıklar. Önceki yazarlar, bu iletişimin optik sinirin durasında meydana gelen lenfatik kapillerler aracılığıyla BOS drenajına katkıda bulunduğunu göstermiştir [181, 182]. İlginç bir şekilde, yukarıdaki bağlantı, iki subaraknoid kompartman arasında homojen bir BOS basıncı da sağlar, böylece herhangi bir gradiyent, ilgili BOS transferi yoluyla azaltılır.

1.4.1.2. Optik Sinir Kılıf Çapı Ölçümü

Optik sinir kılıfı, İKB normal sınırlar içinde tutulduğu sürece sabit kalan bir taban çizgisi çapına sahiptir. İKB yükseldiğinde, BOS perinöral subaraknoid boşluğa doğru akar ve optik sinir etrafındaki basıncı artırır. Bu da, dura kılıfının genişlemesine ve ONSD'de artışa neden olur [182]. Bu genişleme esas olarak göz küresinin 3 mm arkasında dural kılıfın ön segmentini etkilerken, arka bölgeler belirgin şekilde daha az veya belirgin bir dilatasyon sergiler. Bu homojen olmayan genişleme muhtemelen trabeküler liflerin kılıfın subaraknoid boşluğu boyunca asimetrik dağılımından veya kılıfın retrobulbar segmentinin optik sinir boyunca en ince ve dolayısıyla şişmeye en duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Liu ve ark. [179], çeşitli İKB seviyelerine ulaşmak için ventrikülostomi yoluyla serum fizyolojik infüzyonları yaparak taze kadavralarda yukarıdaki fenomeni doğruladı. Bir orbitotomi aracılığıyla kaydedildiği gibi ICP ile optik sinirin subaraknoid basıncı arasında doğrusal bir ilişki gözlemlendiler. Optik sinir sonografisi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak, çeşitli çalışmalarda, çeşitli patolojiler nedeniyle İKB'yı yüksek olan çocuklarda ve yetişkinlerde optik sinir kılıflarında genişleme gösterilmiştir ve artmış ONSD'nin intrakraniyal hipertansiyonun duyarlı bir işareti olduğu gösterilmiştir. Optik sinir kılıfının genişlemesinin intrakraniyal hipertansiyonun statik bir göstergesi yerine İKB'daki değişikliklere göre değişen dinamik bir fenomen olduğuna dair kanıtlar da vardır. Hansen ve ark. [183], nörolojik teste tabi tutulan hastalarda BOS emilim çalışmaları sırasında optik sinir kılıfı basıncına yanıtı değerlendirdiler ve her durumda, kılıfın genişlemesinin yanı sıra BOS basıncı ile ONSD arasında doğrusal bir kovaryans gözlemlendiler. Başka bir raporda, çeşitli kökenlerden intrakraniyal hipertansiyon sendromları olan hastalarda, başlangıçtaki anormal ONSD'de ikincisi normal değerlere ulaşana kadar kademeli bir postoperatif azalma görüldü [184]. Son çalışmalarda, ONSD ölçümlerini İKB'nın invaziv ve non-invaziv ölçümleri ve ciddi beyin hasarı olan hastalarda nörolojik görüntüleme bulguları ile ilişkilendirilmiştir [185, 186]. Daha ileri çalışmalar açıkça gerekli olmakla birlikte, yukarıdaki veriler optik sinir sonografisinin, ONSD'deki dalgalanmaların ilgili İKB değişikliklerinin kaba tahminlerini temsil edebileceği intrakraniyal hipertansiyonu olan hastaların izlenmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Optik sinirin doğrudan görüntülenmesi, acil ve yoğun bakım ortamlarında bile hızlı başucu muayeneleri sunan yaygın olarak bulunmayan pahalı olmayan ve invaziv olmayan bir yöntem olan sonografi ile mümkündür. 1970'lerde optik siniri perinöral kılıftan ayırt etmek için A-tarama tekniğini kullanan Ossoinig yöntemine öncülük etti. Sonraki yıllarda B-tarama tekniği tanıtıldı ve yöntem, oküler bozuklukların değerlendirilmesi için çoğunlukla oftalmolojide standart hale getirildi ve uygulandı. Modern yüksek frekanslı transdüserler, post bulbar alanının yeterli nüfuz etmesine ve ONSD'nin 0.4 mm'lik bir uzamsal çözünürlükle ölçülmesine olanak tanır. Optik sinir sonografisinin uygulanması nispeten kolaydır ve çoğu modern ultrason cihazının intrinsik görüntüleme yeteneğine yakın olan düşük gözlemci içi ve gözlemci arası değişkenliğe sahiptir. İnceleme, yüksek frekanslı ($> 7,5$ MHz) doğrusal bir transdüser ile gerçekleştirilir. İnsonasyon programı genellikle "küçük parçalar" veya "yüzeysel" olarak ayarlanır. Hasta sırtüstü pozisyonda, başı nötr pozisyonda ve her iki gözü kapalı şekilde uzanır. Birleştirme jeli uygulandıktan ve insonasyon derinliği 5-8 cm'ye ayarlandıktan sonra, dönüştürücü bir eksen düzleminde üst temporal göz kapağı üzerine yumuşak bir şekilde yerleştirilir. Bu sonografik bölüm, dünyanın ve retrobulbar alanının yapılarının transvers görünümünü sağlar. Göz küresi, ön yörüngede anekoik vitröz kamarası ve arka duvardaki ekojenik papilla içeren baskın yapıdır [187]. Daha sonra, ışın postbulbar alana odaklanır ve çıktı yoğunluğu ve ultrason kazancı, ekojenik retrobulbar yağ ile hipoeoik optik sinir kompleksi arasında optimum kontrast seviyesine ulaşmak için ayarlanır. İkincisi, bulbus tabanından arkaya doğru uzanan keskin bir şekilde tanımlanmış homojen düşük yansıma bandı olarak görünür. Optik sinir kılıfı, sinire lateral ve paralel olan ve bilateral ekolusent hilali kaplayabilen iki taraflı ince hipoeoik bir çizgi olarak gösterilmektedir. İdeal prosedür, optik sinirin aksiyal düzlemde tanımlanmasını gerektirir, bu nedenle primer bakışa sabitlenmemiş hastalarda hafif bir açılma ayarı gerekebilir. Daha sonra, imleçler, papillaya 3 mm posterior optik sinir kompleksinin dış konturlarına yerleştirilir. ONSD, iki imleç arasındaki yatay mesafe olarak tarama yerinin dikey eksenine dikey olarak hesaplanır. Maksimum dağıtılabilirlik dışında, kılıfın ilgili segmenti aynı zamanda en büyük ultrason kontrastına ve en yüksek tekrarlanabilirliğe sahiptir. Ölçümlerin kendileri çok küçük olduğundan, zoom modu imleçlerin hassas yerleştirilmesine ve ONSD'nin doğru değerlendirilmesine yardımcı olabilir. ONSD'nin ek ölçümleri, sagittal düzlemde transdüserin saat yönünde döndürülmesiyle ve koronal düzlemde transdüseri göz küresine nazal taraftan arkasına yönlendirilmiş şekilde lateral kantusa

yerleştirerek yapılabilir [188]. Bununla birlikte, bu tür ölçümler klinik uygulamada geniş ölçüde savunulmamıştır, ya da teşhis prosedürünün genel doğruluğuna katkıda bulundukları kanıtlanmamıştır.

Çoğu yazar, ONSD'nin üst normal değerinin 1 yaşında ve 1 yaştan küçük bireyler için 4,5 mm ve 1 yaşından büyükler için 5,0 mm olduğunu ileri sürmektedir [189]. Daha önce yapılan çalışmalarda, BT taramasını yüksek İKB'nın bir göstergesi olarak kullanırken, son çalışmalarda daha doğru sonuçlar sağlamak için invaziv İKB ölçümü kullanılmıştır. Daha sonraki çalışmaların çoğunda, intrakraniyal hipertansiyonun (ICP .20 mm Hg) öngörülmesi için en iyi doğruluğu sağlayan ONSD'nin cut-off değerinin 5.7-6.0 mm olduğunu ve bu eşiğin üzerindeki ONSD değerlerinin klinisyeni İKB yüksekliği açısından uyarması gerektiği öne sürülmüştür. Yukarıdaki eşiğin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla% 87-95 ve% 79-100 aralığındadır [190]. Aynı gözlerin ONSD'si arasında interoküler simetri olmasına rağmen, tek taraflı papilloedem vakaları ve perineural kılıfların asimetrik dilatasyonları bildirilmiştir; bu nedenle, klinik uygulamada, ONSD'nin sonografik ölçümü, doğrulama amacıyla bilateral olarak gerçekleştirilmelidir.

Optik sinir sonografisinin bir sınırlaması, oküler travmalı hastaların ve optik sinir kompleksinin diğer hastalıklarının değerlendirilmesidir. Ağır kafa travması olan önemli sayıda hastada travmatik optik nöropati görülür. Göz travmasının ONSD üzerindeki etkileri belirsizdir, bununla birlikte, bu tür taramaların yorumlanması muhtemelen çok zor olacaktır. Ayrıca, optik sinir büyümesi; tümör, iltihaplanma, Graves, sarkoidoz, psödotümör, metastaz ve optik sinir kompleksi içindeki ve çevresindeki hidrops gibi çeşitli orbital ve sistematik anormalliklerden sekonder tutuluma bağlı olarak ortaya çıkabilir. Oküler sonografi güvenliğinin daha önce literatürde tartışılmış olmasına ve gözler için güvenli olduğuna inanılmasına rağmen, ultrasona maruz kalmanın, ısıtma ve kavitasyon nedeniyle doku hasarına neden olabileceği öne sürülmüştür [191]. [192]Gıda ve İlaç Dairesi Tıbbi Cihaz ve Radyolojik Sağlık Merkezinin (FDA / CDRH), 2001 yılında yayınladığı raporda, tüm göz maruziyetleri (50 mW / cm²) için genel yumuşak doku maruziyeti için izin verilenden daha düşük bir çıkış yoğunluğu sınırı uygulandı (720 mW / cm²). Ayrıca, 2006 yılında Avrupa Tıp ve Biyoloji Ultrason Dernekleri Federasyonu (EFSUMB) klinik güvenlik bildirimlerini revize ederek “gözün termal ve termal olmayan etki riskini azaltmak için özel dikkat gösterilmesi” gerektiğini belirtmiştir [191].

Gözün potansiyel hasarını önlemek için, ultrasonografi uzmanlarına, muayenenin tanı değerinden ödün vermeden ultrason çıkış gücünü makul düzeyde ulaşılabilir (ALARA prensibi) kadar düşük tutmaları önerilir. Düşük değerlere ulaşamadığında, inceleme süreleri mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır [191]. Çoğu ultrason muayenesinde olduğu gibi, optik sinir sonografisinin kalitesi büyük ölçüde gözlemcinin becerisine ve çabasına bağlıdır. ONSD ölçümlerinin kendileri çok küçük olduğundan ve herhangi bir değişiklik ultrason cihazının intrinsik doğruluk sınırlarına yaklaştığından muayenenin standardizasyonu büyük önem taşımaktadır. Uygun olmayan teknik, önemli hatalara yol açabilir ve yöntemin faydasını azaltabilir. Yaygın tehlikeler, eksen düzleminde optik sinirin yetersiz tasvirini, kılıf konturlarının yanlış tanımlanmasını ve imleçlerin hatalı yerleşimini içerir. Bu nedenle, tüm muayenelerin sadece eğitimli personel tarafından yapılması zorunludur.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Yöntemi

Bolu A.İ.B.Ü Eğitim Araştırma Hastanesi'nde genel anestezi altında elektif cerrahi planlanarak, laparoskopik cerrahi için pnömoperitonyum uygulanan, 18-65 yaş aralığında ASA I-II-III riskinde 56 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bilinen göz hastalığı olanlar (diyabetik retinopati, glokom, retinal dekolman) geçirilmiş göz cerrahisi öyküsü olanlar, bilinen nörolojik hastalığı olanlar, kalp yetmezliği olanlar, ileri KOAH öyküsü olanlar, $VKI > 30 \text{ kg/m}^2$ olan obez hastalar ve entübasyon süresi 30 sn üzerinde olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar randomize ve prospektif olarak 4 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalara yapılan çalışma hakkında bilgi verilerek hem sözlü hem de yazılı onamları alınmıştır. Onamı alınan hastaya rutin monitorizasyon yapılarak, 16-18 G damar yolu açılmış, KAH(kalp atım hızı), SpO_2 (pulsoksimetre satürasyon değeri), SKB(sistolik kan basıncı) , DKB(diastolik kan basıncı) ve OKB(ortalama kan basıncı) değerleri kaydedilmiştir. Optik sinir görüntülemesi kliniğimizde kullanılan Sonosite marka Plus 180 model ultrason ile ve yüksek frekanslı ($>7,5 \text{ MHz}$) lineer transdüser ile yapılmıştır. Optik sinir kılıf çapı ölçümü, hasta supin ve göz kapakları kapalı pozisyonda iken transdüser, bir jel yardımı ile yüksek basınç uygulamadan göz kapağına yerleştirilerek yapılmıştır. Ultrason ayarları retrobulbar ekojenik yağ dokusu ve vertikal hipoekoik band arasında en uygun kontrastı sağlayacak şekilde ayarlanmıştır. Optik sinir kılıf çapı optik diskin 3 mm gerisinde ölçülmüştür. Ölçümler her iki göz için de transvers ve sagittal planda uygulanmış ve ölçülen dört değer aritmetik ortalaması baz alınmıştır.

İlk ölçüm genel anestezi öncesi supin pozisyonda yapılmıştır (T_0) . Sonrasında anesteziist tarafından genel anestezi indüksiyonu yapılmıştır. Anestezi indüksiyonu sırasında tüm hastalara IV olarak propofol (1.5 mg/kg), remifentanil (TCI perfüzeatör ile hedef plazma konsantrasyonu 3 ng/ml), rokuronyum (0.6 mg/kg) kullanılarak bilinç kaybı ve nöromusküler blokaj sağlanarak hasta 7.5 numara standart endotrakeal tüp ile entübe edilmiştir .

Anestezi idamesi için NORMOKAPNİ.TIVA grubuna TCI perfüzetör ile hedef doku konsantrasyonu 3-4 mcg/ml olacak şekilde propofol, TCI perfüzetör ile hedef doku konsantrasyonu 2-3 ng/ml olacak şekilde remifentanil ve %50 O₂/Air karışımı kullanılmış, endtidal karbondioksit değeri 40 mmHg olacak şekilde frekans 12-20 soluk /dk tidal volüm 6-8 ml/kg olarak ayarlanmıştır.

Anestezi idamesi için HİPOKAPNİ.TIVA grubuna TCI perfüzetör ile hedef doku konsantrasyonu 3-4 mcg/ml olacak şekilde propofol, TCI perfüzetör ile hedef doku konsantrasyonu 2-3 ng/ml olacak şekilde remifentanil ve %50 O₂/Air karışımı kullanılmış, endtidal karbondioksit değeri 30 mmHg olacak şekilde frekans 12-20 soluk/dk tidal volüm 6-8 ml/kg olarak ayarlanmıştır.

Anestezi idamesi için NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubuna 1 MAC olacak şekilde sevoflurane, TCI perfüzetör ile hedef doku konsantrasyonu 2-3 ng/ml olacak şekilde remifentanil ve %50 O₂/Air karışımı kullanılmış, endtidal karbondioksit değeri 40 mmHg olacak şekilde frekans 12-20 soluk/dk tidal volüm 6-8 ml/kg olarak ayarlanmıştır.

Anestezi idamesi için HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubuna 1 MAC olacak şekilde sevoflurane, TCI perfüzetör ile hedef doku konsantrasyonu 2-3 ng/ml olacak şekilde remifentanil ve %50 O₂/Air karışımı kullanılmıştır.

Her 4 gruba da remifentanil infüzyonu için Minto modeli esas alınmıştır ve TIVA gruplarında propofol infüzyonu için Schneider modeli esas alınmıştır.

Minimum doza rağmen 5 dakikadan uzun süren hipotansiyon durumunda (sistolik kan basıncının giriş değerinin %20 altında olması ya da ortalama arter basıncının giriş değerinin %25 altında olması) 5 mg IV efedrin uygulanmıştır. Minimum doza rağmen bradikardi olması (KAH'nın 50 atım/dk altında olması) durumunda 0.5 mg atropin kullanılmıştır. Maximum doza rağmen 5 dakikadan uzun süren hipertansiyon (sistolik kan basıncının giriş değerinden %20 yüksek olması) durumunda 0.2 mg IV perlinganit uygulanmıştır. Kalp hızı 100 atım /dk altında olacak şekilde ayarlanmıştır. Hastaların tümünde pnömoperitonyum basıncı 15 mmHg olarak ayarlanmıştır. Tüm hastalara nöromusküler blokaj idamesi için aralıklı olarak 0.1-0.2 mg/kg rokuronyum kullanılmıştır. Tüm hastaların Ppeak basıncı 35 cmH₂O altında olacak şekilde

ayarlanmıştır. Hastaya açlık sıvısı tamamlandıktan sonra 1 ml/kg/h formülüne göre idame hidrasyon yapılmıştır. Optik sinir kılıf çapı ölçümleri indüksiyondan 10 dakika sonra supin pozisyonda (T₁), karbondioksit pnömoperitonyumundan 10 dakika sonra (T₂), karbondioksit pnömoperitonyumundan 30 dakika sonra (T₃) ve operasyon sonunda pnömoperitonyum sonlandırılıp hasta nötral pozisyona alındıktan sonra (T₄) yapılarak değerler kaydedilmiştir. Optik sinir kılıfı çapı ölçümü her yapıldığında eş zamanlı olarak hastanın KAH, SpO₂, SKB, DKB, OKB, etCO₂ ve hava yolu basınçları P_{PEAK} ve P_{PLATO} kaydedilmiştir.

2.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler, IBM SPSS Statistics (Sürüm 26, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normalliği Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi ve verilerin dağılımı ayrıca çarpıklık ve basıklık testleri kullanılarak doğrulanmıştır. Her zaman noktasında (T₀, T₁, T₂, T₃ ve T₄) çalışma grupları (4 grup) arasındaki değişkenlerdeki farklılıkları değerlendirmek için ANOVA ve Kruskal-Wallis (parametrik olmayan veriler için) kullanılmıştır. Her bir grup için zaman içinde değişkenlerdeki önemli değişiklikleri değerlendirmek için RMANOVA kullanılırken; bir değişken parametrik değilse, her gruptaki değişikliklerin değerlendirilmesinde Friedman testi uygulanmıştır. Tüm analiz testlerinde istatistiksel anlamlılık P <0.05 olarak belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Bu bölümde KAH¹, SKB², DKB³, OKB⁴, SpO₂⁵, ONSD⁶, etCO₂⁷, P_{PEAK}⁸, P_{PLATO}⁹, ISI, ETD¹⁰ ve ONSD/ETD¹¹ parametreleri ile dört grup arasındaki ilişki araştırılacaktır.

Araştırmanın bu bölümünde; 56 katılımcının cinsiyetine, boy, yaş aralığına, ve belirlenmiş gruplara ilişkin frekans dağılımlarının analiz bulguları yer almaktadır.



¹ Kalp Atım Hızı

² Sistolik Kan Basıncı

³ Diyastolik Kan Basıncı

⁴ Ortalama Kan Basıncı

⁵ Pulsoksimetre Satürasyon

⁶ Optic Nerve Sheath Diameter

⁷ End-Tidal Carbon Dioxide

⁸ Hava Yolu Basınçları - Peak

⁹ Hava Yolu Basınçları - Plato

¹⁰ Eyeball Transverse Diameter

¹¹ Eyeball Transverse Diameter / Optic Nerve Sheath Diameter

3.1. Araştırmanın Demografik Bilgilerinin Analizi

NORMOKAPNİ.TIVA, HİPOKAPNİ.TIVA, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE olmak üzere 4 grup mevcuttur. Buna ek olarak ASA risk grupları da belirlenmiştir.

Tablo 3.1. Hastaların ASA risklerine göre dağılımı

		Frekans	Yüzde	Kümülatif Yüzde
Gruplar	I	8	13,0	13,0
	II	41	75,9	88,9
	III	7	11,1	100,0
	Toplam	56	100	

Tablo 4.1’de ASA riskleri (I - II – II) gösterilmiştir. Buna göre %75,9 oran ile en sık ASA-II risk grubunda hasta alınmıştır.

Tablo 3.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

		Frekans	Yüzde	Kümülatif Yüzde
Cinsiyetler	Kadın	33	59,3	59,3
	Erkek	23	40,7	100,0
	Toplam	56	100,0	

Tablo 4.2’de belirtildiği gibi; çalışmaya katılan 56 katılımcının 23’ü (%40,7) erkek ve 33’ü (% 59,3) kadındır.

Tablo 3.3. Hastaların gruplara göre dağılımı

		Frekans	Yüzde
Gruplar	NORMOKAPNİ.TIVA	14	25
	HİPOKAPNİ.TIVA	14	25
	NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE	14	25
	HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE	14	25
	Toplam	56	100.0

Tablo 3.3’de hastaların gruplara göre dağılımı gösterilmiştir. Çalışmaya alınan toplam 56 hastanın 14’ü NORMOKAPNİ.TIVA, 14’ü HİPOKAPNİ.TIVA, 14’ü NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, 14’ü HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE gruplarındadır. Bu hastalar ait detaylı demografik veriler tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 3.4. Hastalar ait detaylı demografik veriler

GRUP		YAŞ	KİLO (kg)	BOY (cm)	LARİNGOSKOP SÜRESİ (sn)	ANESTEZİ SÜRESİ (dk)	CERRAHİ SÜRESİ (dk)	PNÖMO PERİTONYUM SÜRESİ (dk)
NORMOKAPNİ. SEVOFLURANE	Ort.	53.21	80.00	170.07	19.07	60.00	44.86	35.71
HİPOKAPNİ. SEVOFLURANE	Ort.	52.50	73.93	169.64	18.43	61.07	48.36	35.93
NORMOKAPNİ. TIVA	Ort.	57.29	79.79	173.71	18.86	64.07	49.86	38.21
HİPOKAPNİ. TIVA	Ort.	50.67	79.00	171.50	19.33	75.00	59.17	46.00
Toplam	Ort.	53.52	78.15	171.22	18.91	64.67	50.24	38.70

Tablo 4.4'de detaylı olarak gruptaki yaş, boy, kilo ortalamaları verilmiştir. Ayrıca Laringoskopi Süresi, anestezi süresi, cerrahi süresi ve pnömoperitonyum süresi ortalamaları da bu tabloda verilmiştir.

3.2. KAH (Kalp Atım Hızı)

3.2.1. KAH Veri Dağılımının Normalliği

Her grup için tüm KAH değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis¹⁰ ve Skewness¹¹ testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olduğu tespit edilmiştir. Normal dağılımı nedeniyle, gruplar arasında ve gruplar arası etkileri belirlemek için ANOVA ve RMANOVA kullanılmıştır.

3.2.2. KAH Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

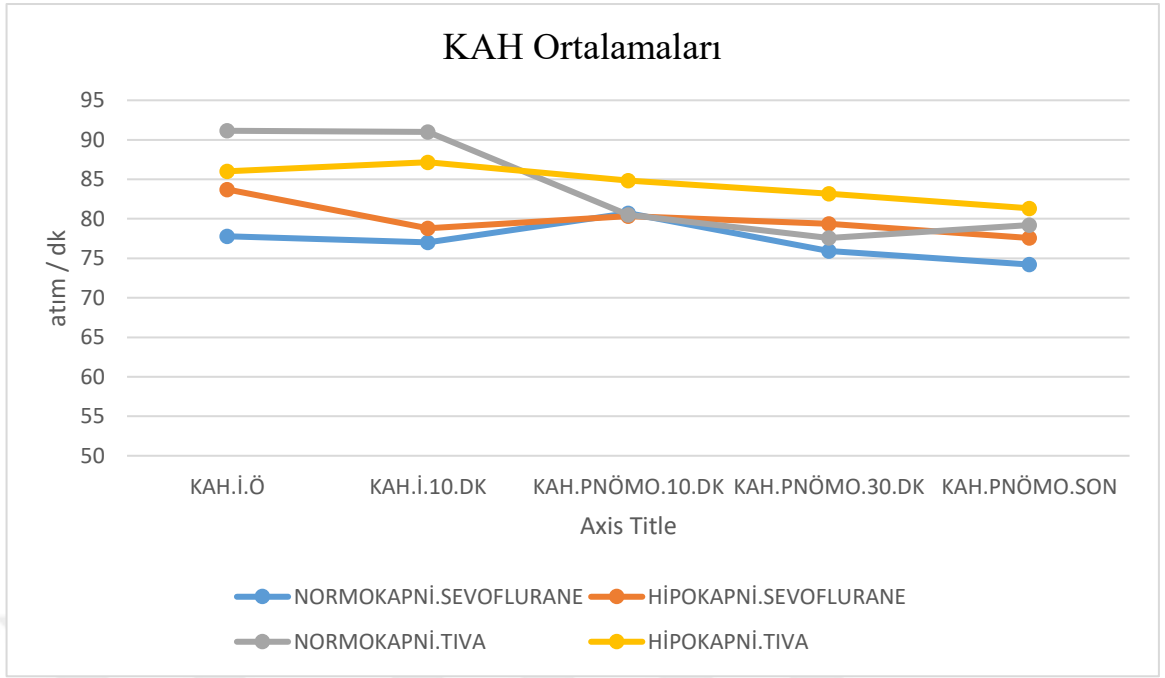
Tablo 3.4. Her grupta KAH değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TİVA	TİVA
KAH.İ.Ö	77,78±5,16	83,71±17,79	91,14±15,07	86,00±13,07
KAH.İ.10.DK	77,00±11,06	78,78±12,80	91,00±9,07	87,16±12,64
KAH.PNÖMO.10.DK	80,71±14,00	80,35±11,75	80,50±10,30	84,83±10,37
KAH.PNÖMO.30.DK	75,92±14,87	79,35±13,12	77,57±11,41	83,16±11,86
KAH.PNÖMO.SON	74,21±10,53	77,57±11,38	79,21±9,75	81,33±13,51

Tablo 3.5’de her grupta KAH değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda bu değerler toplanmıştır ve bu çalışmada analiz edilecektir. Bu tabloda KAH.İ.Ö, KAH.İ.10.DK, KAH.PNÖMO.10.DK, KAH.PNÖMO.30.DK, ve KAH.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Daha net anlaşılması için şekil olarak da çizilmiştir.

¹⁰ Basıklık

¹¹ Çarpıklık



Şekil 3.1. KAH değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.1’de KAH değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir.

Şekil 3.1’e bakıldığında ortalama değerlerin beş zaman aralığında ve dört gruptaki durumları anlaşılmaktadır.

3.2.3. KAH (Kalp Atım Hızı) ile Gruplar Arası İlişki

Tek yönlü ANOVA sonuçlarına göre, KAH.İ.10.DK’da gruplar arasında anlamlı farklılıklar vardır (p -değeri = 0.006, $F = 4.708$). Ancak farklı zaman aralıklarında KAH değerleriyle ilişkili gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. KAH.İ.10.DK varyanslarının homojenliği nedeniyle (p -değeri = 0.725), gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için Scheffe post hoc analizi kullanılmıştır. Scheffe post hoc analizi sonuçları NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE ve NORMOKAPNİ.TIVA grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p -değeri = 0.022).

Tablo 3.5. KAH değerlerinin ANOVA test sonuçları

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KAH.İ.Ö	Between Groups	1283.905	3	427.968	2.302	.088
	Within Groups	9294.929	50	185.899		
	Toplam	10578.833	53			
KAH.İ.10.DK	Between Groups	1850.291	3	616.764	4.708	.006
	Within Groups	6550.024	50	131.000		
	Toplam	8400.315	53			
KAH.PNÖMO.10.DK	Between Groups	174.243	3	58.081	.420	.739
	Within Groups	6907.238	50	138.145		
	Toplam	7081.481	53			
KAH.PNÖMO.30.DK	Between Groups	369.577	3	123.192	.737	.535
	Within Groups	8357.238	50	167.145		
	Toplam	8726.815	53			
KAH.PNÖMO.SON	Between Groups	357.116	3	119.039	.934	.431
	Within Groups	6372.810	50	127.456		
	Toplam	6729.926	53			

3.2.4. KAH Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları

RMANOVA testine göre NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki farklı zaman aralıkları arasında anlamlı fark yoktur (p -değeri = 0,417, F = 0,998). Ayrıca HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda zaman aralıkları arasında anlamlı bir farklılık

gözlenmemiştir (p-değeri = 0.459, F = 0.803). NORMOKAPNİ.TIVA grubunda farklı zaman aralıkları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (p-değeri = 0.001, F = 8.901); böylece KAH.PNÖMO.30.DK bu gruptaki diğer zaman aralıklarına kıyasla en düşük ortalama 77.57 (11.41) değerine sahiptir. İlk iki grup gibi, dördüncü grupta da (HİPOKAPNİ.TIVA), farklı zaman aralıkları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (p-değeri = 0.252, F = 1.464).



3.3. SKB (Sistolik Kan Basıncı)

3.3.1. SKB Veri Dağılımının Normalliği

Her grup için tüm SKB değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olduğu tespit edilmiştir. Normal dağılımı nedeniyle, gruplar arasında ve gruplar arası etkileri belirlemek için ANOVA ve RMANOVA kullanılmıştır.

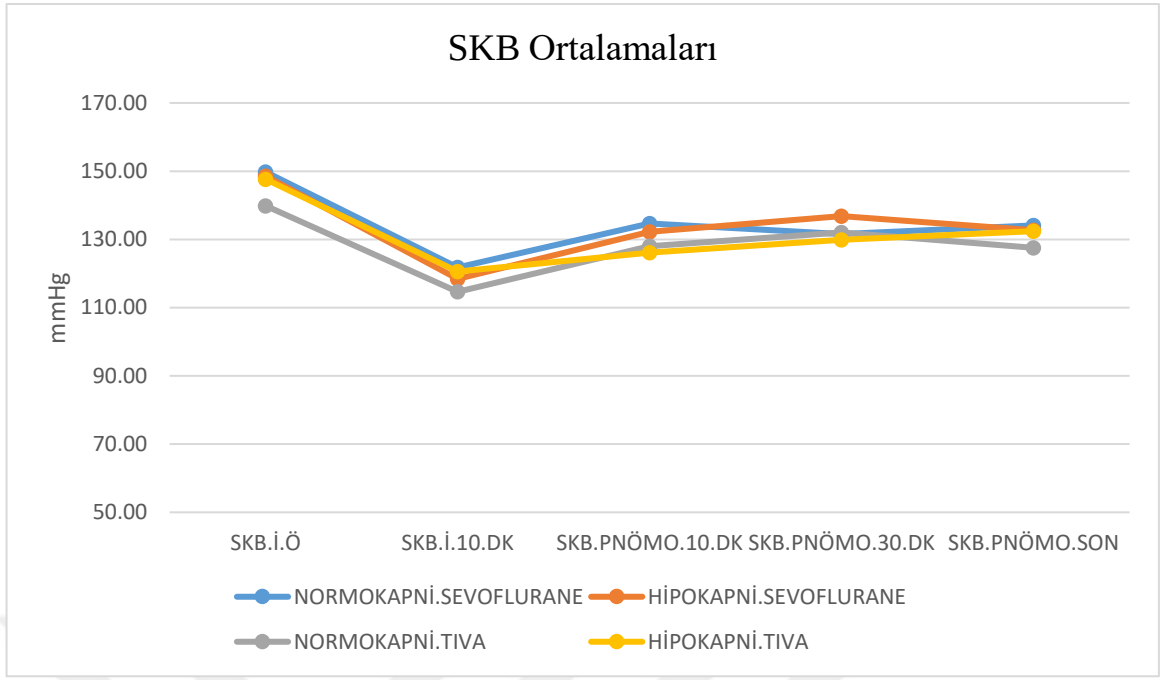
3.3.2. SKB Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.6. Her grupta SKB değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TIVA	TIVA
SKB.İ.Ö	149,78±12,93	148,57±18,75	139,85±19,45	147,66±4,51
SKB.İ.10.DK	121,78±20,43	118,42±17,65	114,64±14,38	120,58±5,20
SKB.PNÖMO.10.DK	134,64±17,12	132,21±19,22	128±22	126,16±5,08
SKB.PNÖMO.30.DK	131,57±17,84	136,85±16,49	132±16,01	129,91±4,07
SKB.PNÖMO.SON	134,14±16,45	132,71±15,96	127,57±14,83	132,41±4,44

Tablo 4.7’de her grupta SKB değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda bu değerler toplanmış ve bu çalışmada analiz edilecektir.

Bu tabloda SKB.İ.Ö, SKB.İ.10.DK, SKB.PNÖMO.10.DK, SKB.PNÖMO.30.DK, ve SKB.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.2. SKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.2’de SKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. Şekil 3.2’e bakıldığında ortalama değerlerin beş zaman aralığında ve dört gruptaki durumları anlaşılmaktadır. SKB değerlerinin gruplara göre zaman dağılımı birbirine çok benzer olduğu görülmektedir.

3.3.3. SKB Değerleriyle İle Gruplar Arası İlişki

Tek yönlü ANOVA analizine göre SKB değerleriyle ilgili gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (p-değeri >0,05).

Tablo 3.7. SKB değerlerinin ANOVA test sonuçları

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SKB.İ.Ö	Between Groups	845.037	3	281.679	.981	.409
	Within Groups	14358.167	50	287.163		
	Toplam	15203.204	53			
SKB.İ.10.DK	Between Groups	406.843	3	135.614	.431	.732
	Within Groups	15749.917	50	314.998		
	Toplam	16156.759	53			
SKB.PNÖMO.10.DK	Between Groups	593.799	3	197.933	.540	.657
	Within Groups	18327.238	50	366.545		
	Toplam	18921.037	53			
SKB.PNÖMO.30.DK	Between Groups	359.589	3	119.863	.454	.716
	Within Groups	13200.060	50	264.001		
	Toplam	13559.648	53			
SKB.PNÖMO.SON	Between Groups	342.731	3	114.244	.464	.708
	Within Groups	12302.917	50	246.058		
	Toplam	12645.648	53			

Tablo 3.8’ de SKB değerlerinin ANOVA test sonuçları detaylı olarak verilmiştir. Tabloya bakıldığında p-değerlerinin hepsi 0,05’den daha yüksek olduğu görülmektedir.

3.3.4. SKB Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları

NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda, farklı zaman aralıkları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (p-değeri = 0.003, F = 7.113); böylece SKB.İ.Ö bu grubundaki diğer zaman aralıklarına göre en yüksek ortalama 149.78 (12.93) ve SKB.İ.10.DK en düşük ortalama 121.78 (20.43) değerine sahiptir. Birinci grup gibi analiz de HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki zaman aralıkları arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.001, F = 7.904). Ayrıca bu grupta diğer zaman aralıklarına göre SKB.İ.Ö en yüksek ortalama 148.57 (18.75) ve SKB.İ.10.DK en düşük ortalama 118.42 (17.65) ortalamasına sahiptir. Ayrıca, NORMOKAPNİ.TIVA grubu zaman aralıkları arasında önemli farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.004, F = 6.637); diğer gruplar gibi, en yüksek ortalama SKB.İ.Ö 139.85 (19.45) ve

en küçük ortalama SKB.İ.10.DK 114.64 (14.38) ile ilgilidir. son olarak, HİPOKAPNİ.TIVA grubu farklı zaman aralıkları arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.001, F = 5.562). ayrıca SKB.İ.Ö bu gruptaki diğer zaman aralıklarına göre en yüksek ortalama 147.66 (15.63) ve SKB.İ.10.DK en düşük ortalama 120.58 (18.03) değerine sahiptir. Bahsedilen tüm gruplarda, dördüncü ve beşinci ölçümler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3.4. DKB

3.4.1. DKB Veri Dağılımının Normalliği

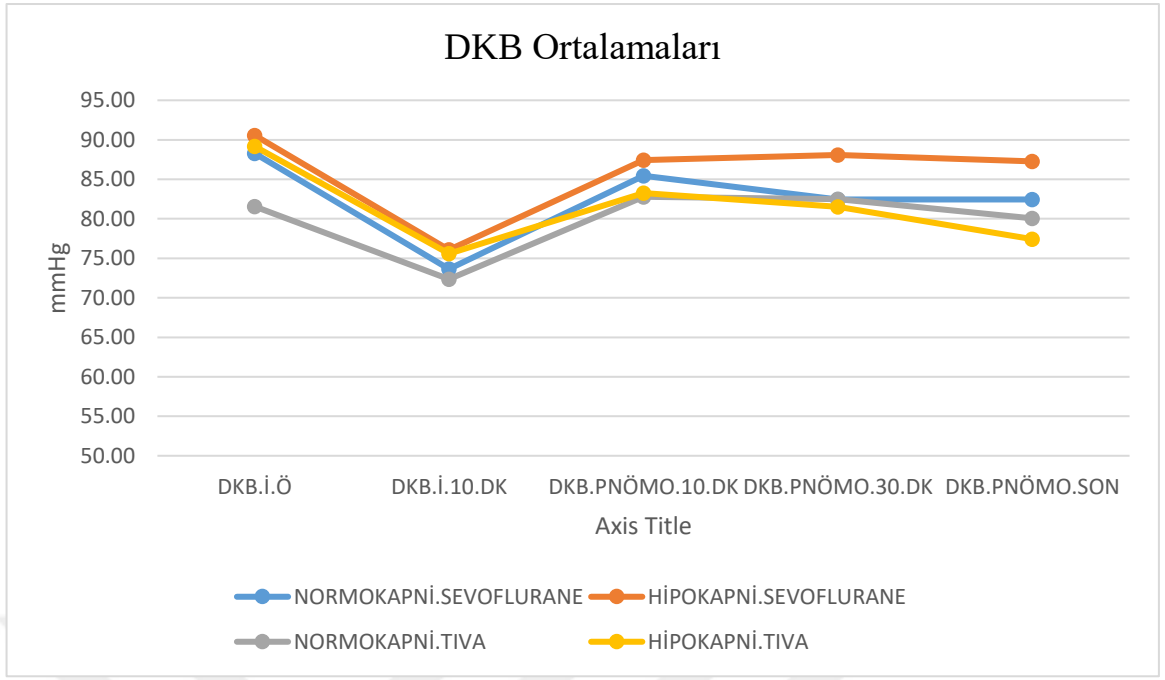
Veri dağılımının normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu DKB değerlerinin normal dağılımı olduğu tespit edilmiştir. Verilerin normal dağılımı nedeniyle, gruplar arasında ve gruplar arası etkileri belirlemek için ANOVA ve RMANOVA kullanılmıştır.

3.4.2. DKB Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.9. Her grupta DKB değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ. SEVOFLURANE	HİPOKAPNİ. SEVOFLURANE	NORMOKAPNİ. TIVA	HİPOKAPNİ. TIVA
DKB.İ.Ö	88,28±15,05	90,5714±11,75	81,57±12,76	89,167±4,077
DKB.İ.10.DK	73,64±16,22	76,0714±15,89	72,35±13,49	75,583±4,12
DKB.PNÖMO.10.DK	85,42±12,61	87,4286±12,76	82,78±12,47	83,25±2,83
DKB.PNÖMO.30.DK	82,42±12,23	88,0714±10,58	82,5±11,09	81,5±2,93
DKB.PNÖMO.SON	82,42±13,74	87,2857±11,34	80,0714±9,06	77,417±3,69

Tablo 4.9’da her grupta DKB değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda bu değerler toplanmış ve bu çalışmada analiz edilecektir. Bu tabloda DKB.İ.Ö, DKB.İ.10.DK, DKB.PNÖMO.10.DK, DKB.PNÖMO.30.DK, ve DKB.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.3. DKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.4’de DKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. DKB değerlerinin gruplara göre zaman dağılımı birbirine çok benzer olduğu görülmektedir.

3.4.3. DKB ile Gruplar Arası İlişki

Tek yönlü ANOVA analizine göre DKB değerleriyle ilgili gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (p -değeri $>0,05$).

Tablo 3.10. DKB değerlerinin ANOVA test sonuçları

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
DKB.İ.Ö	Between Groups	664.619	3	221.540	1.224	.311
	Within Groups	9053.381	50	181.068		
	Toplam	9718.000	53			
DKB.İ.10.DK	Between Groups	122.319	3	40.773	.180	.909
	Within Groups	11316.274	50	226.325		
	Toplam	11438.593	53			
DKB.PNÖMO.10.DK	Between Groups	187.869	3	62.623	.431	.732
	Within Groups	7271.464	50	145.429		
	Toplam	7459.333	53			
DKB.PNÖMO.30.DK	Between Groups	368.402	3	122.801	1.000	.401
	Within Groups	6140.857	50	122.817		
	Toplam	6509.259	53			
DKB.PNÖMO.SON	Between Groups	697.795	3	232.598	1.661	.187
	Within Groups	7000.131	50	140.003		
	Toplam	7697.926	53			

3.4.4. DKB Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları

NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda, analiz farklı zaman aralıkları arasında önemsiz farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.077, F = 2.796). RMANOVA analizi HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda anlamlı farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.012, F = 5.059); DKB.İ.Ö bu grubundaki diğer zaman aralıklarına göre en yüksek ortalama 90.57 (11.75) ve DKB.İ.10.DK en düşük ortalama 76.07 (15.89); ayrıca, üçüncü, dördüncü ve beşinci zaman aralıkları arasında önemli bir fark yoktur. NORMOKAPNİ.TIVA grubu için RMANOVA analizi zaman aralıkları arasında önemsiz farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.052, F = 2.525). son grupta (HİPOKAPNİ.TIVA), zaman aralıkları arasındaki önemli farklılıklar onaylanmıştır (p-değeri = 0.017, F = 3.387). DKB.İ.Ö en yüksek ortalaması 89.16 (14.17) ve DKB.İ.10.DK en küçük ortalaması 75.58 (14.27); ayrıca dördüncü ve beşinci zaman aralıkları arasında anlamlı bir fark yoktur (p-değeri = 0.363).

3.5. OKB

3.5.1. OKB Veri Dağılımının Normalliği

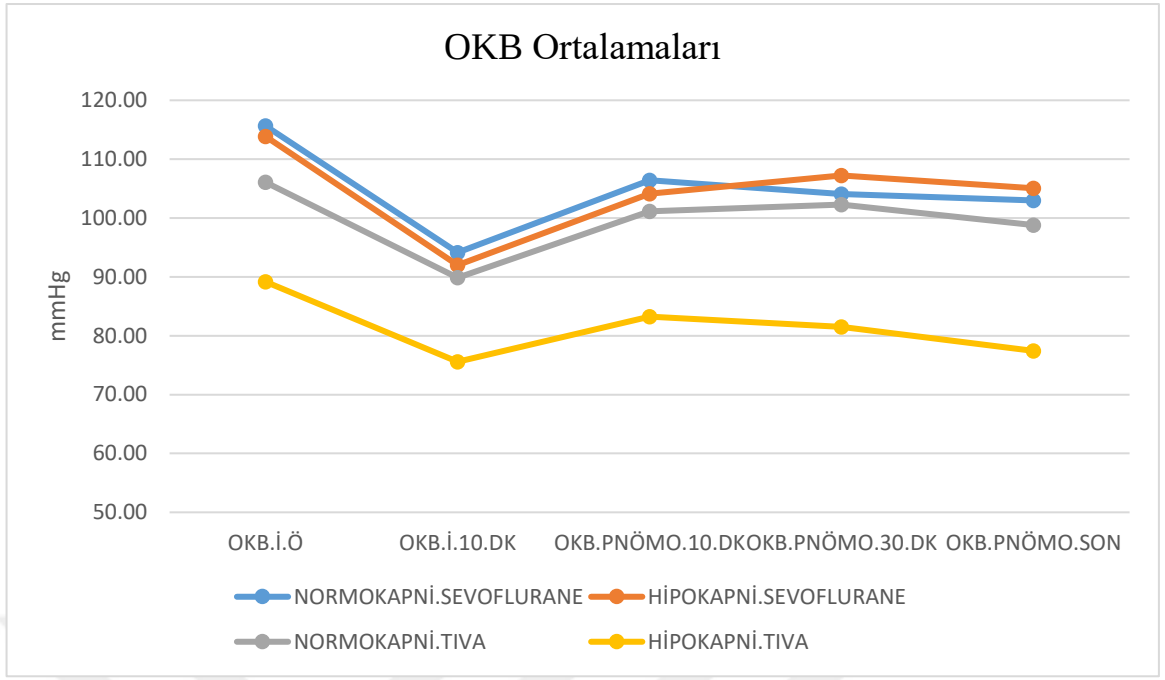
Her grup için tüm OKB değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olduğu tespit edilmiştir. Normal dağılımı nedeniyle, gruplar arasında ve gruplar arası etkileri belirlemek için ANOVA ve RMANOVA kullanılmıştır.

3.5.2. OKB Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.11. Her grupta OKB değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TİVA	TİVA
OKB.İ.Ö	115,64±15,71	113,85±15,08	106,07±16,01	112,08±16,88
OKB.İ.10.DK	94,14±20,90	92±16,24	89,85±13,92	92,33±14,71
OKB.PNÖMO.10.DK	106,42±13,36	104,1429±14,76408	101,14±15,71	101,25±10,14
OKB.PNÖMO.30.DK	104,07±13,53	107,2143±11,3353	102,28±13,09	99,25±10,13
OKB.PNÖMO.SON	103±12,54	105,0714±11,90646	98,78±11,03	99,91±14,69

Tablo 3.11’de her grupta OKB değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zaman aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.



Şekil 3.5. OKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.5’de OKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. Görüldüğü gibi HİPOKAPNİ.TIVA grubunun değerleri daha farklı olduğu tespit edilmiştir.

3.5.3. OKB ile Gruplar Arası İlişkisi

Tablo 3.12. OKB değerlerinin ANOVA test sonuçları

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
OKB.İ.Ö	Between Groups	725.763	3	241.921	.957	.420
	Within Groups	12636.774	50	252.735		
	Total	13362.537	53			
OKB.İ.10.DK	Between Groups	129.608	3	43.203	.154	.927
	Within Groups	14012.095	50	280.242		
	Total	14141.704	53			
OKB.PNÖMO.10.DK	Between Groups	262.541	3	87.514	.461	.711
	Within Groups	9501.107	50	190.022		
	Total	9763.648	53			
OKB.PNÖMO.30.DK	Between Groups	433.922	3	144.641	.976	.412
	Within Groups	7412.393	50	148.248		
	Total	7846.315	53			
OKB.PNÖMO.SON	Between Groups	339.668	3	113.223	.722	.544
	Within Groups	7846.202	50	156.924		
	Total	8185.870	53			

Tek yönlü ANOVA analizine göre OKB değerleriyle ilgili gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Tablo 3.12’de OKB değerlerinin ANOVA test sonuçları detaylı olarak verilmiştir.

3.5.4. OKB Değerlerinin RMANOVA Test Sonuçları

RMANOVA analizi NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda anlamlı farklılıklar göstermiştir (p-değeri = 0.026, F = 4.654); OKB.İ.Ö, bu grubundaki diğer zaman noktalarına kıyasla en yüksek ortalama 115.64 (15.71) ve OKB.İ.10.DK en düşük ortalama 94.14 (20.90); ayrıca üçüncü, dördüncü ve beşinci zaman noktaları arasında önemli farklar yoktur. Birinci grup gibi analiz de HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki zaman noktaları arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir (p-değeri <0.0001, F = 6.143). Ayrıca bu grupta diğer zaman noktalarına göre OKB.İ.Ö en yüksek ortalama 113.85 (15.08) ve OKB.İ.10.DK en düşük ortalama 92.00 (16.24); ayrıca üçüncü, dördüncü ve beşinci zaman noktaları arasında önemli farklar yoktur. NORMOKAPNİ.TIVA grubu zaman noktaları arasında önemli farklılıklar

gösterdi (p -değeri = 0.023, F = 3.901); diğer gruplar gibi en yüksek ortalama OKB.İ.Ö 106.07 (16.01) ile, en küçük ortalama ise OKB.İ.10.DK 89.85 (13.92) ile ilgilidir. Son grupta (HİPOKAPNİ.TIVA), zaman noktaları arasındaki önemli farklılıklar onaylandı (p -değeri = 0.005, F = 4.311); OKB.İ.Ö en yüksek ortalamaya 112.08 (16.88), OKB.İ.10.DK en düşük ortalamaya 92.33 (14.71) sahipti; ayrıca dördüncü ve beşinci zaman noktaları arasında anlamlı bir fark yoktu (p -değeri = 0.889).



3.6. etCO₂

3.6.1. etCO₂ Veri Dağılımının Normallliği

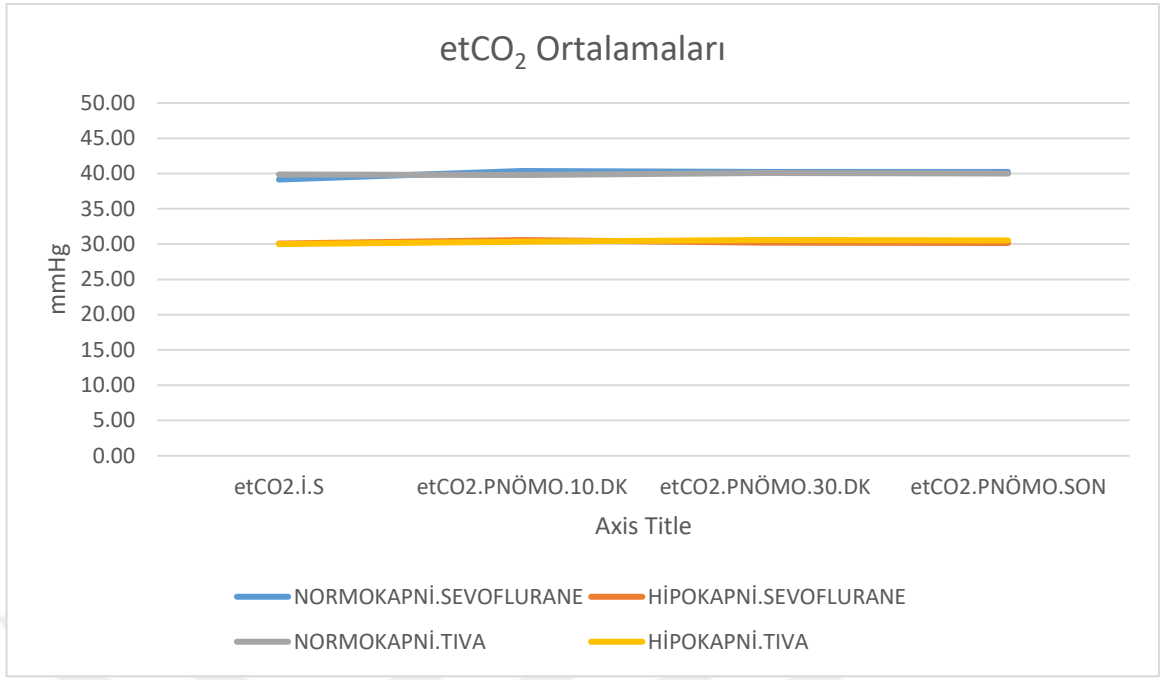
Her grup için tüm etCO₂ değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu, değerlerin normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arası ve gruplar arası etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis ve Friedman testlerini kullandık.

3.6.2. etCO₂ Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.13. Her grupta etCO₂ değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TIVA	TIVA
etCO ₂ .İ.S	39,14±0,77	30,07±0,82	39,85±0,94	30±0,42
etCO ₂ .PNÖMO.10.DK	40,35±0,63	30,57±0,64	39,78±0,89	30,33±0,49
etCO ₂ .PNÖMO.30.DK	40,21±0,69	30,21±0,69	40,071±0,474	30,58±0,90
etCO ₂ .PNÖMO.SON	40,21±0,57	30,14±0,53	40±0,67	30,5±0,52

Tablo 3.13’de her grupta etCO₂ değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi dört zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.



Şekil 3.6. etCO₂ değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.6’de etCO₂ değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. Şekil 3.6’e bakıldığında ortalama değerlerin beş zaman aralığında ve dört gruptaki durumları anlaşılmaktadır.

3.6.3. etCO₂ ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki farklı zaman noktalarındaki etCO₂ ölçümlerine göre farklılıkların etCO₂.İ.S (p-değeri <0.0001, Krus-Wallis His) = 43.465, df = 3); etCO₂.PNÖMO.10.DK (p-değeri <0.0001, Kruskal-Wallis H = 42.505, df = 3); etCO₂.PNÖMO.30.DK (p-değeri <0.0001, Kruskal-Wallis H = 42.758, df = 3) ve etCO₂.PNÖMO.SON (p-değeri <0.0001, Kruskal-Wallis H = 43.084, df = 3) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3.14. ETCO₂ ile gruplar arası ilişki test sonuçları

	etCO ₂ .İ.S	etCO ₂ .PNÖMO.10.DK	etCO ₂ .PNÖMO.30.DK	etCO ₂ .PNÖMO.SON
Kruskal-Wallis H	43.465	42.505	42.758	43.084
df	3	3	3	3
Asymp. Sig.	.000	.000	.000	.000

Detaylı olarak Tablo 4.14’de etCO₂ ile gruplar arası ilişki test sonuçları verilmiştir.

3.6.4. etCO₂ Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, etCO₂ ölçümleri NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki farklı zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri = 0.001, ki-kare = 16.413, df = 3). HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda, analiz, etCO₂ ölçümlerinin farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında önemsiz olduğunu göstermiştir (p-değeri = 0.264, ki-kare = 3.977, df = 3). NORMOKAPNİ.TIVA grubunda ise, zaman noktaları arasındaki farklar anlamlı değildir (p-değeri = 0.418, ki-kare = 2.833, df = 3). HİPOKAPNİ.TIVA grubu da etCO₂.İ.S, etCO₂.PNÖMO.10.DK, etCO₂.PNÖMO.SON ve etCO₂.PNÖMO.30.DK (p-değeri = 0.079, ki-kare = 6.781, df = 3) arasında önemli farklılıklar göstermemiştir.

3.7. SpO₂

3.7.1. SpO₂ Veri Dağılımının Normalliği

Her grup için tüm etCO₂ değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arası ve gruplar arası etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis ve Friedman testlerini kullandık.

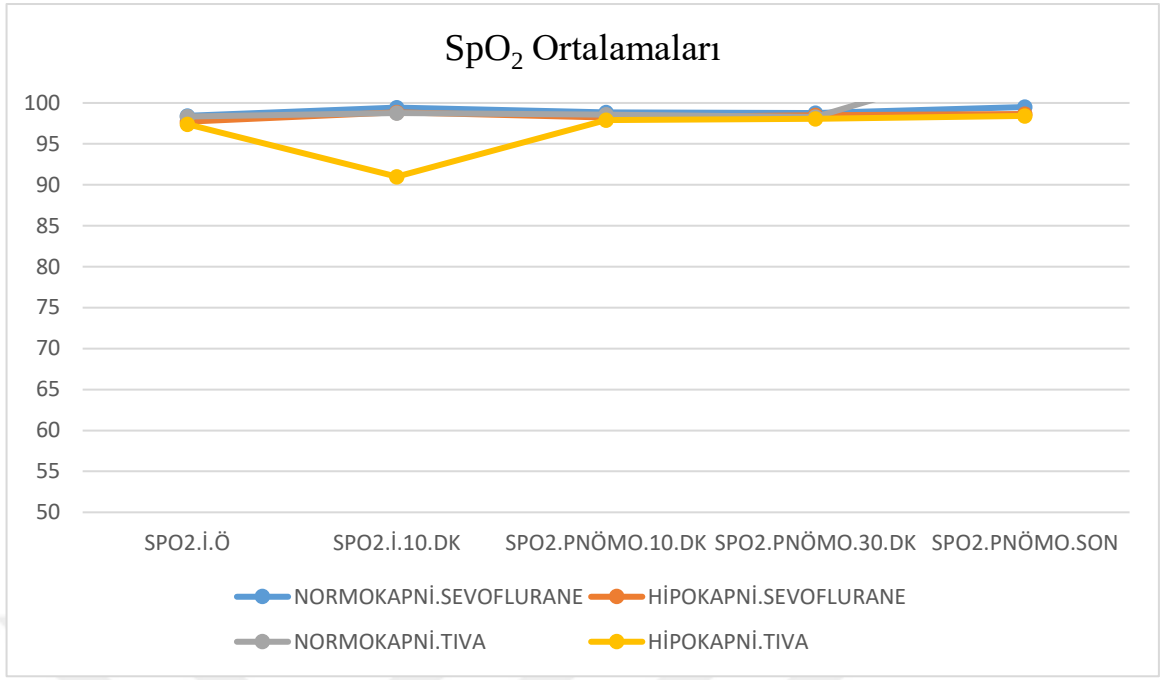
3.7.1. SpO₂ Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.15. Her grupta SpO₂ değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TIVA	TIVA
SpO ₂ .İ.Ö	98,42±1,50	97,7143±1,85	98,35±1,08	97,41±1,67
SpO ₂ .İ.10.DK	99,42±0,64	98,85±1,29	98,78±1,47	91±25,86
SpO ₂ .PNÖMO.10.DK	98,85±0,94	98,21±1,80	98,57±1,50	97,91±1,72
SpO ₂ .PNÖMO.30.DK	98,78±1,25	98,5±1,50	98,28±1,72	98,08±1,50
SpO ₂ .PNÖMO.SON	99,5±0,75	98,64±1,44	105,92±27,12	98,41±1,62

Tablo 3.15’de her grupta SpO₂ değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.

Bu tabloda SpO₂.İ.Ö, SpO₂.İ.10.DK, SpO₂.PNÖMO.10.DK, SpO₂.PNÖMO.30.DK, ve SpO₂.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.7. SpO₂ değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.7’de SpO₂ değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir.

3.7.2. SpO₂ ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki farklı zaman aralıklarında ki SpO₂ ölçümlerine göre farklılıkların SpO₂.İ.Ö (p-değeri = 0.257, Kruskal-Wallis H = 4.044, df = 3); SpO₂.İ.S (p-değeri = 0.277, Kruskal-Wallis H = 3.868, df = 3); SpO₂.PNÖMO.10.DK (p-değeri = 0.584, Kruskal-Wallis H = 1.945, df = 3); SpO₂.PNÖMO.30.DK (p-değeri = 0.690, Kruskal-Wallis H = 1.468, df = 3) ve SpO₂.PNÖMO.SON (p-değeri = 0.234, Kruskal-Wallis H = 4.272, df = 3) istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3.7.3. SpO₂ Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, SpO₂ ölçümleri NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri = 0.015, ki-kare = 12.388, df = 4); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda analiz, SpO₂ ölçümlerinin

farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında önemsiz olduğunu göstermiştir (p-değeri = 0.067, ki-kare = 8.770, df = 4); NORMOKAPNİ.TIVA grubunda ise, zaman noktaları arasındaki farklar anlamlı değildir (p-değeri = 0.110, ki-kare = 7.531, df = 4); HİPOKAPNİ.TIVA grubu da SpO₂.İ.Ö, SpO₂.İ.S, SpO₂.PNÖMO.10.DK, SpO₂.PNÖMO.SON ve SpO₂.PNÖMO.30.DK (p- değer = 0.454, ki kare = 3.661, df = 4).



3.8. ONSD

3.8.1. ONSD Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği

Çalışmamızda ONSD değeri en önemli değerlerden biridir. Her grup için tüm ONSD değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arası ve gruplar arası etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis ve Friedman testlerini kullandık.

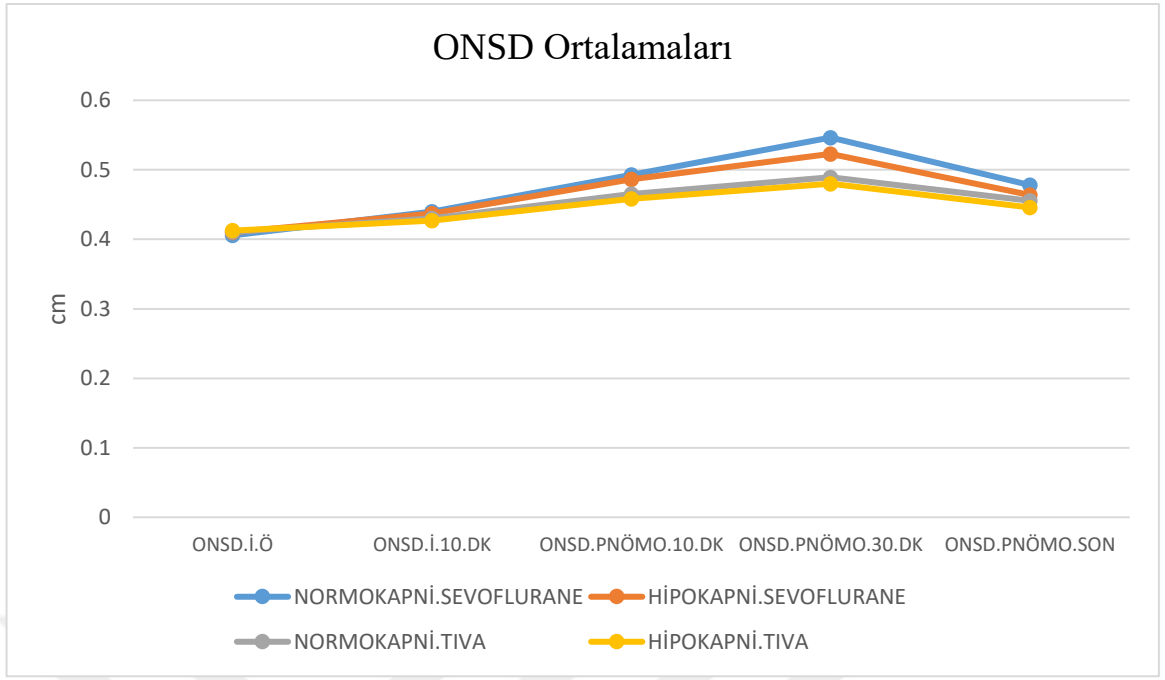
3.8.2. ONSD Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.16. Her grupta ONSD değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ. SEVOFLURANE	HİPOKAPNİ. SEVOFLURANE	NORMOKAPNİ. TIVA	HİPOKAPNİ. TIVA
ONSD.İ.Ö	0,40±0,01	0,41±0,01	0,4107±0,01	0,4125±0,02
ONSD.İ.10.DK	0,44±0,01	0,4371±0,020	0,43±0,01	0,4267±0,01
ONSD.PNÖMO.10.DK	0,49±0,03	0,48±0,024	0,46±0,006	0,45±0,01
ONSD.PNÖMO.30.DK	0,54±0,03	0,52±0,021	0,48±0,009	0,48±0,01
ONSD.PNÖMO.SON	0,47±0,011	0,46±0,017	0,45±0,008	0,44±0,02

Tablo 3.16’de her grupta ONSD değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.

Bu tabloda ONSD.İ.Ö, ONSD.İ.10.DK, ONSD.PNÖMO.10.DK, ONSD.PNÖMO.30.DK, ve ONSD.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.8. ONSD değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.8’de ONSD değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. Şekil 3.8’e bakıldığında ortalama değerlerin beş zaman aralığında ve dört gruptaki durumları anlaşılmaktadır.

3.8.3. ONSD ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki farklılıkların ONSD.İ.Ö için önemsiz olduğunu göstermiştir (p-değeri = 0.532, Kruskal-Wallis $H = 2.19$, $df=9$) ve ONSD.İ.S içinde aynı şekilde önemsiz olduğunu göstermiştir (p-değeri = 0.128, Kruskal-Wallis $H = 5.688$, $df = 3$); ayrıca bu gruplar arasında ONSD.PNÖMO.10.DK (p-değeri <0.0001 , Kruskal-Wallis $H = 24.349$, $df = 3$), ONSD.PNÖMO.30.DK (p-değeri <0.0001 , Kruskal-Wallis $H = 36.647$, $df = 3$) ve ONSD.PNÖMO.SON (p-değeri <0.0001 , Kruskal-Wallis $H = 23.922$, $df = 3$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

3.8.4. ONSD Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki ONSD ölçümleri farklı zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri <0.0001 , ki kare = 53.906, df = 4); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda analiz, ONSD ölçümlerinin farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında anlamlı olduğunu göstermiştir (p-değeri <0.0001 , ki kare = 53.657, df = 4); ayrıca NORMOKAPNİ.TIVA grubunda zaman noktaları arasındaki farklar önemlidir (p-değeri <0.0001 , ki kare = 55.066, df = 4); HİPOKAPNİ.TIVA grubu da ONSD.İ.Ö, ONSD.İ.S, ONSD.PNÖMO.10.DK, ONSD.PNÖMO.30.DK ve ONSD.PNÖMO.SON (p-değeri <0.0001 , ki-kare = 44.068, df = 4) arasında önemli farklılıklar göstermiştir.

3.9. P_{PEAK}

3.9.1. P_{PEAK} Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği

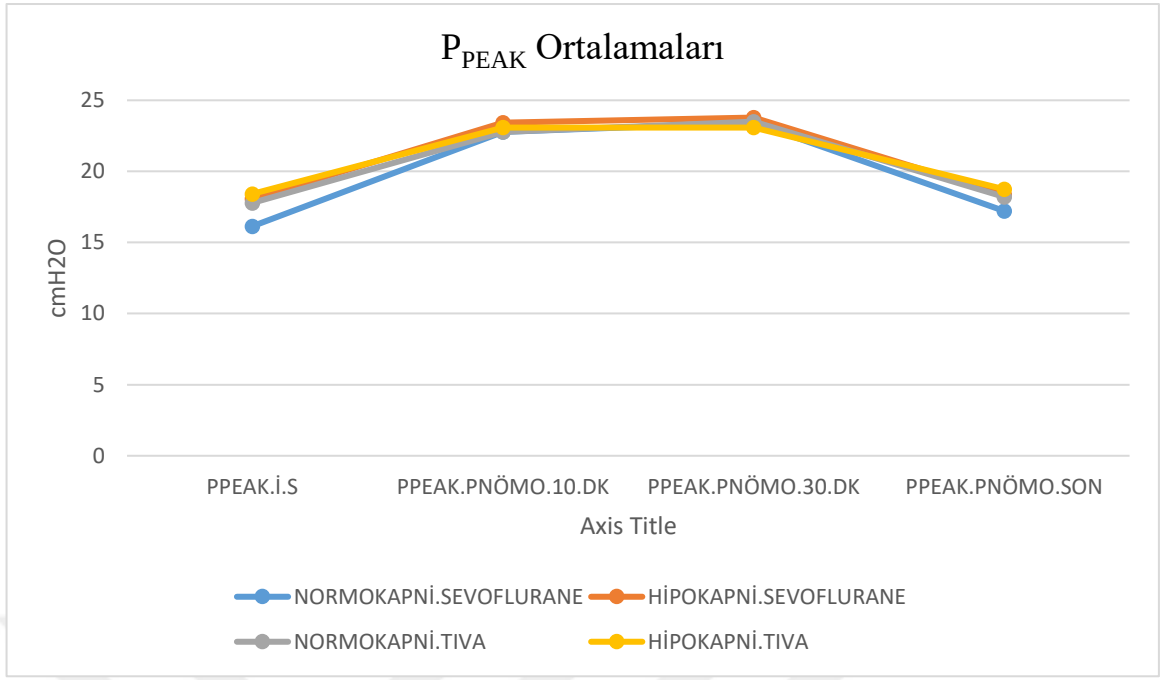
Her grup için tüm P_{PEAK} değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arası ve gruplar arası etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis ve Friedman testleri kullanılmıştır.

3.9.2. P_{PEAK} Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.17. Her grupta P_{PEAK} değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TIVA	TIVA
$P_{PEAK}.İ.S$	16,14±1,70	18,07±3,22	17,78±1,62	18,41±4,29
$P_{PEAK}.PNÖMO.10.DK$	22,78±1,96	23,42±1,28	22,78±1,12	23,08±2,77
$P_{PEAK}.PNÖMO.30.DK$	23,42±0,93	23,78±1,52	23,5±0,85	23,08±2,64
$P_{PEAK}.PNÖMO.SON$	17,21±2,42	18,35±2,70	18,21±1,18	18,75±2,59

Tablo 3.17’de her grupta P_{PEAK} değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.



Şekil 3.9. P_{PEAK} değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.9’de P_{PEAK} değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir.

3.9.3. P_{PEAK} ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki farklı zaman aralıklarında P_{PEAK} ile ilgili farklılıkların P_{PEAK}.İ.S (p-değeri = 0.150, Kruskal-Wallis H = 5.315, df = 3); P_{PEAK}.PNÖMO.10.DK (p-değeri = 0.557, Kruskal-Wallis H = 2.074, df = 3); P_{PEAK}.PNÖMO.30.DK (p-değeri = 0.619, Kruskal-Wallis H = 1.783, df = 3) ve P_{PEAK}.PNÖMO.SON (p-değeri = 0.181, Kruskal-Wallis H = 4.872, df = 3), önemsizdir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

3.9.4. P_{PEAK} Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, P_{PEAK} ölçümleri NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri <0.0001, df = 3, ki kare = 36.818); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda analiz, P_{PEAK} ölçümlerinin farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında anlamlı olduğunu göstermiştir (p-değeri <0.0001, df = 3, ki kare

= 36.785); NORMOKAPNİ.TIVA grubunda ise, zaman noktaları arasındaki farklar önemlidir (p-değeri <0.0001, df = 3, ki kare = 37.444); HİPOKAPNİ.TIVA grubu da $P_{PEAK.İ.S}$, $P_{PEAK.PNÖMO.10.DK}$, $P_{PEAK.PNÖMO.30.DK}$ ve $P_{PEAK.PNÖMO.SON}$ (p-değeri <0.0001, df = 3, chi, ki kare = 23.648) arasında önemli farklılıklar göstermiştir.



3.10. P_{PLATO}

3.10.1. P_{PLATO} Değerlerinin Veri Dağılımının Normallliği

Her grup için tüm P_{PLATO} değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arası ve gruplar arası etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis ve Friedman testleri kullanılmıştır.

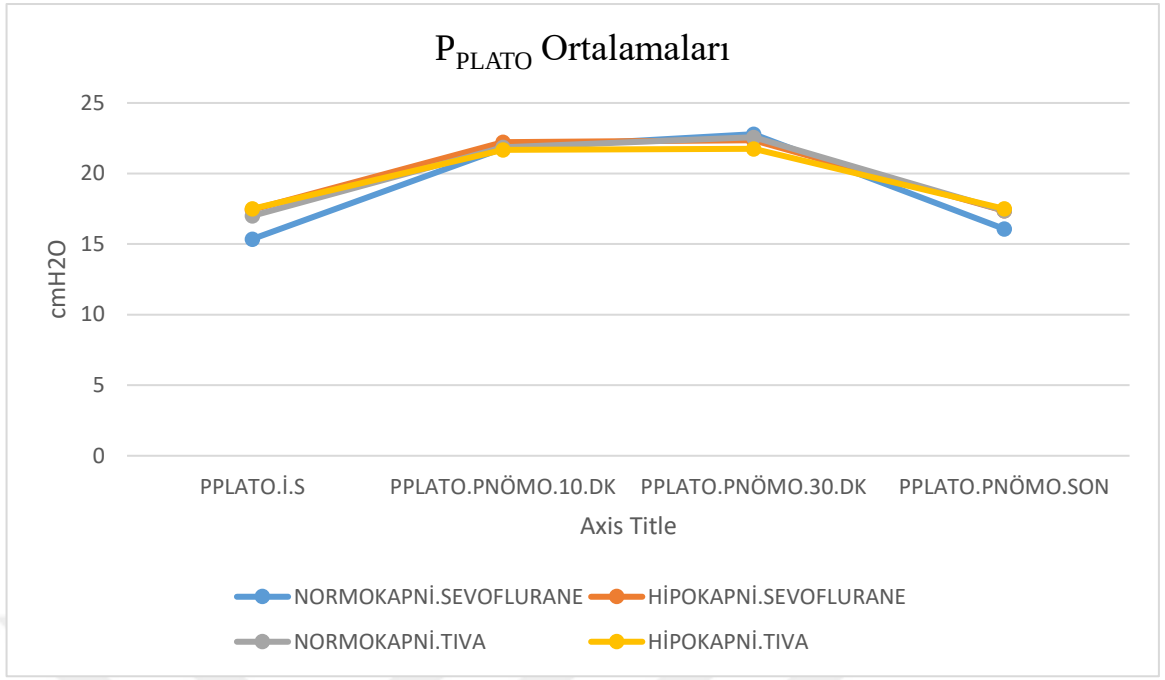
3.10.2. P_{PLATO} Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.18. Her grupta P_{PLATO} değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TİVA	TİVA
P _{PLATO} .İ.S	15,35±1,64584	17,4286±3,05625	17±1,6641	17,5±3,75379
P _{PLATO} .PNÖMO.10.DK	21,78±1,62	22,214±1,42	21,85±1,23	21,66±1,87
P _{PLATO} .PNÖMO.30.DK	22,78±1,12	22,35±1,78	22,57±0,64	21,75±2,63
P _{PLATO} .PNÖMO.SON	16,07±2,94	17,35±2,67	17,35±1,27	17,5±2,19

Tablo 3.18’de her grupta P_{PLATO} değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi dört zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.

Bu tabloda P_{PLATO}.İ.Ö, P_{PLATO}.İ.10.DK, P_{PLATO}.PNÖMO.30.DK, ve P_{PLATO}.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.10. P_{PLATO} değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.10'de P_{PLATO} değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. P_{PLATO} değerlerinin gruplara göre zaman dağılımı birbirine çok benzer olduğu görülmektedir.

3.10.3. P_{PLATO} ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki farklı zaman aralıklarında ki P_{PLATO} ölçümlerine göre farklılıkların (p-değeri = 0.072, Kruskal-Wallis His) olduğunu göstermiştir. = 6.983, df = 3), $P_{PLATO.PNÖMO.10.DK}$ (p-değeri = 0.712, Kruskal-Wallis H = 1.372, df = 3), $P_{PLATO.PNÖMO.30.DK}$ (p-değeri = 0.757, Kruskal-Wallis H = 1.183, df = 3) ve $P_{PLATO.PNÖMO.SON}$ (p-değeri = 0.235, Kruskal-Wallis H = 4.262, df = 3) istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3.10.4. P_{PLATO} Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, P_{PLATO} ölçümleri NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri <0.0001, ki kare = 34.500, df = 3); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda analiz, P_{PLATO} ölçümlerinin

farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında anlamlı olduğunu göstermiştir (p-değeri <0.0001 , ki kare = 35.818, df = 3); NORMOKAPNİ.TIVA grubunda ise, zaman noktaları arasındaki farklar önemlidir (p-değeri <0.0001 , ki kare = 38.492, df = 3); HİPOKAPNİ.TIVA grubu da $P_{\text{PLATO.İ.S}}$, $P_{\text{PLATO.PNÖMO.10.DK}}$, $P_{\text{PLATO.PNÖMO.30.DK}}$ ve $P_{\text{PLATO.PNÖMO.SON}}$ arasında önemli farklılıklar göstermiştir (p-değeri <0.0001 , ki-kare = 18.348, df=3).



3.11. ISI

3.11.1. ISI Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği

Her grup için tüm ISI değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin yarısının (ilk iki grup) normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda değerlerin yarısının (son iki grup) normal olduğu tespit edilmiştir.

Verilerin iki grupta normal olmayan dağılımı nedeniyle, grup etkilerini belirlemek için Kruskal-Wallis testini, ilk iki grup için grup içi etkileri belirlemek için Friedman testlerini ve iki grup için RMANOVA kullanılmıştır.

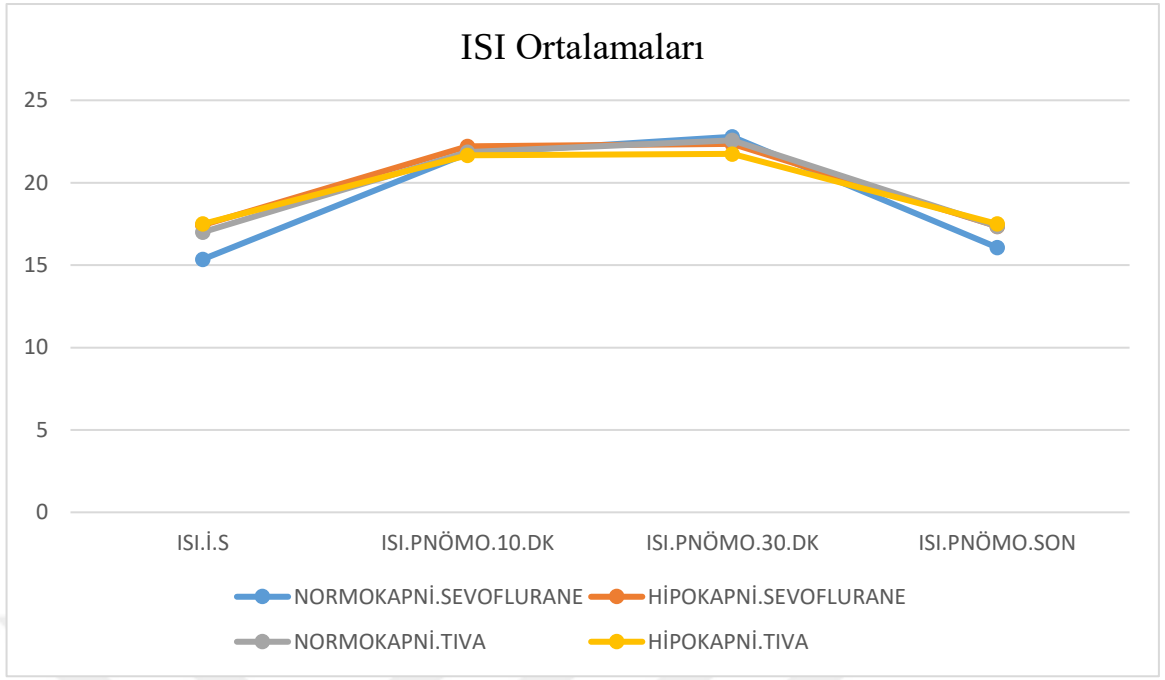
3.11.2. ISI Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.19. Her grupta ISI değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TIVA	TIVA
ISLİ.S	15,35±1,64	17,42±3,05	17±1,66	17,5±3,75
ISL.PNÖMO.10.DK	21,78±1,62	22,21±1,42	21,85±1,23	21,66±1,87
ISL.PNÖMO.30.DK	22,78±1,12	22,35±1,78	22,57±0,64	21,75±2,63
ISL.PNÖMO.SON	16,07±2,94	17,35±2,67	17,35±1,27	17,5±2,19

Tablo 3.19’de her grupta ISI değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi dört zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.

Bu tabloda ISL.İ.Ö, ISL.İ.10.DK, ISL.PNÖMO.30.DK, ve ISL.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.11. ISI değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.12’de ISI değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. Şekil 3.12’e bakıldığında ortalama değerlerin beş zaman aralığında ve dört gruptaki durumları anlaşılmaktadır.

3.11.3. ISI ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi, ISI ile ilgili NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki farklı zaman aralıklarında ISI.İ.S (p-değeri = 0.004, Kruskal-Wallis H = 13.285, df = 3), ISI.PNÖMO.10.DK (p-değeri = 0.028, Kruskal-Wallis H = 9.084, df = 3), ISI.PNÖMO.30.DK (p-değeri = 0.014, Kruskal-Wallis H = 10.649, df = 3) ve ISI.PNÖMO.SON (p-değeri = 0.031, Kruskal-Wallis H = 8.870s, df = 3) istatistiksel olarak anlamlıydı.

3.11.4. ISI Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki ISI ölçümleri farklı zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri = 0.032, ki-kare =

8.775, $df = 3$); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda, Friedman analizi ISI ölçümlerindeki farklılıkların farklı zaman noktaları arasında anlamlı olduğunu göstermiştir (p -değeri = 0.006, $ki-kare = 12.357$, $df = 3$). NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grubunda verilerin normal dağılımından dolayı, RMANOVA testinden zaman noktaları arasındaki farklılıkları göstermek için kullandık. RMANOVA sonuçlarına göre, NORMOKAPNİ.TIVA grubunda ölçümler arasında anlamlı bir fark vardı (p -değeri = 0.039, $F = 3.064$). HİPOKAPNİ.TIVA grubunda ise, zaman noktaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p -değeri = 0.544, $F = 0.726$).



3.12. ONSD/ETD

3.12.1. ONSD/ETD Değerlerinin Veri Dağılımının Normalliği

Her grup için tüm ONSD/ETD değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arası ve gruplar arası etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis ve Friedman testlerini kullandık.

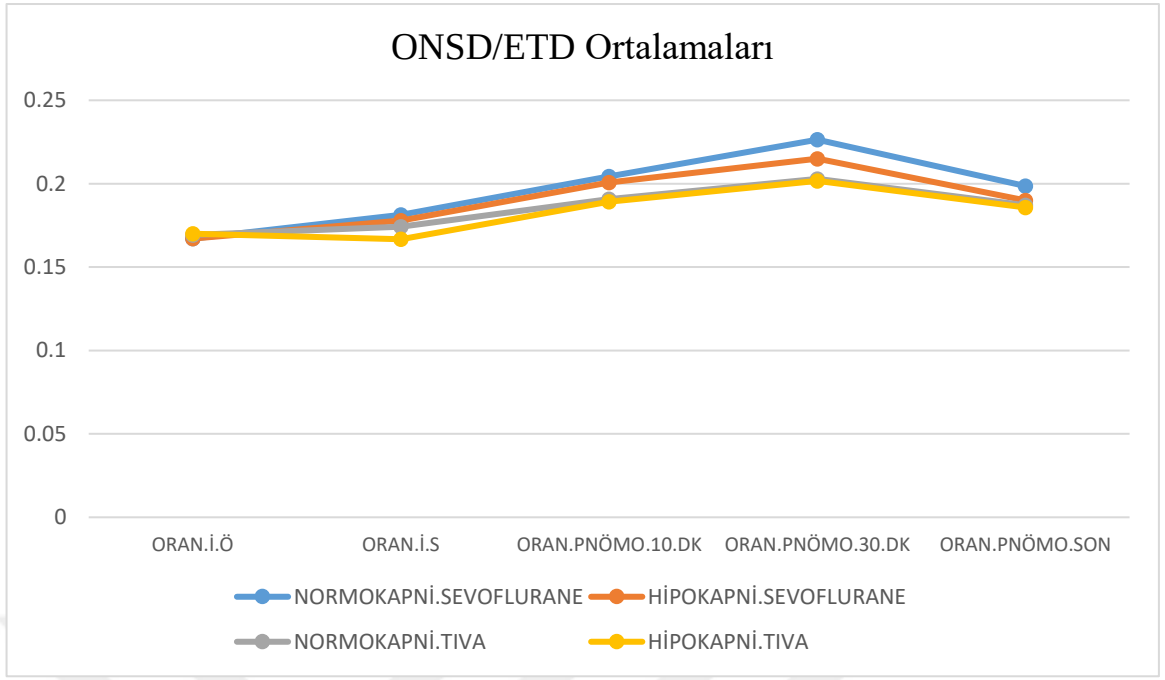
3.12.2. ONSD/ETD Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.20. Her grupta ONSD/ETD değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.	NORMOKAPNİ.	HİPOKAPNİ.
	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	SEVOFLURANE	TİVA
ONSD/ETD.İ.Ö	0,16±0,009	0,16±0,01	0,16±0,007	0,17±0,01
ONSD/ETD.İ.S	0,18±0,009	0,1779±0,009	0,17±0,009	0,16±0,02
ONSD/ETD.PNÖMO.10.DK	0,20±0,01	0,20±0,01	0,19±0,007	0,18±0,009
ONSD/ETD.PNÖMO.30.DK	0,22±0,01	0,215±0,01	0,20±0,01	0,20±0,01
ONSD/ETD.PNÖMO.SON	0,19±0,007	0,19±0,009	0,18±0,009	0,18±0,01

Tablo 3.20’de her grupta ONSD/ETD değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.

Bu tabloda ONSD/ETD.İ.Ö, ONSD/ETD.İ.10.DK, ONSD/ETD.PNÖMO.10.DK, ONSD/ETD.PNÖMO.30.DK, ve ONSD/ETD.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.12. ONSD/ETD değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.14’de ONSD/ETD değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. Şekil 3.14’e bakıldığında ortalama değerlerin beş zaman aralığında ve dört gruptaki durumları anlaşılmaktadır.

3.12.3. ONSD/ETD ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki ONSD/ETD ile ilgili farkların ONSD/ETD.İ.Ö (p-değeri = 0.722, Kruskal-Wallis H = 1.328, df = 3), ONSD/ETD.İ.S (p-değeri = 0.062, Kruskal-Wallis H = 7.318, df = 3) önemsizdi; ve son üç zamanda ONSD/ETD.PNÖMO.10.DK (p-değeri = 0.001, Kruskal-Wallis H = 16.634, df = 3), ONSD/ETD.PNÖMO.30.DK (p-değeri <0.0001, Kruskal-Wallis H = 23.962, df = 3) ve ONSD/ETD.PNÖMO.SON (p-değeri = 0.006, Kruskal-Wallis H = 23.962, df = 3, Kruskal-Wallis H = 12.429) anlamlıydı.

3.12.4. ONSD/ETD Değerlerinin Friedman Test Sonuçları

Friedman testi göstermiştir ki, ONSD/ETD ölçümleri NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki farklı zaman noktaları arasında önemli ölçüde farklıdır (p-değeri <0.0001 , ki kare = 53.476, df = 4); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda, analiz ONSD/ETD ölçümlerinin farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında anlamlı olduğunu göstermiştir (p-değeri <0.0001 , ki kare = 51.165, df = 4); ve NORMOKAPNİ.TIVA grubunda zaman noktaları arasındaki farklar önemlidir (p-değeri <0.0001 , ki kare = 53.338, df = 4); HİPOKAPNİ.TIVA grubu da ONSD/ETD.İ.Ö, ONSD/ETD.İ.S, ONSD/ETD.PNÖMO.10.DK, ONSD/ETD.PNÖMO.30.DK ve ONSD/ETD.PNÖMO.SON arasında anlamlı farklar göstermiştir (p-değeri <0.0001 ki-kare = 38.768, df = 4).

3.13. ETD (Göz Küresi Transvers Yarıçapı)

3.13.1. ETD Değerlerinin Veri Dağılımının Normallliği

Her grup için tüm ETD değerlerinin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya çıkarmak için Shapiro-Wilk, Kurtosis ve Skewness testleri kullanılmıştır. Testler sonucu değerlerin çoğu (üç grup) normal dağılımı olmadığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda NORMOKAPNİ.TIVA değerlerinin normal olduğu tespit edilmiştir.

Verilerin üç grupta normal olmayan dağılımı nedeniyle, gruplar arasındaki etkileri belirlemek için Kruskal-Wallis testini, grup içi etkileri (üç grup için) belirlemek için Friedman testlerini ve NORMOKAPNİ.TIVA grubu için RMANOVA kullanılmıştır.

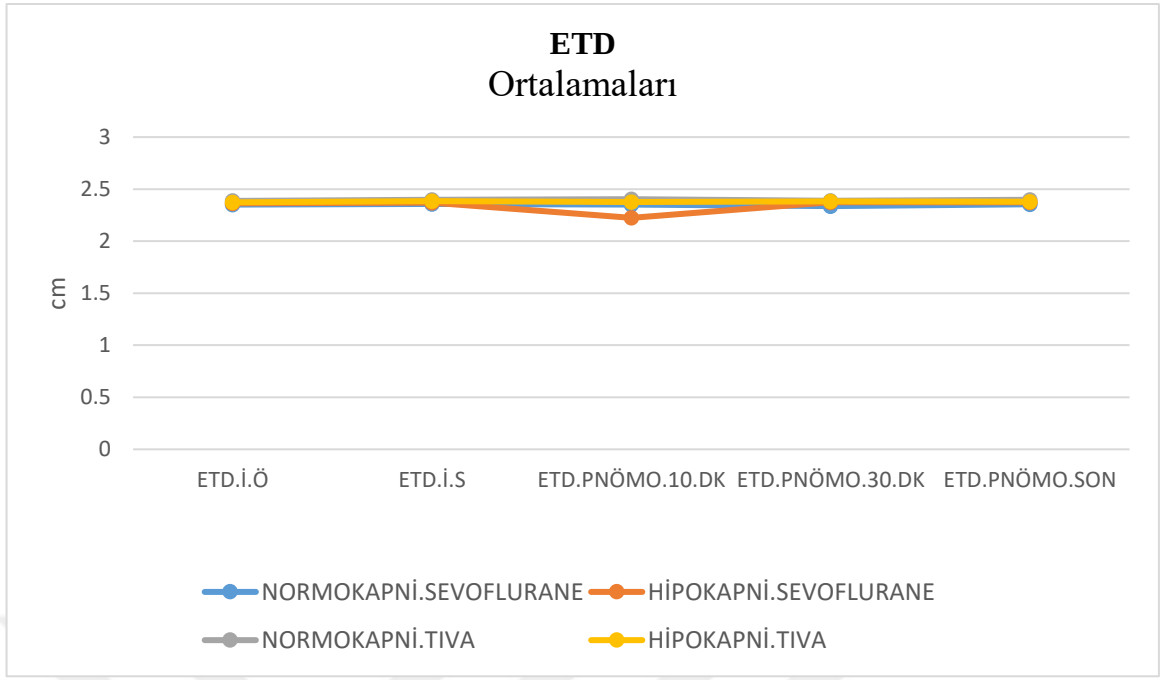
3.13.2. ETD Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 3.21. Her grupta ETD değerlerinin zamana göre ortalamaları

	NORMOKAPNİ. SEVOFLURANE	HİPOKAPNİ. SEVOFLURANE	NORMOKAPNİ. TIVA	HİPOKAPNİ. TIVA
ETD.İ.Ö	2,35±0,06	2,36±0,05	2,38±0,04	2,37±0,08
ETD.İ.S	2,35±0,05	2,37±0,05	2,39±0,04	2,38±0,07
ETD.PNÖMO.10.DK	2,35±0,05	2,22±0,5	2,40±0,04	2,37±0,06
ETD.PNÖMO.30.DK	2,33±0,11	2,37±0,03	2,38±0,04	2,38±0,05
ETD.PNÖMO.SON	2,35±0,06	2,37±0,03	2,39±0,03	2,37±0,05

Tablo 3.21’de her grupta ETD değerlerinin zamana göre ortalamaları verilmiştir. Görüldüğü gibi beş zamanda aralığında bu değerler toplanmış ve analiz edilecektir.

Bu tabloda ETD.İ.Ö, ETD.İ.10.DK, ETD.PNÖMO.10.DK, ETD.PNÖMO.30.DK, ve ETD.PNÖMO.SON zaman aralıklarının dört grupta ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



Şekil 3.13. ETD değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Şekil 3.16’da ETD değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı verilmiştir. ETD değerlerinin gruplara göre zaman dağılımı birbirine çok benzer olduğu görülmektedir.

3.13.3. ETD ile Gruplar Arası İlişki

Kruskal-Wallis testi NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE, HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE, NORMOKAPNİ.TIVA ve HİPOKAPNİ.TIVA grupları arasındaki zaman noktaları arasındaki ETD ölçümlerine göre farklılıkların; ETD.İ.Ö (p-değeri = 0.445, Kruskal-Wallis H = 2.671, df = 3), ETD.İ.S (p-değeri = 0.116, Kruskal-Wallis H = 5.912, df = 3); ETD.PNÖMO.10.DK (p-değeri = 0.180, Kruskal-Wallis H = 4.884, df = 3); ETD.PNÖMO.30.DK (p-değeri = 0.143, Kruskal-Wallis H = 5.424, df = 3) ve ETD.PNÖMO.SON (p-değeri = 0.143, Kruskal-Wallis H = 5.435, df = 3), istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3.13.4. ETD Değerlerinin Friedman ve RMANOVA Test Sonuçları

Friedman ve RMANOVA: Friedman testi göstermiştir ki, NORMOKAPNİ.SEVOFLURANE grubundaki farklı zaman noktaları arasındaki ETD ölçüm

ölçümleri anlamlı değildir (p-değeri = 0.604, ki-kare = 2.729, df = 4); HİPOKAPNİ.SEVOFLURANE grubunda da Friedman analizi, ETD ölçümlerinin farklılıklarının farklı zaman noktaları arasında anlamlı olmadığını göstermiştir (p-değeri = 0.648, ki-kare = 2.479, df = 4). ayrıca HİPOKAPNİ.TIVA grubunda da ölçümler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p-değeri = 0.347, ki-kare = 4.466, df = 4). NORMOKAPNİ.TIVA grubunda normal veri dağılımı nedeniyle, RMANOVA testinden zaman noktaları arasındaki farklılıkları göstermek için kullandık. RMANOVA sonuçlarına göre, NORMOKAPNİ.TIVA grubunda ölçümler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p-değeri = 0.107, F = 2.006).



4. Tartışma

Biz bu çalışmada laparoskopik cerrahide farklı endtidal karbondioksit değerlerinde total intravenöz anestezi ve inhalasyon anestezisinin ultrasonografik optik sinir kılıf çapı ölçümü ile kafa içi basıncına etkisini araştırdık. Çalışmada KAH, SKB, DKB, OKB, etCO₂, SpO₂, ONSD, P_{PEAK}, P_{PLATO}, ISI, ONSD/ETD ve ETD değerleri 5 zaman diliminde kaydedilip daha sonra analiz edilmiştir. Çalışmamızda 4 grup olarak sınıflar oluşturup aralarındaki fark incelenmiştir. Propofol ve sevofluran anestezi yöntemleri ve farklı endtidal karbondioksit basınçlarının kafa içi basıncı üzerine etkisi incelenmiştir.

Yapılan incelemelere göre, dört grup arasında SKB, DKB, OKB, SpO₂, P_{PEAK}, P_{PLATO} ve ETD değerlerinde fark olmadığı tespit edilmiştir. KAH değeri için yalnızca T₁ zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ISI ve ONSD/ETD değerlerinde T₀, T₁, T₂, T₃ ve T₄ için gruplar arasında fark olduğu tespit edilmiştir. ONSD için de T₀ ve T₁ de fark olmadığı ve T₂, T₃ ve T₄ gruplar arasında fark olduğu tespit edilmiştir.

Propofol anestezisinin ONSD değeri sevofluran anestezisinden T₂, T₃ ve T₄ zaman diliminde anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir.

Anestezikler elektroensefalogram aktivitesini baskılar ve serebral metabolik hızı azaltır. Bununla birlikte, serebral metabolik hızdaki ve serebral kan akımındaki değişiklikler sabit değildir ve anestezik maddenin beyin damarlarının düz kaslarını nasıl etkilediğine bağlıdır [193]. Sevofluranın, birkaç yolağın doğrudan inhibisyonuyla damar düz kası gevşemesi ve intrinsik serebral vazodilatör aktivitesi üzerinde doza bağımlı etkisi vardır. Bu nedenle, serebral kan akımı sevofluran anestezisi sırasında anlamlı derecede artar ve sonuç olarak KİB artabilir [194, 195, 196]. Bununla birlikte, propofol elektroensafelogram aktivitesini yavaşlatır, adenosin tüketim hızını azaltır ve serebral metabolik hızı düşürür [197, 198, 199]. Azalmış serebral metabolik hızı serebral kan perfüzyonunu azaltır, bunun da beyin kan akımını ve KİB'yi azalttığı bilinmektedir [200]. Ayrıca, daha önceki insan ve hayvan çalışmaları, propofolün KİB'da ilerleyici bir azalmaya neden olduğunu belirlemiştir [201-203]. Özellikle, sürekli propofol uygulanması sırasında zaman içinde KİB azalma eğilimine girmiştir. Farling ve ark. yoğun bakımda kafa yaralanması hastalarına sürekli propofol vermiş ve çoklu zaman

noktalarında KİB'ı ölçmüştür. KİB'nın 2 saat sürekli uygulamadan sonra anlamlı derecede azaldığını bildirdiler [202]. Bu nedenle, iki grup (propofol ve sevofluran) arasında KİB farkının zaman içinde kademeli olarak artacağı beklenebilir. Bu çalışmada, iki grup arasındaki ONSD farkı T₀ ve T₁'de istatistiksel olarak anlamlı değildi; bununla birlikte T₂ ve T₃'te gruplar arasında farklılık gösterme eğilimindeydi. İki grup arasında T₄'deki ONSD anlamlı derecede farklıydı.

Yu ve arkadaşlarının 2018 yılında prospektif olarak yaptığı bir çalışmada 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir [204]. Çalışmada propofol ve sevofluranın yöntemlerinin ONSD üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuca göre, ONSD, propofol anestezisi sırasında pnömoperitonyumdan ve Trendelenburg pozisyonundan 60 dakika sonra sevofluran anestezisinden önemli ölçüde daha düşüktü, bu da propofol anestezisinin robotik prostatektomi hastalarında ICP değişikliklerini en aza indirmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada, ONSD, propofol grubu ile sevofluran grubu arasında farklılığın T₄'te anlamlı olduğu, ancak diğer zaman noktalarında anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. T₂, T₃, T₄ ve T₅'teki ONSD'ler önemli ölçüde her iki grupta T₁'den daha büyüktür. Çalışmamızla kıyasladığımızda her dört grupta, T₃'deki ONSD değeri T₀, T₁, T₂ ve T₄ değerlerinden büyük olduğu görülmüştür. Aynı zamanda T₀ ve T₁ değerleri gruplar arasında anlamsız iken T₂, T₃ ve T₄ değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Sujata ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada 50 hasta iki grup (propofol ve sevofluran) olarak çalışmaya dahil edilmiştir [205]. Bu çalışmada Propofol ve sevofluranın ONSD ve dolaylı olarak kafa içi basınç üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmada grup S için sevofluran ve grup P için propofol yöntemleri kullanılmıştır. Her ne kadar ONSD sevofluran grubunda propofol grubuna göre önemli ölçüde artmış olsa da, artış istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Hasta demografik parametreleri her iki grupta da benzerdi. Ameliyat süresi ile grup S'de ONSD'deki maksimum artış arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur, ancak grup P'de hiçbir korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmada, Propofol bazlı total intravenöz anestezi, robotik pelvik cerrahi sırasında ONSD ile ilişkili olarak KİB artışını azaltmada inhale sevoflurandan daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

Choi ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir [206]. Hastalar iki grup olarak sınıflandırılmıştır: propofol (n=28) ve sevofluran

(n=28). Propofol grubundaki hastalar için ortalama ONSD değerleri sevofluran grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuç yaptığımız çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Araştırmadaki sonuçlara dayanarak, Propofol'ün serebral hipoperfüzyon riski olan hastalar için daha uygun bir anestezi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada, ONSD için, propofol grubu ile sevofluran grubu arasında T₁, T₂, T₃, ve T₄'de anlamlı farklılık tespit edilmiştir ve T₀ zaman dilimindeki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızla kıyasladığımızda, T₀ ve T₁ değerleri gruplar arasında anlamsız iken T₂, T₃ ve T₄ değerleri için gruplar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Blecha ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada, ONSD değerinin zaman diliminde nasıl etkilendiğini araştırılmıştır [207]. Operasyonda zaman ilerledikçe ONSD değerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuç tablo 5.1 ve 5.2 ye bakıldığında yaptığımız çalışma ile paralellik göstermektedir.

Kim ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada 32 hasta iki grup (propofol=16 ve sevofluran=16) olarak çalışmaya dahil edilmiştir [208]. Çalışmada etCO₂, SKB, DKB ve ONSD değerleri T₀ (10 dk), T₁(30 dk), T₂ (60 dk), T₃ (90 dk) ve T₄ (10 dk op. sonra) zaman dilimlerinde kaydedilmiştir. Sonuçlara göre iki grup arasında SKB ve DKB değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum bizim çalışmamızla paraleldir. ONSD değeri için de T₀'da anlamlı farklılık izlenmemiştir fakat T₁, T₂, T₃ ve T₄ değerleri için gruplar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızla kıyasladığımızda, T₀ ve T₁ değerleri gruplar arasında anlamsız iken T₂, T₃ ve T₄ değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Aynı zamanda, ONSD değerlerinin sevofluran grubunda arttığı, ancak propofol grubunda artmadığı görülmüştür.

Kafatasının sert odasında beyin dokusu (1.400 g), kan (75 ml) ve beyin omurilik sıvısı (75 ml) bulunur. Bu üç bileşimin hacmi ve basıncı genellikle dengelidir ve kafa içi basıncı oluşturur. Lateral ventriküllerden ölçülen normal ICP 10 ila 20 mmHg arasındadır. Birçok tedavide bu oranı 20-25 mmHg altında tutulması, önemli bir klinik hedeftir. Monroe-Kelly hipotezi şunları ifade eder: Kafatasının iç içeriğinin genişlemesi için mevcut sınırlı alan

nedeniyle, içindeki bileşiklerin herhangi birindeki artış, diğer bileşenlerin hacminde bir değişikliğe neden olur. Serebral kan akışı doğrudan KİB ile ilişkilidir [210].

Azalmış serebral kan akışı ve artmış KİB, serebral kan akışını önemli ölçüde azaltarak iskemi ve hücre ölümüne neden olabilir [211]. Serebral iskeminin erken evrelerinde, vazomotor merkezler uyarılır ve serebral kan akışını sürdürmek için sistolik basınç artar [212]. Buna kalp atışının yavaşlaması ve düzensiz solunum ritmi eşlik eder. Kan basıncı, nabız ve solunumdaki bu değişiklikler klinik olarak önemlidir, çünkü KİB'i arttırırlar [213]. Kan ve beyin dokusunda karbondioksit birikmesi serebral kan akışını da düzenleyebilir. Karbondioksitin (PaCO_2) nispi basıncındaki artış, kan damarlarının genişlemesine yol açar, bu da serebral kan akışının artmasına ve KİB'nin artmasına neden olur [214]. Azalan PaCO_2 , kan damarlarının beyne kan akışını daraltmasına ve kısıtlamasına neden olur [215].

Arteriyel CO_2 'nin (PaCO_2) kısmi basıncının serebral kan akışını, serebral kan hacmini ve dolayısıyla KİB'i etkileyebileceği bilinmektedir [216]. Bir çok çalışmada da bu konu gösterilmiştir. Kim ve arkadaşları Endtidal karbondioksit seviyesinin ya da Parsiyel karbondioksit basıncının kafa içi basıncına etkisi araştırmışlardır. Bu çalışmada CO_2 'nin (PaCO_2) dalgalanmaların kısa olmasına rağmen KİB'i klinik olarak anlamlı artışlara neden olabilmesi tespit edilmiştir. Çalışmada etCO_2 seviyelerinin daha sıkı düzenlenmesiyle KİB'deki dalgalanmaların önemli ölçüde azaltılabileceği önerilmiştir [217].

Rosenthal ve arkadaşları KİB artma nedenlerini araştırmışlar. Yaptıkları araştırmada PaCO₂'nin KİB artışında en önemli faktörlerden biri olduğu ortaya çıkmıştır [218]. Literatürde, yükseltilmiş bir PaCO₂'nin KİB üzerindeki doğrudan etkisini destekleyen yeterli kanıt vardır. Schöb ve arkadaşları 1996'da karbondioksit, azot oksit ve helyum pnömoperitoneumun kafa içi basınç üzerine etkilerini incelemişler. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak PaCO₂'nin KİB üzerindeki doğrudan etkisi kanıtlanmıştır [219].



5. Sonuç

Laparoskopik kolesistektomilerde uygulanan pnömoperitonyumun optik sinir kılıf çapını artırdığını, pnömoperitonyum uygulanma süresinin optik sinir kılıf çapı artışı ile korele olduğunu, bu hastalarda anestezi yönetiminde volatil anestezikler yerine TIVA kullanılması ve etCO₂'in 30 mmHg dolayında tutulmasıyla optik sinir kılıf çapı artışının sınırlandırılabilirdiğini tespit ettik. Sağlıklı insanlarda bu basınç artışı büyük oranda önemsiz olmakla birlikte, intrakraniyal patolojisi olan veya artmış İKB ve azalmış serebral perfüzyon riski taşıyan hastalarda laparoskopik cerrahilerde anestezi tekniği dikkatle seçilmeli ve etCO₂ seviyeleri gibi intrakranial etkileri olan değerler hassasiyetle takip edilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Powell, F. and A. Khaund, *Laparoscopy and laparoscopic surgery*. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2016. **26**(10): p. 297-303.
2. Farin, D. and Y. Bachar, *Laparoscope system*. 2016, Google Patents.
3. Scott, D. and D. Julian, *Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy*. Br Med J, 1972. **1**(5797): p. 411-413.
4. Marshall, R., et al., *Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 1972. **44**(7): p. 680-684.
5. Ott, D.E., *Contamination via gynecologic endoscopy insufflation*. Journal of Gynecologic Surgery, 1989. **5**(2): p. 205-208.
6. Boles, M. and Y. Cengel, *An Engineering Approach*. New York: McGraw-Hill Education, 2014.
7. Ott, D.E., *Laparoscopic hypothermia*. Journal of laparoendoscopic surgery, 1991. **1**(3): p. 127-131.
8. Ott, D. *Hypothermic Effect of Laparoscopy on Intestinal Motility*. in *SLS Fourth Annual Meeting, Endo Expo*.
9. Ott, D., *Smoke Poisoning at Laparoscopy*. FERTILITY AND STERILITY-INTERNATIONAL EDITION-, 1994. **62**: p. O-115.
10. Ott, D., *Smoke production and smoke reduction in endoscopic surgery: preliminary report*. Endoscopic surgery and allied technologies, 1993. **1**(4): p. 230-232.
11. Henry, M.M. and J.N. Thompson, *Clinical Surgery E-Book: With STUDENT CONSULT Online Access*. 2012: Elsevier Health Sciences.
12. Lee, L. and L.S. Feldman, *Enhanced Recovery Pathways: Is It Laparoscopy or Is It Everything Else?*, in *Current Common Dilemmas in Colorectal Surgery*. 2018, Springer. p. 21-29.
13. Risucci, D.A., *Visual spatial perception and surgical competence*. The American Journal of Surgery, 2002. **184**(3): p. 291-295.
14. Research, N.I.o.H.O.o.M.A.o., *Gallstones and laparoscopic cholecystectomy*. Vol. 10. 1992: National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research.

15. Calland, J.F., et al., *Outpatient laparoscopic cholecystectomy: patient outcomes after implementation of a clinical pathway*. Annals of surgery, 2001. **233**(5): p. 704.
16. Nealon, W.H., J. Bawduniak, and E.M. Walser, *Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections*. Annals of surgery, 2004. **239**(6): p. 741.
17. Lillemoe, K.D., et al., *Laparoscopic cholecystectomy as a "true" outpatient procedure: initial experience in 130 consecutive patients*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 1999. **3**(1): p. 44-49.
18. McSherry, C.K., *Cholecystectomy: the gold standard*. The American journal of surgery, 1989. **158**(3): p. 174-178.
19. Dubois, F., G. Berthelot, and H. Levard, *Laparoscopic cholecystectomy: historic perspective and personal experience*. Surgical laparoscopy & endoscopy, 1991. **1**(1): p. 52-57.
20. Cuschieri, A., G. Berci, and C.K. McSherry, *Laparoscopic cholecystectomy*. The American Journal of Surgery, 1990. **159**(3): p. 273.
21. COOPERMAN, A.M., *Laparoscopic cholecystectomy for severe acute, embedded, and gangrenous cholecystitis*. Journal of laparoendoscopic surgery, 1990. **1**(1): p. 37-40.
22. Flowers, J.L., et al., *The Baltimore experience with laparoscopic management of acute cholecystitis*. The American journal of surgery, 1991. **161**(3): p. 388-392.
23. Wilson, R., et al., *Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis*. British Medical Journal, 1992. **305**(6850): p. 394-396.
24. Unger, S.W., et al., *Laparoscopic approach to gallstones in the morbidly obese patient*. Surgical endoscopy, 1991. **5**(3): p. 116-117.
25. Schirmer, B.D., et al., *Laparoscopic cholecystectomy in the obese patient*. Annals of surgery, 1992. **216**(2): p. 146.
26. Binnie, N., S. Nixon, and K. Palmer, *Mirizzi syndrome managed by endoscopic stenting and laparoscopic cholecystectomy*. British journal of surgery, 1992. **79**(7).
27. Sackier, J., G. Berci, and M. Paz-Partlow, *Laparoscopic transcystic choledocholithotomy as an adjunct to laparoscopic cholecystectomy*. The American Surgeon, 1991. **57**(5): p. 323-326.
28. EDELMAN, D.S., *Laparoscopic cholecystectomy under continuous epidural anesthesia in patients with cystic fibrosis*. American journal of diseases of children, 1991. **145**(7): p. 722-723.

29. Pezet, D., et al., *Case report. Parietal seeding of carcinoma of the gallbladder after laparoscopic cholecystectomy*. British journal of surgery, 1992. **79**(3): p. 230-230.
30. Schreuder, A.M., et al., *Long-term impact of iatrogenic bile duct injury*. Digestive surgery, 2020. **37**(1): p. 10-21.
31. Shah, A.A., et al., *The heavy price of conversion from laparoscopic to open procedures for emergent cholecystectomies*. The American Journal of Surgery, 2019. **217**(4): p. 732-738.
32. O'Malley, C. and A.J. Cunningham, *Physiologic changes during laparoscopy*. Anesthesiology Clinics of North America, 2001. **19**(1): p. 1-19.
33. Bannister, C.F., K.K. Brosius, and M. Wulkan, *The effect of insufflation pressure on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures*. Pediatric Anesthesia, 2003. **13**(9): p. 785-789.
34. Atkinson, T.M., et al., *Cardiovascular and ventilatory consequences of laparoscopic surgery*. Circulation, 2017. **135**(7): p. 700-710.
35. Karantonis, F.-F., et al., *Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy on the immune system in intra-abdominal sepsis—a review*. Journal of Investigative Surgery, 2008. **21**(6): p. 330-339.
36. Donmez, T., et al., *Is there any effect of pneumoperitoneum pressure on coagulation and fibrinolysis during laparoscopic cholecystectomy?* PeerJ, 2016. **4**: p. e2375.
37. Schietroma, M., et al., *Intestinal permeability and systemic endotoxemia after laparotomic or laparoscopic cholecystectomy*. Annals of surgery, 2006. **243**(3): p. 359.
38. Tzovaras, G., et al., *Spinal vs general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: interim analysis of a controlled randomized trial*. Archives of Surgery, 2008. **143**(5): p. 497-501.
39. Naguib, M., C. Lien, and R. Miller, *Chapter 13, Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists*. Miller's Anesthesia, 2005: p. 511-520.
40. Gerges, F.J., G.E. Kanazi, and S.I. Jabbour-khoury, *Anesthesia for laparoscopy: a review*. Journal of clinical anesthesia, 2006. **18**(1): p. 67-78.
41. Miller, R.D., et al., *Anesthesia E-Book*. 2009: Elsevier Health Sciences.
42. Farhadi, T., R.S. Ovchinnikov, and M.M. Ranjbar, *In silico designing of some agonists of toll-like receptor 5 as a novel vaccine adjuvant candidates*. Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics, 2016. **5**(1): p. 31.

43. Reichle, F.M. and P.F. Conzen, *Halogenated inhalational anaesthetics*. Best practice & research Clinical anaesthesiology, 2003. **17**(1): p. 29-46.
44. Campagna, J.A., K.W. Miller, and S.A. Forman, *Mechanisms of actions of inhaled anesthetics*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(21): p. 2110-2124.
45. Endo, T., et al., *Effects of sevoflurane on electrocorticography in patients with intractable temporal lobe epilepsy*. Journal of neurosurgical anesthesiology, 2002. **14**(1): p. 59-62.
46. Freedman, B.M., et al., *Enflurane enhances postischemic functional recovery in the isolated rat heart*. Anesthesiology, 1985. **62**(1): p. 29-33.
47. Watanabe, K., et al., *Prolonged sevoflurane inhalation therapy for status asthmaticus in an infant*. Pediatric Anesthesia, 2008. **18**(6): p. 543-545.
48. Ravi, P., H. Nanda, and S. Anant, *Comparative study of recovery after sevoflurane versus halothane anaesthesia in adult patients*. Medical Journal Armed Forces India, 2008. **64**(4): p. 325-328.
49. Baumert, J.-H., *Xenon-based anesthesia: theory and practice*. Open Access Surgery, 2009. **2**: p. 5-13.
50. Meloni, E.G., et al., *Xenon impairs reconsolidation of fear memories in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD)*. PloS one, 2014. **9**(8).
51. Lichtenbelt, B.-J., M. Mertens, and J. Vuyk, *Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia*. Clinical pharmacokinetics, 2004. **43**(9): p. 577-593.
52. Coskun, D., et al., *Remifentanyl versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile*. Journal of anesthesia, 2010. **24**(3): p. 373-379.
53. Wallin, R.F., et al., *Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent*. Anesthesia and analgesia, 1975. **54**(6): p. 758-766.
54. Hitt, B., et al., *Thermoregulatory defect in rats during anesthesia*. Anesthesia and analgesia, 1977. **56**(1): p. 9-15.
55. Patel, S.S. and K.L. Goa, *Sevoflurane*. Drugs, 1996. **51**(4): p. 658-700.
56. Strum, D.P., *Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil*. Anesthesia and Analgesia, 1987. **66**(7): p. 654-656.
57. Yasuda, N., et al., *Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans*. Anesthesia and analgesia, 1991. **72**(3): p. 316-324.
58. Shiraishi, Y. and K. Ikeda, *Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: A comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane*. Journal of clinical anesthesia, 1990. **2**(6): p. 381-386.
59. Baum, V.C., T.A. Yemen, and L.D. Baum, *Immediate 8% sevoflurane induction in children: a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane*. Anesthesia & Analgesia, 1997. **85**(2): p. 313-316.
60. Kharasch, E.D., *Biotransformation of sevoflurane*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **81**(6S): p. 27S-38S.
61. Kharasch, E.D., et al., *Clinical Sevoflurane Metabolism and DispositionII. The Role of Cytochrome P450 2E1 in Fluoride and Hexafluoroisopropanol Formation*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1995. **82**(6): p. 1379-1388.

62. Conzen, P.F., et al., *Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane*. *Anesthesia & Analgesia*, 1995. **81**(3): p. 569-575.
63. Lockhart, S.H., et al., *Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans*. *Anesthesia and analgesia*, 1991. **72**(2): p. 212-215.
64. Delgado-Herrera, L., R.D. Ostroff, and S.A. Rogers, *Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review*. *CNS drug reviews*, 2001. **7**(1): p. 48-120.
65. Eger, E.I., *New inhaled anesthetics*. *International anesthesiology clinics*, 1995. **33**(1): p. 61-80.
66. Frink, E. and B. Brown, *Sevoflurane*. *Baillière's clinical anaesthesiology*, 1993. **7**(4): p. 899-913.
67. Kleinsasser, A., et al., *Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval*. *Anesthesia & Analgesia*, 2000. **90**(1): p. 25-27.
68. Doi, K., T. Kasaba, and Y. Kosaka, *A comparative study of the depressive effects of halothane and sevoflurane on medullary respiratory neurons in cats*. Masui. *The Japanese journal of anesthesiology*, 1988. **37**(12): p. 1466-1477.
69. Ide, T., et al., *Diaphragmatic function during sevoflurane anaesthesia in dogs*. *Canadian journal of anaesthesia*, 1991. **38**(1): p. 116-120.
70. Ide, T., et al., *Effect of sevoflurane on diaphragmatic contractility in dogs*. *Anesthesia and analgesia*, 1992. **74**(5): p. 739-746.
71. Young, C.J. and J.L. Apfelbaum, *Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane*. *Journal of clinical anesthesia*, 1995. **7**(7): p. 564-577.
72. Artru, A.A., et al., *Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane*. *Anesthesia & Analgesia*, 1997. **85**(3): p. 587-592.
73. Kitaguchi, K., et al., *Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease*. *Anesthesiology*, 1993. **79**(4): p. 704-709.
74. Conti, A., et al., *Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2006. **97**(3): p. 333-339.
75. Glen, J.B. and R. James, *2, 6-Diisopropylphenol as an anaesthetic agent*. 1977, Google Patents.
76. Thompson, K.A. and D.B. Goodale, *The Recent Development of Propofol (DIPRIVAN^{sup}®)*. *Intensive care medicine*, 2000. **26**: p. S400.
77. Kharkevich, D. and J. Kabat-Zinn, *Handbook of experimental pharmacology*. 2008, Edited by Fabrizio Didonna. Berlin: Springer-Verlag New York.
78. Baker, M.T. and M. Naguib, *Propofol: the challenges of formulation*. *Anesthesiology*, 2005. **103**(4): p. 860-876.
79. Trissel, L.A., *Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products*. *Critical care medicine*, 2001. **29**(2): p. 466-467.
80. Hart, B., *'Diprivan': a change of formulation*. *European journal of anaesthesiology*, 2000. **17**(1): p. 71-73.

81. Raoof, A.A., P.R. Augustijns, and R.K. Verbeeck, *In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat*. Pharmaceutical research, 1996. **13**(6): p. 891-895.
82. F Uchegbu, I., et al., *The oral and intranasal delivery of propofol using chitosan amphiphile nanoparticles*. Pharmaceutical Nanotechnology, 2014. **2**(2): p. 65-74.
83. Mazoit, J.X. and K. Samii, *Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics*. British journal of clinical pharmacology, 1999. **47**(1): p. 35-42.
84. Tarr, L., B.S. Oppenheimer, and R.V. Sager, *The circulation time in various clinical conditions determined by the use of sodium dehydrocholate*. American Heart Journal, 1933. **8**(6): p. 766-786.
85. Dawidowicz, A.L., R. Kalitynski, and A. Fijalkowska, *Free and bound propofol concentrations in human cerebrospinal fluid*. British journal of clinical pharmacology, 2003. **56**(5): p. 545-550.
86. Engdahl, O., et al., *Cerebrospinal fluid concentrations of propofol during anaesthesia in humans*. British journal of anaesthesia, 1998. **81**(6): p. 957-959.
87. Dailland, P., et al., *Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study*. Anesthesiology, 1989. **71**(6): p. 827-834.
88. Gin, T., et al., *Disposition of propofol at caesarean section and in the postpartum period*. British journal of anaesthesia, 1991. **67**(1): p. 49-53.
89. Tumukunde, J., et al., *Effects of propofol versus thiopental on Apgar scores in newborns and peri-operative outcomes of women undergoing emergency cesarean section: a randomized clinical trial*. BMC anesthesiology, 2015. **15**(1): p. 63.
90. Simons, P., et al., *Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol*. Xenobiotica, 1988. **18**(4): p. 429-440.
91. Hughes, M.A., P. Glass, and J.R. Jacobs, *Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs*. Anesthesiology, 1992. **76**(3): p. 334-341.
92. Hannivoort, L.N., et al., *Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2015. **123**(2): p. 357-367.
93. Duan, S.X., et al., *Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2001. **94**(1): p. 110-119.
94. Mikstacki, A., et al., *The impact of genetic factors on response to anaesthetics*. Advances in medical sciences, 2013. **58**(1): p. 9-14.
95. Shioya, N., et al., *Green urine discoloration due to propofol infusion: a case report*. Case reports in emergency medicine, 2011. **2011**.
96. Takizawa, D., et al., *Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver*. British journal of anaesthesia, 2005. **95**(5): p. 643-647.
97. Hiraoka, H., et al., *Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain*. British journal of clinical pharmacology, 2005. **60**(2): p. 176-182.

98. Takizawa, D., et al., *Human kidneys play an important role in the elimination of propofol*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(2): p. 327-330.
99. Dawidowicz, A.L., et al., *The role of human lungs in the biotransformation of propofol*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000. **93**(4): p. 992-997.
100. He, Y.-L., et al., *Pulmonary disposition of propofol in surgical patients*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000. **93**(4): p. 986-991.
101. Bodenham, A., L. Culank, and G. Park, *Propofol infusion and green urine*. *The Lancet*, 1987. **330**(8561): p. 740.
102. Colin, P., et al., *Propofol breath monitoring as a potential tool to improve the prediction of intraoperative plasma concentrations*. *Clinical pharmacokinetics*, 2016. **55**(7): p. 849-859.
103. Grossherr, M., et al., *Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2006. **104**(4): p. 786-790.
104. Maurer, F., et al., *Analytical Validation of the Exhaled Drug Monitor-EDMON-Designed for Real Time Measurement of Exhaled Propofol*.
105. Absalom, A.R. and K.P. Mason, *Total intravenous anesthesia and target controlled infusions*. 2017: Springer.
106. Marsh, B., et al., *Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 1991. **67**(1): p. 41-48.
107. Schnider, T.W., et al., *The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1998. **88**(5): p. 1170-1182.
108. Absalom, A., et al., *Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail*. *British journal of anaesthesia*, 2009. **103**(1): p. 26-37.
109. Joo, H.S. and W.J. Perks, *Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis*. *Anesthesia & Analgesia*, 2000. **91**(1): p. 213-219.
110. Liu, H., et al., *Sedation after cardiac surgery: Is one drug better than another?* *Anesthesia & Analgesia*, 2017. **124**(4): p. 1061-1070.
111. Kochhar, G.S., A. Gill, and J.J. Vargo, *On the horizon: the future of procedural sedation*. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 2016. **26**(3): p. 577-592.
112. Hug, J.C., et al., *Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients*. *Anesthesia and analgesia*, 1993. **77**(4 Suppl): p. S21-9.
113. Ebert, T.J., *Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2005. **103**(1): p. 20-24.
114. Sprung, J., et al., *The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles*. *Anesthesia & Analgesia*, 2001. **93**(3): p. 550-559.
115. Kazama, T., et al., *Comparison of the effect-site k_e of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(6): p. 1517-1527.

116. Xia, Z., D.V. Godin, and D.M. Ansley, *Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity*. Canadian journal of physiology and pharmacology, 2004. **82**(10): p. 919-926.
117. Li, F. and Y. Yuan, *Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery*. BMC anesthesiology, 2015. **15**(1): p. 128.
118. Huang, Z., et al., *Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients*. Clinical science, 2011. **121**(2): p. 57-69.
119. Jonsson, M.M., S.G. Lindahl, and L.I. Eriksson, *Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction*. Anesthesiology-Hagerstown, 2005. **102**(1): p. 110-116.
120. Yamakage, M., et al., *Changes in respiratory pattern and arterial blood gases during sedation with propofol or midazolam in spinal anesthesia*. Journal of clinical anesthesia, 1999. **11**(5): p. 375-379.
121. McKeating, K., I. Bali, and J. Dundee, *The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity*. Anaesthesia, 1988. **43**(8): p. 638-640.
122. Kabara, S., et al., *Comparison of relaxant effects of propofol on methacholine-induced bronchoconstriction in dogs with and without vagotomy*. British journal of anaesthesia, 2001. **86**(2): p. 249-253.
123. Nakayama, M. and P.A. Murray, *Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs*. ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN-, 1999. **91**: p. 760-771.
124. Meierhenrich, R., et al., *The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study*. Anaesthesia, 2010. **65**(11): p. 1085-1093.
125. dit Latte, D.D., et al., *Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit*. Clinical Physiology, 1995. **15**(5): p. 515-522.
126. Zhu, T., et al., *Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits*. Canadian Journal of Anesthesia, 2008. **55**(6): p. 364.
127. Wouters, P.F., et al., *Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **81**(1): p. 125-131.
128. Egan, T.D., *The clinical pharmacology of remifentanyl: a brief review*. Journal of anesthesia, 1998. **12**(4): p. 195-204.
129. Egan, T.D., *Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Clinical pharmacokinetics, 1995. **29**(2): p. 80-94.
130. Glass, P., *Remifentanyl: a new opioid*. Journal of clinical anesthesia, 1995. **7**(7): p. 558-563.
131. Buerkle, H. and T.L. Yaksh, *Comparison of the spinal actions of the mu-opioid remifentanyl with alfentanil and morphine in the rat*. Anesthesiology, 1996. **84**(1): p. 94-102.
132. Selinger, K., C. Lanzo, and A. Sekut, *Determination of remifentanyl in human and dog blood by HPLC with UV detection*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 1994. **12**(2): p. 243-248.
133. Haidar, S.H., et al., *Determination of remifentanyl, an ultra-short-acting opioid anesthetic, in rat blood by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 1996. **14**(12): p. 1727-1732.

134. Feldman, P.L., et al., *Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort-to long-acting opioid analgesics*. Journal of medicinal chemistry, 1991. **34**(7): p. 2202-2208.
135. Glass, P.S., et al., *Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B)*. Anesthesia & Analgesia, 1993. **77**(5): p. 1031-1040.
136. Selinger, K., *Enzymatic and chemical hydrolysis of remifentanyl*. Anesthesiology, 1995. **83**: p. A385.
137. Haidar, S.H., et al., *Evaluating a possible pharmacokinetic interaction between remifentanyl and esmolol in the rat*. Journal of pharmaceutical sciences, 1997. **86**(11): p. 1278-1282.
138. Amin, H.M., et al., *Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil*. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1995. **274**(1): p. 34-39.
139. Egan, T.D., et al., *Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers*. Anesthesiology, 1996. **84**(4): p. 821-833.
140. Lang, E., et al., *Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1996. **85**(4): p. 721-728.
141. Michelsen, L.G., et al., *Anesthetic potency of remifentanyl in dogs*. Anesthesiology, 1996. **84**(4): p. 865-872.
142. Minto, C.F., et al., *Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development*. Anesthesiology, 1997. **86**(1): p. 10-23.
143. Kapila, A., et al., *Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1995. **83**(5): p. 968-975.
144. James, M.K., et al., *Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1992. **263**(1): p. 84-91.
145. Sebel, P.S., et al., *Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **80**(5): p. 990-993.
146. Egan, T.D., et al., *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers*. Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 881-892.
147. Westmoreland, C.L., et al., *Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery*. Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 893-903.
148. Chism, J. and D. Rickert, *The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanyl, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions*. Drug metabolism and disposition, 1996. **24**(1): p. 34-40.
149. Duthie, D.J., et al., *Remifentanyl and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia*. Anesthesia & Analgesia, 1997. **84**(4): p. 740-744.
150. Wai-Man, L. and J. Kan-Suen, *Astrocytomas*. Handbook of Neurosurgery. 8th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2016: p. 612-28.

151. Leffert, L.R. and L.H. Schwamm, *Neuraxial anesthesia in parturients with intracranial pathology*. Anesthesiology, 2013. **119**(3): p. 703-18.
152. Bowton, D.L., et al., *Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome*. Critical care medicine, 1989. **17**(5): p. 399-403.
153. Czosnyka, M. and J.D. Pickard, *Monitoring and interpretation of intracranial pressure*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 813-821.
154. Kukreti, V., H. Mohseni-Bod, and J. Drake, *Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury*. Journal of pediatric neurosciences, 2014. **9**(3): p. 207.
155. Smith, M., *Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury*. Anesthesia & Analgesia, 2008. **106**(1): p. 240-248.
156. Treggiari, M.M., et al., *Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review*. Neurocritical care, 2007. **6**(2): p. 104-112.
157. Meng, L. and A.W. Gelb, *Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2015. **122**(1): p. 196-205.
158. Kinoshita, K., *Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care*. Journal of intensive care, 2016. **4**(1): p. 29.
159. Adson, A. and W. Lillie, *The relationship of intracranial pressure, choked disc, and intraocular tension*. Trans Am Acad Ophthalmol, 1927. **30**: p. 138-154.
160. Padayachy, L.C., A.A. Figaji, and M. Bullock, *Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era*. Child's Nervous System, 2010. **26**(4): p. 441-452.
161. Kawoos, U., et al., *Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in managing traumatic brain injury*. International journal of molecular sciences, 2015. **16**(12): p. 28979-28997.
162. Vries, J.K., D.P. Becker, and H.F. Young, *A subarachnoid screw for monitoring intracranial pressure*. Journal of neurosurgery, 1973. **39**(3): p. 416-419.
163. Bekar, A., et al., *Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device*. Journal of Clinical Neuroscience, 2009. **16**(2): p. 236-240.
164. Raboel, P., et al., *Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods—a review*. Critical care research and practice, 2012. **2012**.
165. LYONS, M.K. and F.B. MEYER. *Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1990. Elsevier.
166. Chesnut, R.M., et al., *A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(26): p. 2471-2481.
167. Cardim, D., et al., *Prospective study on noninvasive assessment of intracranial pressure in traumatic brain-injured patients: comparison of four methods*. Journal of neurotrauma, 2016. **33**(8): p. 792-802.
168. Willie, C., et al., *Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function*. Journal of neuroscience methods, 2011. **196**(2): p. 221-237.

169. Jeon, J.P., et al., *Correlation of optic nerve sheath diameter with directly measured intracranial pressure in Korean adults using bedside ultrasonography*. PLoS One, 2017. **12**(9).
170. Rajajee, V., et al., *Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: post-hoc analysis of data from a prospective, blinded single center study*. Critical Care, 2012. **16**(3): p. R79.
171. Swanson, J.W., et al., *Evaluation of optical coherence tomography to detect elevated intracranial pressure in children*. JAMA ophthalmology, 2017. **135**(4): p. 320-328.
172. Claassen, J., et al., *Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1225-1232.
173. Alperin, N.J., et al., *MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 877-885.
174. Pappu, S., J. Lerma, and T. Khraishi, *Brain CT to assess intracranial pressure in patients with traumatic brain injury*. Journal of Neuroimaging, 2016. **26**(1): p. 37-40.
175. Antes, S., et al., *Telemetric intracranial pressure monitoring with the Raumedic Neurovent P-tel*. World neurosurgery, 2016. **91**: p. 133-148.
176. Hara, M., et al., *A new method for measuring cerebrospinal fluid flow in shunts*. Journal of neurosurgery, 1983. **58**(4): p. 557-561.
177. Antes, S., et al., *Intracranial Pressure–Guided Shunt Valve Adjustments with the Miethke Sensor Reservoir*. World neurosurgery, 2018. **109**: p. e642-e650.
178. Fisher, Y.L., et al., *Kinetic ultrasound evaluation of the posterior vitreoretinal interface*. Ophthalmology, 1991. **98**(7): p. 1135-1138.
179. Liu, D. and M. Kahn, *Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers*. American journal of ophthalmology, 1993. **116**(5): p. 548-556.
180. Killer, H., et al., *Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations*. British Journal of Ophthalmology, 2003. **87**(6): p. 777-781.
181. David, S., *Textbook of radiology and imaging*. David Sutton (ed.), 2003: p. 1075-1077.
182. Gausas, R.E., et al., *Identification of human orbital lymphatics*. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery, 1999. **15**(4): p. 252-259.
183. Hansen, H.-C. and K. Helmke, *Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests*. Journal of neurosurgery, 1997. **87**(1): p. 34-40.
184. Gangemi, M., et al., *Echographic measurement of the optic nerve in patients with intracranial hypertension*. Neurochirurgia, 1987. **30**(02): p. 53-55.
185. Watanabe, A., et al., *Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath*. Journal of neurosurgery, 2008. **109**(2): p. 255-258.
186. Karakitsos, D., et al. *Transorbital sonographic monitoring of optic nerve diameter in patients with severe brain injury*. in Transplantation proceedings. 2006. Elsevier.
187. Shinar, Z., L. Chan, and M. Orlinsky, *Use of ocular ultrasound for the evaluation of retinal detachment*. The Journal of emergency medicine, 2011. **40**(1): p. 53-57.

188. Blehar, D.J., et al., *Correlation of visual axis and coronal axis measurements of the optic nerve sheath diameter*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2008. 27(3): p. 407-411.
189. Ballantyne, S., et al., *Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults*. European journal of ultrasound, 2002. 15(3): p. 145-149.
190. Geeraerts, T., et al., *Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure*. Critical care, 2008. 12(5): p. R114.
191. Soldatos, T., et al., *Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury*. Emergency Medicine Journal, 2009. 26(9): p. 630-634.
192. Rej, R., *US food and drug administration, center for devices and radiological health: <http://www.fda.gov/cdrh>*. Clinical Chemistry, 2003. 49(5): p. 840-841.
193. Rehberg, B., Bouillon, T., Zinserling, J., & Hoeft, A. (1999). Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 91(2), 397-405.
194. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1999;91(3):677-80.
195. Chui J, Mariappan R, Mehta J, Manninen P, Venkatraghavan L. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2014;61(4):347-56
196. Talke P, Caldwell JE, Richardson CA. Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. *Anesthesiology*. 1999;91(1):127-30
197. Alkire, M. T., Haier, R. J., Barker, S. J., Shah, N. K., Wu, J. C., & Kao, J. Y. (1995). Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 82(2), 393-403.
198. Oshima, T., Karasawa, F., & Satoh, T. (2002). Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 46(7), 831-835.
199. Illievich, U. M., Petricek, W., Schramm, W., Weindlmayr-Goettel, M., Czech, T., & Spiss, C. K. (1993). Electroencephalographic burst suppression by propofol infusion in humans: hemodynamic consequences. *Anesthesia and analgesia*, 77(1), 155-160.
200. Van, J. H., Van, H. A., Plets, C., Goffin, J., & Vermaut, G. (1989). The effects of propofol on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with brain tumors. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 40(2), 95-100.
201. Mangez, J. F., Menguy, E., & Roux, P. (1987). Sedation by constant-rate propofol in the head-injured patient. Preliminary results. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 6, No. 4, pp. 336-337).

202. Farling, P. A., Johnston, J. R., & Coppel, D. L. (1989). Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care: a preliminary report. *Anaesthesia*, 44(3), 222-226.
203. Kahveci, F. S., Kahveci, N., Alkan, T., Goren, B., Korfali, E., & Ozluk, K. (2001). Propofol versus isoflurane anesthesia under hypothermic conditions: effects on intracranial pressure and local cerebral blood flow after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Surgical neurology*, 56(3), 206-214.
204. Yu, J., Hong, J. H., Park, J. Y., Hwang, J. H., Cho, S. S., & Kim, Y. K. (2018). Propofol attenuates the increase of sonographic optic nerve sheath diameter during robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a randomized clinical trial. *BMC anesthesiology*, 18(1), 72.
205. Sujata, N., Tobin, R., Tamhankar, A., Gautam, G., & Yattoo, A. H. (2019). A randomised trial to compare the increase in intracranial pressure as correlated with the optic nerve sheath diameter during propofol versus sevoflurane-maintained anesthesia in robot-assisted laparoscopic pelvic surgery. *Journal of robotic surgery*, 13(2), 267-273.
206. Choi, E. S., Jeon, Y. T., Sohn, H. M., Kim, D. W., Choi, S. J., & In, C. B. (2018). Comparison of the effects of desflurane and total intravenous anesthesia on the optic nerve sheath diameter in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Medicine*, 97(41).
207. Blecha, S., Harth, M., Schlachetzki, F., Zeman, F., Blecha, C., Flora, P., ... & Pawlik, M. T. (2017). Changes in intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in patients undergoing robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep 45 Trendelenburg position. *BMC anesthesiology*, 17(1), 40.
208. Kim, Y., Choi, S., Kang, S., & Park, B. (2019). Propofol Affects Optic Nerve Sheath Diameter less than Sevoflurane during Robotic Surgery in the Steep Trendelenburg Position. *BioMed Research International*, 2019.
209. Verdonck, P., Kalmar, A. F., Suy, K., Geeraerts, T., Vercauteren, M., Mottrie, A., ... & Hendrickx, J. F. (2014). Optic nerve sheath diameter remains constant during robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *PLoS One*, 9(11).
1. Powell, F. and A. Khaund, *Laparoscopy and laparoscopic surgery*. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2016. **26**(10): p. 297-303.
2. Farin, D. and Y. Bachar, *Laparoscope system*. 2016, Google Patents.
3. Scott, D. and D. Julian, *Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy*. Br Med J, 1972. **1**(5797): p. 411-413.
4. Marshall, R., et al., *Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 1972. **44**(7): p. 680-684.
5. Ott, D.E., *Contamination via gynecologic endoscopy insufflation*. Journal of Gynecologic Surgery, 1989. **5**(2): p. 205-208.
6. Boles, M. and Y. Cengel, *An Engineering Approach*. New York: McGraw-Hill Education, 2014.

7. Ott, D.E., *Laparoscopic hypothermia*. Journal of laparoendoscopic surgery, 1991. **1**(3): p. 127-131.
8. Ott, D. *Hypothermic Effect of Laparoscopy on Intestinal Motility*. in *SLS Fourth Annual Meeting, Endo Expo*.
9. Ott, D., *Smoke Poisoning at Laparoscopy*. FERTILITY AND STERILITY-INTERNATIONAL EDITION-, 1994. **62**: p. O-115.
10. Ott, D., *Smoke production and smoke reduction in endoscopic surgery: preliminary report*. Endoscopic surgery and allied technologies, 1993. **1**(4): p. 230-232.
11. Henry, M.M. and J.N. Thompson, *Clinical Surgery E-Book: With STUDENT CONSULT Online Access*. 2012: Elsevier Health Sciences.
12. Lee, L. and L.S. Feldman, *Enhanced Recovery Pathways: Is It Laparoscopy or Is It Everything Else?*, in *Current Common Dilemmas in Colorectal Surgery*. 2018, Springer. p. 21-29.
13. Risucci, D.A., *Visual spatial perception and surgical competence*. The American Journal of Surgery, 2002. **184**(3): p. 291-295.
14. Research, N.I.o.H.O.o.M.A.o., *Gallstones and laparoscopic cholecystectomy*. Vol. 10. 1992: National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research.
15. Calland, J.F., et al., *Outpatient laparoscopic cholecystectomy: patient outcomes after implementation of a clinical pathway*. Annals of surgery, 2001. **233**(5): p. 704.
16. Nealon, W.H., J. Bawduniak, and E.M. Walser, *Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections*. Annals of surgery, 2004. **239**(6): p. 741.
17. Lillemoe, K.D., et al., *Laparoscopic cholecystectomy as a "true" outpatient procedure: initial experience in 130 consecutive patients*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 1999. **3**(1): p. 44-49.
18. McSherry, C.K., *Cholecystectomy: the gold standard*. The American journal of surgery, 1989. **158**(3): p. 174-178.
19. Dubois, F., G. Berthelot, and H. Levard, *Laparoscopic cholecystectomy: historic perspective and personal experience*. Surgical laparoscopy & endoscopy, 1991. **1**(1): p. 52-57.
20. Cuschieri, A., G. Berci, and C.K. McSherry, *Laparoscopic cholecystectomy*. The American Journal of Surgery, 1990. **159**(3): p. 273.
21. COOPERMAN, A.M., *Laparoscopic cholecystectomy for severe acute, embedded, and gangrenous cholecystitis*. Journal of laparoendoscopic surgery, 1990. **1**(1): p. 37-40.
22. Flowers, J.L., et al., *The Baltimore experience with laparoscopic management of acute cholecystitis*. The American journal of surgery, 1991. **161**(3): p. 388-392.
23. Wilson, R., et al., *Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis*. British Medical Journal, 1992. **305**(6850): p. 394-396.
24. Unger, S.W., et al., *Laparoscopic approach to gallstones in the morbidly obese patient*. Surgical endoscopy, 1991. **5**(3): p. 116-117.
25. Schirmer, B.D., et al., *Laparoscopic cholecystectomy in the obese patient*. Annals of surgery, 1992. **216**(2): p. 146.
26. Binnie, N., S. Nixon, and K. Palmer, *Mirizzi syndrome managed by endoscopic stenting and laparoscopic cholecystectomy*. British journal of surgery, 1992. **79**(7).

27. Sackier, J., G. Berci, and M. Paz-Partlow, *Laparoscopic transcystic choledocholithotomy as an adjunct to laparoscopic cholecystectomy*. The American Surgeon, 1991. **57**(5): p. 323-326.
28. EDELMAN, D.S., *Laparoscopic cholecystectomy under continuous epidural anesthesia in patients with cystic fibrosis*. American journal of diseases of children, 1991. **145**(7): p. 722-723.
29. Pezet, D., et al., *Case report. Parietal seeding of carcinoma of the gallbladder after laparoscopic cholecystectomy*. British journal of surgery, 1992. **79**(3): p. 230-230.
30. Schreuder, A.M., et al., *Long-term impact of iatrogenic bile duct injury*. Digestive surgery, 2020. **37**(1): p. 10-21.
31. Shah, A.A., et al., *The heavy price of conversion from laparoscopic to open procedures for emergent cholecystectomies*. The American Journal of Surgery, 2019. **217**(4): p. 732-738.
32. O'Malley, C. and A.J. Cunningham, *Physiologic changes during laparoscopy*. Anesthesiology Clinics of North America, 2001. **19**(1): p. 1-19.
33. Bannister, C.F., K.K. Brosius, and M. Wulkan, *The effect of insufflation pressure on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures*. Pediatric Anesthesia, 2003. **13**(9): p. 785-789.
34. Atkinson, T.M., et al., *Cardiovascular and ventilatory consequences of laparoscopic surgery*. Circulation, 2017. **135**(7): p. 700-710.
35. Karantonis, F.-F., et al., *Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy on the immune system in intra-abdominal sepsis—a review*. Journal of Investigative Surgery, 2008. **21**(6): p. 330-339.
36. Donmez, T., et al., *Is there any effect of pneumoperitoneum pressure on coagulation and fibrinolysis during laparoscopic cholecystectomy?* PeerJ, 2016. **4**: p. e2375.
37. Schietroma, M., et al., *Intestinal permeability and systemic endotoxemia after laparotomic or laparoscopic cholecystectomy*. Annals of surgery, 2006. **243**(3): p. 359.
38. Tzovaras, G., et al., *Spinal vs general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: interim analysis of a controlled randomized trial*. Archives of Surgery, 2008. **143**(5): p. 497-501.
39. Naguib, M., C. Lien, and R. Miller, *Chapter 13, Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists*. Miller's Anesthesia, 2005: p. 511-520.
40. Gerges, F.J., G.E. Kanazi, and S.I. Jabbour-khoury, *Anesthesia for laparoscopy: a review*. Journal of clinical anesthesia, 2006. **18**(1): p. 67-78.
41. Miller, R.D., et al., *Anesthesia E-Book*. 2009: Elsevier Health Sciences.
42. Farhadi, T., R.S. Ovchinnikov, and M.M. Ranjbar, *In silico designing of some agonists of toll-like receptor 5 as a novel vaccine adjuvant candidates*. Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics, 2016. **5**(1): p. 31.
43. Reichle, F.M. and P.F. Conzen, *Halogenated inhalational anaesthetics*. Best practice & research Clinical anaesthesiology, 2003. **17**(1): p. 29-46.
44. Campagna, J.A., K.W. Miller, and S.A. Forman, *Mechanisms of actions of inhaled anesthetics*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(21): p. 2110-2124.
45. Endo, T., et al., *Effects of sevoflurane on electrocorticography in patients with intractable temporal lobe epilepsy*. Journal of neurosurgical anesthesiology, 2002. **14**(1): p. 59-62.

46. Freedman, B.M., et al., *Enflurane enhances postischemic functional recovery in the isolated rat heart*. *Anesthesiology*, 1985. **62**(1): p. 29-33.
47. Watanabe, K., et al., *Prolonged sevoflurane inhalation therapy for status asthmaticus in an infant*. *Pediatric Anesthesia*, 2008. **18**(6): p. 543-545.
48. Ravi, P., H. Nanda, and S. Anant, *Comparative study of recovery after sevoflurane versus halothane anaesthesia in adult patients*. *Medical Journal Armed Forces India*, 2008. **64**(4): p. 325-328.
49. Baumert, J.-H., *Xenon-based anesthesia: theory and practice*. *Open Access Surgery*, 2009. **2**: p. 5-13.
50. Meloni, E.G., et al., *Xenon impairs reconsolidation of fear memories in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD)*. *PloS one*, 2014. **9**(8).
51. Lichtenbelt, B.-J., M. Mertens, and J. Vuyk, *Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia*. *Clinical pharmacokinetics*, 2004. **43**(9): p. 577-593.
52. Coskun, D., et al., *Remifentanyl versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile*. *Journal of anesthesia*, 2010. **24**(3): p. 373-379.
53. Wallin, R.F., et al., *Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent*. *Anesthesia and analgesia*, 1975. **54**(6): p. 758-766.
54. Hitt, B., et al., *Thermoregulatory defect in rats during anesthesia*. *Anesthesia and analgesia*, 1977. **56**(1): p. 9-15.
55. Patel, S.S. and K.L. Goa, *Sevoflurane*. *Drugs*, 1996. **51**(4): p. 658-700.
56. Strum, D.P., *Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil*. *Anesthesia and Analgesia*, 1987. **66**(7): p. 654-656.
57. Yasuda, N., et al., *Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans*. *Anesthesia and analgesia*, 1991. **72**(3): p. 316-324.
58. Shiraishi, Y. and K. Ikeda, *Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: A comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane*. *Journal of clinical anesthesia*, 1990. **2**(6): p. 381-386.
59. Baum, V.C., T.A. Yemen, and L.D. Baum, *Immediate 8% sevoflurane induction in children: a comparison with incremental sevoflurane and incremental halothane*. *Anesthesia & Analgesia*, 1997. **85**(2): p. 313-316.
60. Kharasch, E.D., *Biotransformation of sevoflurane*. *Anesthesia & Analgesia*, 1995. **81**(6S): p. 27S-38S.
61. Kharasch, E.D., et al., *Clinical Sevoflurane Metabolism and DispositionII. The Role of Cytochrome P450 2E1 in Fluoride and Hexafluoroisopropanol Formation*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1995. **82**(6): p. 1379-1388.
62. Conzen, P.F., et al., *Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane*. *Anesthesia & Analgesia*, 1995. **81**(3): p. 569-575.
63. Lockhart, S.H., et al., *Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans*. *Anesthesia and analgesia*, 1991. **72**(2): p. 212-215.
64. Delgado-Herrera, L., R.D. Ostroff, and S.A. Rogers, *Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review*. *CNS drug reviews*, 2001. **7**(1): p. 48-120.

65. Eger, E.I., *New inhaled anesthetics*. International anesthesiology clinics, 1995. **33**(1): p. 61-80.
66. Frink, E. and B. Brown, *Sevoflurane*. Baillière's clinical anaesthesiology, 1993. **7**(4): p. 899-913.
67. Kleinsasser, A., et al., *Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval*. Anesthesia & Analgesia, 2000. **90**(1): p. 25-27.
68. Doi, K., T. Kasaba, and Y. Kosaka, *A comparative study of the depressive effects of halothane and sevoflurane on medullary respiratory neurons in cats*. Masui. The Japanese journal of anesthesiology, 1988. **37**(12): p. 1466-1477.
69. Ide, T., et al., *Diaphragmatic function during sevoflurane anaesthesia in dogs*. Canadian journal of anaesthesia, 1991. **38**(1): p. 116-120.
70. Ide, T., et al., *Effect of sevoflurane on diaphragmatic contractility in dogs*. Anesthesia and analgesia, 1992. **74**(5): p. 739-746.
71. Young, C.J. and J.L. Apfelbaum, *Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane*. Journal of clinical anesthesia, 1995. **7**(7): p. 564-577.
72. Artru, A.A., et al., *Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane*. Anesthesia & Analgesia, 1997. **85**(3): p. 587-592.
73. Kitaguchi, K., et al., *Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease*. Anesthesiology, 1993. **79**(4): p. 704-709.
74. Conti, A., et al., *Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2006. **97**(3): p. 333-339.
75. Glen, J.B. and R. James, *2, 6-Diisopropylphenol as an anaesthetic agent*. 1977, Google Patents.
76. Thompson, K.A. and D.B. Goodale, *The Recent Development of Propofol (DIPRIVAN^{sup}®)*. Intensive care medicine, 2000. **26**: p. S400.
77. Kharkevich, D. and J. Kabat-Zinn, *Handbook of experimental pharmacology*. 2008, Edited by Fabrizio Didonna. Berlin: Springer-Verlag New York.
78. Baker, M.T. and M. Naguib, *Propofol: the challenges of formulation*. Anesthesiology, 2005. **103**(4): p. 860-876.
79. Trissel, L.A., *Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products*. Critical care medicine, 2001. **29**(2): p. 466-467.
80. Hart, B., *'Diprivan': a change of formulation*. European journal of anaesthesiology, 2000. **17**(1): p. 71-73.
81. Raoof, A.A., P.R. Augustijns, and R.K. Verbeeck, *In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat*. Pharmaceutical research, 1996. **13**(6): p. 891-895.
82. F Uchegbu, I., et al., *The oral and intranasal delivery of propofol using chitosan amphiphile nanoparticles*. Pharmaceutical Nanotechnology, 2014. **2**(2): p. 65-74.
83. Mazoit, J.X. and K. Samii, *Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics*. British journal of clinical pharmacology, 1999. **47**(1): p. 35-42.

84. Tarr, L., B.S. Oppenheimer, and R.V. Sager, *The circulation time in various clinical conditions determined by the use of sodium dehydrocholate*. American Heart Journal, 1933. **8**(6): p. 766-786.
85. Dawidowicz, A.L., R. Kalitynski, and A. Fijalkowska, *Free and bound propofol concentrations in human cerebrospinal fluid*. British journal of clinical pharmacology, 2003. **56**(5): p. 545-550.
86. Engdahl, O., et al., *Cerebrospinal fluid concentrations of propofol during anaesthesia in humans*. British journal of anaesthesia, 1998. **81**(6): p. 957-959.
87. Dailland, P., et al., *Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study*. Anesthesiology, 1989. **71**(6): p. 827-834.
88. Gin, T., et al., *Disposition of propofol at caesarean section and in the postpartum period*. British journal of anaesthesia, 1991. **67**(1): p. 49-53.
89. Tumukunde, J., et al., *Effects of propofol versus thiopental on Apgar scores in newborns and peri-operative outcomes of women undergoing emergency cesarean section: a randomized clinical trial*. BMC anesthesiology, 2015. **15**(1): p. 63.
90. Simons, P., et al., *Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol*. Xenobiotica, 1988. **18**(4): p. 429-440.
91. Hughes, M.A., P. Glass, and J.R. Jacobs, *Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs*. Anesthesiology, 1992. **76**(3): p. 334-341.
92. Hannivoort, L.N., et al., *Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2015. **123**(2): p. 357-367.
93. Duan, S.X., et al., *Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2001. **94**(1): p. 110-119.
94. Mikstacki, A., et al., *The impact of genetic factors on response to anaesthetics*. Advances in medical sciences, 2013. **58**(1): p. 9-14.
95. Shioya, N., et al., *Green urine discoloration due to propofol infusion: a case report*. Case reports in emergency medicine, 2011. **2011**.
96. Takizawa, D., et al., *Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver*. British journal of anaesthesia, 2005. **95**(5): p. 643-647.
97. Hiraoka, H., et al., *Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain*. British journal of clinical pharmacology, 2005. **60**(2): p. 176-182.
98. Takizawa, D., et al., *Human kidneys play an important role in the elimination of propofol*. Anesthesiology, 2005. **102**(2): p. 327-330.
99. Dawidowicz, A.L., et al., *The role of human lungs in the biotransformation of propofol*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2000. **93**(4): p. 992-997.
100. He, Y.-L., et al., *Pulmonary disposition of propofol in surgical patients*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2000. **93**(4): p. 986-991.

101. Bodenham, A., L. Culank, and G. Park, *Propofol infusion and green urine*. The Lancet, 1987. **330**(8561): p. 740.
102. Colin, P., et al., *Propofol breath monitoring as a potential tool to improve the prediction of intraoperative plasma concentrations*. Clinical pharmacokinetics, 2016. **55**(7): p. 849-859.
103. Grossherr, M., et al., *Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2006. **104**(4): p. 786-790.
104. Maurer, F., et al., *Analytical Validation of the Exhaled Drug Monitor-EDMON-Designed for Real Time Measurement of Exhaled Propofol*.
105. Absalom, A.R. and K.P. Mason, *Total intravenous anesthesia and target controlled infusions*. 2017: Springer.
106. Marsh, B., et al., *Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 1991. **67**(1): p. 41-48.
107. Schnider, T.W., et al., *The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. **88**(5): p. 1170-1182.
108. Absalom, A., et al., *Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail*. British journal of anaesthesia, 2009. **103**(1): p. 26-37.
109. Joo, H.S. and W.J. Perks, *Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis*. Anesthesia & Analgesia, 2000. **91**(1): p. 213-219.
110. Liu, H., et al., *Sedation after cardiac surgery: Is one drug better than another?* Anesthesia & Analgesia, 2017. **124**(4): p. 1061-1070.
111. Kochhar, G.S., A. Gill, and J.J. Vargo, *On the horizon: the future of procedural sedation*. Gastrointestinal Endoscopy Clinics, 2016. **26**(3): p. 577-592.
112. Hug, J.C., et al., *Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients*. Anesthesia and analgesia, 1993. **77**(4 Suppl): p. S21-9.
113. Ebert, T.J., *Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2005. **103**(1): p. 20-24.
114. Sprung, J., et al., *The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles*. Anesthesia & Analgesia, 2001. **93**(3): p. 550-559.
115. Kazama, T., et al., *Comparison of the effect-site k_e of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients*. Anesthesiology, 1999. **90**(6): p. 1517-1527.
116. Xia, Z., D.V. Godin, and D.M. Ansley, *Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity*. Canadian journal of physiology and pharmacology, 2004. **82**(10): p. 919-926.
117. Li, F. and Y. Yuan, *Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery*. BMC anesthesiology, 2015. **15**(1): p. 128.
118. Huang, Z., et al., *Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients*. Clinical science, 2011. **121**(2): p. 57-69.

119. Jonsson, M.M., S.G. Lindahl, and L.I. Eriksson, *Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction*. Anesthesiology-Hagerstown, 2005. **102**(1): p. 110-116.
120. Yamakage, M., et al., *Changes in respiratory pattern and arterial blood gases during sedation with propofol or midazolam in spinal anesthesia*. Journal of clinical anesthesia, 1999. **11**(5): p. 375-379.
121. McKeating, K., I. Bali, and J. Dundee, *The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity*. Anaesthesia, 1988. **43**(8): p. 638-640.
122. Kabara, S., et al., *Comparison of relaxant effects of propofol on methacholine-induced bronchoconstriction in dogs with and without vagotomy*. British journal of anaesthesia, 2001. **86**(2): p. 249-253.
123. Nakayama, M. and P.A. Murray, *Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs*. ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN-, 1999. **91**: p. 760-771.
124. Meierhenrich, R., et al., *The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study*. Anaesthesia, 2010. **65**(11): p. 1085-1093.
125. dit Latte, D.D., et al., *Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit*. Clinical Physiology, 1995. **15**(5): p. 515-522.
126. Zhu, T., et al., *Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits*. Canadian Journal of Anesthesia, 2008. **55**(6): p. 364.
127. Wouters, P.F., et al., *Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **81**(1): p. 125-131.
128. Egan, T.D., *The clinical pharmacology of remifentanyl: a brief review*. Journal of anesthesia, 1998. **12**(4): p. 195-204.
129. Egan, T.D., *Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Clinical pharmacokinetics, 1995. **29**(2): p. 80-94.
130. Glass, P., *Remifentanyl: a new opioid*. Journal of clinical anesthesia, 1995. **7**(7): p. 558-563.
131. Buerkle, H. and T.L. Yaksh, *Comparison of the spinal actions of the mu-opioid remifentanyl with alfentanil and morphine in the rat*. Anesthesiology, 1996. **84**(1): p. 94-102.
132. Selinger, K., C. Lanzo, and A. Sekut, *Determination of remifentanyl in human and dog blood by HPLC with UV detection*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 1994. **12**(2): p. 243-248.
133. Haidar, S.H., et al., *Determination of remifentanyl, an ultra-short-acting opioid anesthetic, in rat blood by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 1996. **14**(12): p. 1727-1732.
134. Feldman, P.L., et al., *Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort-to long-acting opioid analgesics*. Journal of medicinal chemistry, 1991. **34**(7): p. 2202-2208.
135. Glass, P.S., et al., *Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B)*. Anesthesia & Analgesia, 1993. **77**(5): p. 1031-1040.
136. Selinger, K., *Enzymatic and chemical hydrolysis of remifentanyl*. Anesthesiology, 1995. **83**: p. A385.

137. Haidar, S.H., et al., *Evaluating a possible pharmacokinetic interaction between remifentanyl and esmolol in the rat*. Journal of pharmaceutical sciences, 1997. **86**(11): p. 1278-1282.
138. Amin, H.M., et al., *Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil*. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1995. **274**(1): p. 34-39.
139. Egan, T.D., et al., *Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers*. Anesthesiology, 1996. **84**(4): p. 821-833.
140. Lang, E., et al., *Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1996. **85**(4): p. 721-728.
141. Michelsen, L.G., et al., *Anesthetic potency of remifentanyl in dogs*. Anesthesiology, 1996. **84**(4): p. 865-872.
142. Minto, C.F., et al., *Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development*. Anesthesiology, 1997. **86**(1): p. 10-23.
143. Kapila, A., et al., *Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1995. **83**(5): p. 968-975.
144. James, M.K., et al., *Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1992. **263**(1): p. 84-91.
145. Sebel, P.S., et al., *Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentamil*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **80**(5): p. 990-993.
146. Egan, T.D., et al., *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers*. Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 881-892.
147. Westmoreland, C.L., et al., *Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery*. Anesthesiology, 1993. **79**(5): p. 893-903.
148. Chism, J. and D. Rickert, *The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanyl, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions*. Drug metabolism and disposition, 1996. **24**(1): p. 34-40.
149. Duthie, D.J., et al., *Remifentanyl and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia*. Anesthesia & Analgesia, 1997. **84**(4): p. 740-744.
150. Wai-Man, L. and J. Kan-Suen, *Astrocytomas*. Handbook of Neurosurgery. 8th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2016: p. 612-28.
151. Leffert, L.R. and L.H. Schwamm, *Neuraxial anesthesia in parturients with intracranial pathology*. Anesthesiology, 2013. **119**(3): p. 703-18.
152. Bowton, D.L., et al., *Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome*. Critical care medicine, 1989. **17**(5): p. 399-403.
153. Czosnyka, M. and J.D. Pickard, *Monitoring and interpretation of intracranial pressure*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 813-821.

154. Kukreti, V., H. Mohseni-Bod, and J. Drake, *Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury*. Journal of pediatric neurosciences, 2014. **9**(3): p. 207.
155. Smith, M., *Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury*. Anesthesia & Analgesia, 2008. **106**(1): p. 240-248.
156. Treggiari, M.M., et al., *Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review*. Neurocritical care, 2007. **6**(2): p. 104-112.
157. Meng, L. and A.W. Gelb, *Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2015. **122**(1): p. 196-205.
158. Kinoshita, K., *Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care*. Journal of intensive care, 2016. **4**(1): p. 29.
159. Adson, A. and W. Lillie, *The relationship of intracranial pressure, choked disc, and intraocular tension*. Trans Am Acad Ophthalmol, 1927. **30**: p. 138-154.
160. Padayachy, L.C., A.A. Figaji, and M. Bullock, *Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era*. Child's Nervous System, 2010. **26**(4): p. 441-452.
161. Kawoos, U., et al., *Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in managing traumatic brain injury*. International journal of molecular sciences, 2015. **16**(12): p. 28979-28997.
162. Vries, J.K., D.P. Becker, and H.F. Young, *A subarachnoid screw for monitoring intracranial pressure*. Journal of neurosurgery, 1973. **39**(3): p. 416-419.
163. Bekar, A., et al., *Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device*. Journal of Clinical Neuroscience, 2009. **16**(2): p. 236-240.
164. Raboel, P., et al., *Intracranial pressure monitoring: invasive versus non-invasive methods—a review*. Critical care research and practice, 2012. **2012**.
165. LYONS, M.K. and F.B. MEYER. *Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure*. in Mayo Clinic Proceedings. 1990. Elsevier.
166. Chesnut, R.M., et al., *A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(26): p. 2471-2481.
167. Cardim, D., et al., *Prospective study on noninvasive assessment of intracranial pressure in traumatic brain-injured patients: comparison of four methods*. Journal of neurotrauma, 2016. **33**(8): p. 792-802.
168. Willie, C., et al., *Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function*. Journal of neuroscience methods, 2011. **196**(2): p. 221-237.
169. Jeon, J.P., et al., *Correlation of optic nerve sheath diameter with directly measured intracranial pressure in Korean adults using bedside ultrasonography*. PLoS One, 2017. **12**(9).
170. Rajajee, V., et al., *Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: post-hoc analysis of data from a prospective, blinded single center study*. Critical Care, 2012. **16**(3): p. R79.

171. Swanson, J.W., et al., *Evaluation of optical coherence tomography to detect elevated intracranial pressure in children*. JAMA ophthalmology, 2017. **135**(4): p. 320-328.
172. Claassen, J., et al., *Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1225-1232.
173. Alperin, N.J., et al., *MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 877-885.
174. Pappu, S., J. Lerma, and T. Khraishi, *Brain CT to assess intracranial pressure in patients with traumatic brain injury*. Journal of Neuroimaging, 2016. **26**(1): p. 37-40.
175. Antes, S., et al., *Telemetric intracranial pressure monitoring with the Raumedic Neurovent P-tel*. World neurosurgery, 2016. **91**: p. 133-148.
176. Hara, M., et al., *A new method for measuring cerebrospinal fluid flow in shunts*. Journal of neurosurgery, 1983. **58**(4): p. 557-561.
177. Antes, S., et al., *Intracranial Pressure-Guided Shunt Valve Adjustments with the Miethke Sensor Reservoir*. World neurosurgery, 2018. **109**: p. e642-e650.
178. Fisher, Y.L., et al., *Kinetic ultrasound evaluation of the posterior vitreoretinal interface*. Ophthalmology, 1991. **98**(7): p. 1135-1138.
179. Liu, D. and M. Kahn, *Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers*. American journal of ophthalmology, 1993. **116**(5): p. 548-556.
180. Killer, H., et al., *Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations*. British Journal of Ophthalmology, 2003. **87**(6): p. 777-781.
181. David, S., *Textbook of radiology and imaging*. David Sutton (ed.), 2003: p. 1075-1077.
182. Gausas, R.E., et al., *Identification of human orbital lymphatics*. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery, 1999. **15**(4): p. 252-259.
183. Hansen, H.-C. and K. Helmke, *Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests*. Journal of neurosurgery, 1997. **87**(1): p. 34-40.
184. Gangemi, M., et al., *Echographic measurement of the optic nerve in patients with intracranial hypertension*. Neurochirurgia, 1987. **30**(02): p. 53-55.
185. Watanabe, A., et al., *Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath*. Journal of neurosurgery, 2008. **109**(2): p. 255-258.
186. Karakitsos, D., et al. *Transorbital sonographic monitoring of optic nerve diameter in patients with severe brain injury*. in *Transplantation proceedings*. 2006. Elsevier.
187. Shinar, Z., L. Chan, and M. Orlinsky, *Use of ocular ultrasound for the evaluation of retinal detachment*. The Journal of emergency medicine, 2011. **40**(1): p. 53-57.
188. Blehar, D.J., et al., *Correlation of visual axis and coronal axis measurements of the optic nerve sheath diameter*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2008. **27**(3): p. 407-411.
189. Ballantyne, S., et al., *Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults*. European journal of ultrasound, 2002. **15**(3): p. 145-149.
190. Geeraerts, T., et al., *Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure*. Critical care, 2008. **12**(5): p. R114.

191. Soldatos, T., et al., *Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury*. Emergency Medicine Journal, 2009. **26**(9): p. 630-634.
192. Rej, R., *US food and drug administration, center for devices and radiological health: <http://www.fda.gov/cdrh>*. Clinical Chemistry, 2003. **49**(5): p. 840-841.
193. Rehberg, B., Bouillon, T., Zinserling, J., & Hoeft, A. (1999). Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **91**(2), 397-405.
194. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1999;**91**(3):677–80.
195. Chui J, Mariappan R, Mehta J, Manninen P, Venkatraghavan L. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2014;**61**(4):347–56
196. Talke P, Caldwell JE, Richardson CA. Sevoflurane increases lumbar cerebrospinal fluid pressure in normocapnic patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy. *Anesthesiology*. 1999;**91**(1):127–30
197. Alkire, M. T., Haier, R. J., Barker, S. J., Shah, N. K., Wu, J. C., & Kao, J. Y. (1995). Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **82**(2), 393-403.
198. Oshima, T., Karasawa, F., & Satoh, T. (2002). Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, **46**(7), 831-835.
199. Illievich, U. M., Petricek, W., Schramm, W., Weindlmayr-Goettel, M., Czech, T., & Spiss, C. K. (1993). Electroencephalographic burst suppression by propofol infusion in humans: hemodynamic consequences. *Anesthesia and analgesia*, **77**(1), 155-160.
200. Van, J. H., Van, H. A., Plets, C., Goffin, J., & Vermaut, G. (1989). The effects of propofol on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with brain tumors. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, **40**(2), 95-100.
201. Mangez, J. F., Menguy, E., & Roux, P. (1987). Sedation by constant-rate propofol in the head-injured patient. Preliminary results. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 6, No. 4, pp. 336-337).
202. Farling, P. A., Johnston, J. R., & Coppel, D. L. (1989). Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care: a preliminary report. *Anaesthesia*, **44**(3), 222-226.
203. Kahveci, F. S., Kahveci, N., Alkan, T., Goren, B., Korfali, E., & Ozluk, K. (2001). Propofol versus isoflurane anesthesia under hypothermic conditions: effects on intracranial pressure and local cerebral blood flow after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Surgical neurology*, **56**(3), 206-214.
204. Yu, J., Hong, J. H., Park, J. Y., Hwang, J. H., Cho, S. S., & Kim, Y. K. (2018). Propofol attenuates the increase of sonographic optic nerve sheath diameter during robot-

assisted laparoscopic prostatectomy: a randomized clinical trial. *BMC anesthesiology*, 18(1), 72.

205. Sujata, N., Tobin, R., Tamhankar, A., Gautam, G., & Yattoo, A. H. (2019). A randomised trial to compare the increase in intracranial pressure as correlated with the optic nerve sheath diameter during propofol versus sevoflurane-maintained anesthesia in robot-assisted laparoscopic pelvic surgery. *Journal of robotic surgery*, 13(2), 267-273.

206. Choi, E. S., Jeon, Y. T., Sohn, H. M., Kim, D. W., Choi, S. J., & In, C. B. (2018). Comparison of the effects of desflurane and total intravenous anesthesia on the optic nerve sheath diameter in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Medicine*, 97(41).

207. Blecha, S., Harth, M., Schlachetzki, F., Zeman, F., Blecha, C., Flora, P., ... & Pawlik, M. T. (2017). Changes in intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in patients undergoing robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep 45 Trendelenburg position. *BMC anesthesiology*, 17(1), 40.

208. Kim, Y., Choi, S., Kang, S., & Park, B. (2019). Propofol Affects Optic Nerve Sheath Diameter less than Sevoflurane during Robotic Surgery in the Steep Trendelenburg Position. *BioMed Research International*, 2019.

209. Verdonck, P., Kalmar, A. F., Suy, K., Geeraerts, T., Vercauteren, M., Mottrie, A., ... & Hendrickx, J. F. (2014). Optic nerve sheath diameter remains constant during robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *PLoS One*, 9(11).

210. Avellino, A. A., & Carson Sr, B. S. (2002). Increased intracranial pressure. *Current Management in Child Neurology*. New York, BC Decker, 481-486.

211. Kim, S., McNames, J., & Goldstein, B. (2006, August). Intracranial pressure variation associated with changes in end-tidal CO₂. In 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (pp. 9-12). IEEE.

212. Rosenthal, R. J., Friedman, R. L., Chidambaram, A., Khan, A. M., Martz, J., Shi, Q., & Nussbaum, M. (1998). Effects of hyperventilation and hypoventilation on PaCO₂ and intracranial pressure during acute elevations of intraabdominal pressure with CO₂ pneumoperitoneum: large animal observations. *Journal of the American College of Surgeons*, 187(1), 32-38.

213. Schöb, O. M., Allen, D. C., Benzel, E., Curet, M. J., Adams, M. S., Baldwin, N. G., ... & Fulton, R. L. (1996). A comparison of the pathophysiologic effects of carbon dioxide, nitrous oxide, and helium pneumoperitoneum on intracranial pressure. *The American journal of surgery*, 172(3), 248-253.

214. Mavrocordatos P, Bissonnette B, Ravussin P Effects of neck position and head elevation on intracranial pressure in anaesthetized neurosurgical patients: preliminary results. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000; 12: 10–4.

215. Munis JR, Lozada LJ Giraffes, siphons, and starling resistors. Cerebral perfusion pressure revisited. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 290–6.
216. Awad H, Santilli S, Ohr M. The effects of steep trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *Anesth Analg* 2009;109:473–8.
217. Molloy BL. Implications for postoperative visual loss: steep Trendelenburg position and effects on intraocular pressure. *AANA J* 2011; 79:115–21.
218. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J et al (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma* 24(Suppl 1):55–58 (Not validated by JORS)
219. Tayal VS, Neulander M, Norton HJ et al (2007) Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med* 49:508–514