



Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi

Perioperative Management and Anesthesia in Epilepsy

Murat Türkeün Ilgınel¹, Demet Laflı Tunay¹, Yasemin Güneş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Epilepsy, which is a paroxysmal clinical disease with recurring seizures, influences a significant proportion of the population. Thus epileptic patients constitute an important component of anesthesia practice. Antiepileptic agents have many physiological and pharmacological effects which may have an effect on anesthesia; and also the anesthetic agents themselves have the capacity to modulate or potentiate seizure activity. In this review, we aimed to reveal the plan of perioperative management of epileptic patients; and also the anesthetic approach specific to current epilepsy surgery.

Key words: Anesthesia, drug interactions, epilepsy.

ÖZ

Epilepsi paroksizmal, tekrarlayıcı nöbetlerle seyreden klinik bir hastalık olup popülasyonun önemli oranını etkiler; böylelikle epilepsili hastalar anestezi uygulamalarının önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Antiepileptik ajanların anestezi üzerine etkisi olabilecek birçok fizyolojik ve farmakolojik etkisi mevcuttur; bunun yanı sıra anestezi ajanlarının kendilerinin de nöbet aktivitesini modüle etme veya güçlendirme kapasitesi vardır. Bu derlemede epilepsili olguların perioperatif yönetiminde izlenecek planı; ayrıca güncel epilepsi cerrahisine özgü anestezi yaklaşımı ortaya koymayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Anestezi, epilepsi, ilaç etkileşimi.

Giriş

Epilepsi kronik bir nörolojik hastalıktır, kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup sıklığı ve



ciddiyeti rekürren epileptik odaklara bağlıdır¹. İlk kez 3000 yıl önce Mezopotamya'da tanımlanmıştır. Epilepsi (attack, seizure) terimi Yunanca "epilamvarein"den gelmektedir. William Gilbert, 17. yüzyılın erken dönemlerinde epilepsiyi mistik ve supernatürel bir teori ile açıklamış ve elektriksel bir fenomen olduğundan bahsetmiştir².

Epilepsi dünya popülasyonunun %0.5-1'ini etkilemektedir^{1,3}. Gelişmekte olan ülkelerde oran %1.5-2'dir. Gelişmiş ülkelerde insidans çocuklarda ve yaşlılarda yüksek iken gelişmekte olan ülkelerde genç çocukluk çağında sık görülür. Amerika'da 2 milyon insanda bulunmakta olup bunların 300.000'i 14 yaş altındadır⁴. Yaş, cins, ırk, epilepsi sendromunun tipi ve sosyoekonomik durum etiyojide rol oynar. Gelişmiş ülkelerde gelişim anomalileri, genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklara bağlıdır. Oysaki gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonlar, parazitler, kafa travmaları etiyojide yer alır. Çocuklarda mental retardasyon, serebral palsi, otizm, psikiyatrik davranış bozuklukları yüksektir. Adölesan dönemde değişik epilepsi tiplerinde %30 oranında otizm bulunmaktadır. Epileptik hastada beklenmeyen ölüm oranı, status epileptikus (SE) ve intihar oranı da yüksektir. SE insidansı 10-41/100 000'dir ve inmeden sonra görülen en yaygın nörolojik acıdır⁵. Bu derlemede epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar, ilaçların etki yerleri ile anestezi üzerindeki etkileri ve epilepsi olgularında güncel anestezi yaklaşımından bahsedilecektir.

Patofizyoloji ve Sınıflandırma

Hastalık nöronların hiperaktivitesi ile karakterizedir. Orijinini bir veya iki hemisferden alabilir^{3,6,7}. Fokal epilepsiler yaygın hale gelebilir. Önceden yapılan (1981 yılı) epilepsi tanımlamasına göre nöbetler parsiyel nöbetler (beynin tek bölgesinden başlayan) ve jeneralize nöbetler (beynin birçok bölgesinden başlayan) olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştı. Parsiyel nöbetler de basit ve kompleks nöbetler olarak ikiye ayrılırken jeneralize nöbetler tonik-klonik nöbet (Grand mal), absans nöbet (Petit-mal), atonik nöbet, tonik nöbet, klonik nöbet ve miyoklonik nöbet olmak üzere altı başlıkta incelenmekteydi (Tablo 1)⁸. Şimdilerde semiyolojiye göre ayırım ön planda tutulmaktadır. Nitekim 2016'da henüz öneri aşamasında olan yeni sınıflamaya göre (Şekil 1)⁹:

1. İlk eksen (eksen 1) olarak semiyolojiye göre farklı gruplarda belirgin motor sistemlerin etkilenmesi, belirgin olmayan motor bulgular veya şu anda tanımlanmayan akut konfüzyonel durumların da bulunduğu elektroensefalogram (EEG) ile tanımlanabilen durumlar mevcuttur.
2. İkinci eksen (eksen 2) olarak etiyojide bilinen ve bilinmeyen nedenler bulunmaktadır. Bilinen etiyojiler içerisinde akut nedenler (inme, intoksikasyon, ensefalit), az olasılıklı

nedenler (postravmatik, stroke sonrası) veya progresif nedenler (beyin tümörleri, Lafora hastalığı) sayılabilir.

3. Üçüncü eksen (eksen 3) EEG bulguları vardır. EEG' de gözlenen paternin adı, morfolojisi, lokasyonu, zamanla ilişkili özellikleri, modülasyonu ve klinikteki etkileşimi tanımsal ajanlar olarak sıralanmışlar.
4. Dördüncü eksen (eksen 4) yaş grupları yeni doğan, infant, çocuk, adolesan ve erişkin ve yaşlı olarak belirlenmiştir¹⁰.
 - a. Yeni doğan (0-30 gün): Ohtahara sendromu, West sendromu, Dravet sendromu vb.
 - b. İnfant (1 ay-2 yaş): Otonomik SE, Lennox – Gestaut sendromu, progresif miyoklonik epilepsiler vb.
 - c. Çocuk (2-12 yaş): Elektriksel SE türleri
 - d. Adölesan ve Erişkin (12- 59 yaş): Juvenil miyoklonik SE, juvenil absans SE, vb.
 - e. Yaşlılar (60 yaş üzeri): Alzheimer hastalığı ile ilişkili SE gibi spesifik durumlar¹⁰.

Tablo 1. Epilepsi tipleri⁸

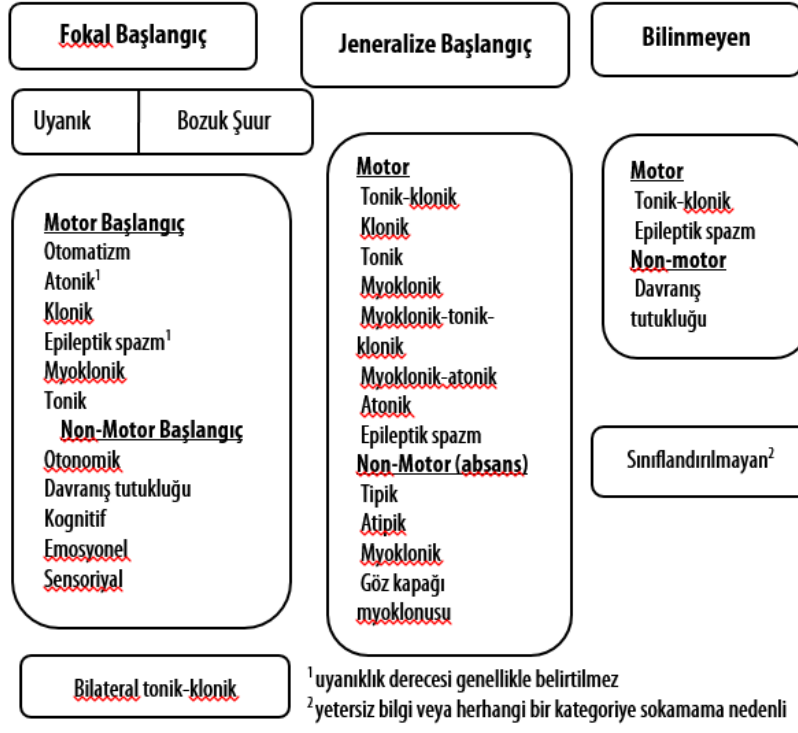
Parsiyel	Jeneralize
Basit parsiyel	Tipik nöbet dalgınlığı
Kompleks parsiyel	Atipik nöbet dalgınlığı
	Miyoklonik
	Tonik-klonik
	Tonik
	Klonik
	Atonik
	Status

Epilepsi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Tedavide antiepileptik ajanlar kullanılır. Eğer herhangi bir antiepileptik ajan ile yan etki oluşmuşsa bir başka antiepileptik ajana geçilir. Uygun dozlar verilmesine rağmen epileptik ataklar devam ediyorsa kombine tedaviler uygulanır. Son yirmi yıldır yan etkileri ve ilaç etkileşimleri az olan yeni antiepileptik ajanlar kullanıma sunulmuştur. Antiepileptik ilaç alan hastalarda ilaçların idame dozları, yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri preoperatif dönemde dikkate alınmalıdır. Epilepsi olguları acil veya elektif cerrahi geçirebilirler. Anestezist bu hastaların kullandığı ilaçların farmakolojik özelliklerini bilmeli ve primer amacı bu olgularda epilepsinin kontrolünü sağlamak olmalıdır.

Kronik antikonvülzan kullanımı opioidlerin ve nondepolarizan kas gevşeticilerin

metabolizmasında artmaya neden olur. Fenitoin jinnival hipertorfiye ve bu da havayolu problemlerine neden olabilir. Karbamazepin hematopoietik sistemi suprese edebilir ve kardiyak toksisiteye neden olabilir. Sodyum valproat trombositopeniye ve platelet disfonksiyonuna yol açar. Sedatif etkisi anestezi ajanların depresif etkilerini artırabilir¹¹. Tablo 2'de epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar gösterilmiştir¹¹⁻¹³.



Şekil 1. Nöbet tiplerinin ILAE 2017'ye göre sınıflandırılması (genişletilmiş versiyonu)⁹

ILAE:International League Against Epilepsy

Diğer Tedavi Yöntemleri

Adrenokortikotropik Hormon ve Kortikosteroidler

West sendromlu çocuklarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteroid kullanımı iyi bilinmektedir. Etki mekanizması belirsiz olup, kolinerjik modülasyon veya serotonin üzerine etkileri varsayılmaktadır. Sinirlilik, Cushing sendromu, elektrolit bozuklukları (hipokalemi),

bozulmuş glukoz toleransı, serebral ventriküllerin genişlemesi, beyin omurilik sıvısının artması, hipertansiyon, kardiyomiyopati ve sepsis yan etkileridir^{4,14}.

Tablo 2. Epileptik ajanların özellikleri¹¹⁻¹³

Antiepileptik	Etki mekanizm.	Etkisi	Yan etkiler	Proteine bağlanma (%)	Yarılanma ömrü (t1/2)	Eliminasyon yolu (%) Böbrek/ Karaciğer
Karbamezapin	İyonik iletkenliği sodyuma değiştirerek membran stabilizasyon edici etki	Fokal epilepsi, trigeminal nevralsi, glossofaringeal nevralsi, bipolar bozukluklar, alkol yoksunluğu sendromu	Allerjik reaksiyonlar, kardiyak ileti anomalileri, hiponatremi, Kemik iliği fonksiyonlarının azalması, sedasyon, diplopi, baş dönmesi, diare, sarılık, bulantı	75	9-15	1 99
Okskarbazepin	Voltaj bağımlı sodyum kanallarının bloke edici etki		Sedasyon, baş dönmesi, baş ağrısı, amnezi, ataksi, diplopi, depresyon, akne, uykusuzluk, bulantı ve kusma, diyare, alopesi, hiponatremi, ürtiker	40	9	1 99
Klonazepam	GABA _A 'ya bağlanarak inhibitör iletimi artırır.	Özellikle yoksunluk ve miyoklonik nöbetlerde	Sedasyon ve kognitif fonksiyonda azalma, tolerans, ilaç aniden kesildiğinde kesilme sendromu, siyalore	85	20-60	<5 >90

			davranış bozuklukları, artmış bronşiyal sekresyon			
Lakosamid	Voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu artışı	>16 yaş fokal epilepside destekleyici tedavi	Baş dönmesi, halsizlik, bulantı, ataksi, PR intervalinde uzama			
Fenitoin		Lokal ve genel epilepsilerde etkili	Döküntü ve diğer hipersensitivite reaksiyonları, nistagmus, baş dönmesi ataksi, bulantı, gingival hiperplazi, depresyon, uyusukluk, diplopi, megaloblastik anemi, aplastik anemi, pankreatit, hiperglisemi, hepatotoksisite, dupuytren kontraktürü	90	9-36	5 95
Felbamat	voltaja bağlı sodyum kanal blokajı, GABA etkilerinin artması, NMDA reseptörlerin in blokajı	izole parsiyel epilepsi veya sekonder genel epilepside	İnsomnia, iştahsızlık, bulantı, baş ağrısı, sinirlilik, aplastik anemi ve hepatotoksik etkiler	25	13-22	50 50
Lamotrijin	Voltaj duyarlı	Fokal/ genel	Baş dönmesi,	55	12-62	10 90

	sodyum kanallarını stabilize ederek glutamat ve aspartatın serbest bırakılmasını önler	epilepside ve Lennox-Gastaut sendromlu çocuklarda, bipolar depresyonda	diplopi, titreme, uykusuzluk, saldırganlık, ataksi, alerjik dermatit, Stevens-Johnson sendromu, baş ağrısı, bulantı, kusma ve kan diskrasiteleri				
Valproik asit	GABAerjik yolların etkisinin güçlendirilmesi	Jeneralize epilepsiler ve tüm konvülsif epilepsilerde	Tremor, anoreksi, kilo kaybı, alopesi, teratojenite, dispepsi ensefalopati, bulantı, kusma, agranülositoz, aplastik anemi, alerjik dermatit, Stevens-Johnson sendromu, özellikle <2 yaş altında hepatotoksosite, platelet anomalileri, pankreatit	90	6-18	2	98
Gabapentin	Voltaja bağlı sodyum akımını inhibe eder, GABA eylemini artırır	Fokal, yaygın epilepsi nöbetleri ve nöropatik ağrı	Sedasyon, diplopi, baş dönmesi, ataksi, cilt değişiklikleri, kilo alımı, bulantı, Lökopeni	0	5-7	100	0
Etosuksimid	Voltaja bağlı	Petit mal	Uyuşukluk,	0	30-60	<20	<80

	kalsiyum kanallarında iletkenliği azaltır		bulantı, anoreksiya, kusma, baş ağrısı, ataksi baş dönmesi, fotofobi, agranülositoz, aplastik anemi, allerjik dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Lupus ve nadiren kemik iliği depresyonu				
Topiramate	NMDA dışı glutamat reseptörünü n bir alt tipinin blokajı, GABA'nın etkisini artırma ve sodyum kanallarını bloke etme	Fokal, tonik klonik nöbet Lennox Gastaut sendromu, migren proflaksisi	Baş dönmesi, sinirlilik, bilişsel bozukluklar, ataksi, depresyon, ishal, glokom, iştah kaybı, kilo kaybı, parestezi ürolitiazis, metabolik asidoz	15	12-24	65	35
Levetirasetam	Volataj bağımlı kalsiyum kanallarına akımı azalttığı düşünülüyor	Lokal nöbetlerde adjuvan veya monoterapid e	Uyuşukluk, zayıflık, baş dönmesi, ataksi, amnezi, depresyon, anksiyete, anoreksiya, diyare, dispepsi, cilt değişiklikleri, pansitopeni.	<10	6-8	100	0

Tiagabin	GABA geri alınımının bloke edilmesi	Fokal nöbetleri olan hastaların adjuvan tedavisinde	Baş dönmesi, asteni, uyuşukluk, kaygı, bulantı, sinirlilik, titreme, karın ağrısı, bilişsel bozukluklar, metabolik asidoz, nefrolitiazis, hipohidrosis	96	7-9	2 98
Zonisamid	Voltaj bağlı sodyum kanallarını bloke eder, ayrıca T-tipi kanallardaki kalsiyum akımını inhibe eder	Fokal nöbet, ikinci derece yaygın nöbetlerde adjuvan tedavi	Sedasyon, asteni, diplopi, hipohidroz, cilt değişiklikleri, Stevens-Johnson sendromu, baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, iştahsızlık, ajitasyon, sinirlilik, nefrolitiazis, metabolik asidoz	40	63	35 65

GABA: Gamma amino bütirik asit, NMDA:N Metil D aspartat,

Ketojenik Diyet

Çocuklarda ve ergenlerde refrakter epilepsi için alternatif tedavilerden biridir. Yağdan zengin, karbonhidratlar ve proteinlerden düşük bir diyettir. Ketozise ve beta-hidroksibütirat üretimine neden olur; bu da muhtemelen beyin enerjisi rezervlerinde meydana gelen artışa bağlı olarak antiepileptik etki gösterebilir. Bu diyet jeneralize nöbetler (yoksunluk nöbetleri ve miyoklonus) için daha iyi gibi görünse de bu tür bir terapiden her türlü nöbette yararlanılabılır⁴. Ketozis metabolik asidoza neden olur ve bu durum karbonhidrat içeren ürünlerle şiddetlenebilmektedir. Glukoz içeren premedikasyonlar ve dekstroz içeren iv. solüsyonlar plazma keton düzeylerinde bir düşüşe ve nöbet riskinin artmasına neden olabilir. Ketonojenik

diyette çocuklarda güvenle genel anestezi uygulanabilir⁴. Serum glukoz seviyeleri genellikle değişirse de şiddetli metabolik asidozu önlemek için kısa prosedürlerde bile 2 veya 3 saatte bir pH ve serum bikarbonat seviyeleri izlenmelidir¹⁵.

Anestezik Ajanlar ve Epilepsi

Epilepsisi olan olgularda genel anestezi uygulaması; nöbet sıklığında ve epilepsi süresinde artış, status epileptikus, anestezik ilaçlar ile antikonvülzanlar arasında etkileşim gibi bazı olumsuzluklar taşımaktadır. Epilepsisi olmayan gönüllülerde genel anesteziklere bağlı olarak gelişen klinik epileptik aktivite insidansı bilinmemektedir. EEG ile tanımlanan epileptik aktivite anestezik medikasyonlarla gösterilebilir, ancak epileptik nöbetler oldukça nadirdir¹⁶.

İntravenöz Anestezikler

Kloralhidrat: EEG sırasında uyku sağlamak ve çocuklarda preanestezik sedasyon sağlamak için kullanılır. Antikonvülzan özellikler göstermektedir. Oral uygulamayla uyku için etki başlangıcı ortalama 40 dakika, sedasyon için başlangıç 30 ila 60 dakika arasında değişir. Ölüm bildirimleri ve şiddetli nörolojik hasar rapor edilmiş olmasına rağmen güvenli bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Uyku apnesi, solunum depresyonu ve hipoksemi riski vardır. Özellikle Down sendromlu veya tonsillektomi sonrasında obstrüktif uyku apnesi olan çocuklarda hava yolu obstrüksiyonu riski bulunmaktadır. Diğer yan etkiler bulantı, kusma, huzursuzluk, terleme, baş dönmesi ve solunum yetmezliğini içerir⁴.

Benzodiazepinler: Antikonvülzan aktivite gösterirler; ancak, çocuklarda zor tedavi edilen bir epilepsi şekli olan Lennox-Gastaut sendromlu hastalarda benzodiazepinler kısa süreli nöbet aktivitelere neden olabilirler¹⁷. Benzodiazepinler akut nöbetleri tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Benzodiazepinlerin antiepileptik etkisi, GABA-A'nın aracılık ettiği inhibitör transmisyonun potansiyelleştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Klorür kanallarının açılma sıklığını artırır ve nöronal hiperpolarizasyona yol açar. Yaygın olarak kullanılan midazolam güçlü antikonvülzan aktiviteye sahiptir, esas olarak çocuklarda status epileptikus tedavisinde kullanılır. Belirtildiği gibi, klonazepam da özellikle çocuklarda miyoklonik nöbetlerin önlenmesi ve tedavisinde etkilidir. Fenobarbital ve karbamazepin gibi bazı antiepileptik ilaçların önemli sedatif etkileri vardır, anestezik ajanların ve diğer sinir sistemi depresanlarının etkilerini güçlendirebilirler¹.

Flumazenil: Benzodiazepinlerle tedavi edilen hastalarda nöbetleri hızlandırabilir. Benzodiazepinin etkilerinin tersine çevrilmesi için flumazenil kullanıldığı bildirilmiştir. Lokal

anestezi ve diazepam ile sedasyon uygulanan epileptik hastalarda sedasyonu revers etmek için flumazenil kullanıldığında flumazenilin jeneralize konvülsyonlara ve komaya neden olduğu gösterilmiştir. Prokonvülzan etki nedeniyle epilepsi hastalarında flumazenil dikkatli kullanılmalıdır¹.

Propofol: Sağlıklı kişiler ve epilepsi öyküsü olan olgularda EEG'de tiyopentale benzer aktiviteye neden olmaktadır¹⁸. Beyin cerrahisi uygulanacak olgularda anestezi induksiyonu sırasında 1,5 mg/kg gibi yüksek dozlarda uygulandığında epilepsiyi kontrol altına alabilir, ancak daha düşük (sedatif) dozlarda epileptik olgularda dikkatli uygulanmalıdır¹⁹. Literatürdeki çelişkili sonuçlara rağmen, propofolün antikonvülzan etkisinin bulunduğu konusunda klinik kanıtlar vardır. Erişkin ve çocuklarda sedasyon, induksiyon ve genel anestezi idamesinde güvenli bir ilaç olduğu düşünülmektedir. Epilepsi hastalarında, epileptik orijinli nöbetler propofol kullanılanlarda oldukça nadirdir ve sıklıkla anestezi denilen sırasında ortaya çıkar. Propofolün antiepileptik aktivitesi muhtemelen GABA'nın aracılık ettiği presinaptik ve postsinaptik klorür kanallarının inhibisyonuna bağlıdır. Propofol hem epileptik hem de sağlıklı olgularda anormal hareketler, opistotonus ve miyokloniye neden olabilir, ancak bu değişiklikler epileptojenik etki ile ilişkili görünmemektedir. Antiepileptik tedavi alan refrakter epileptik nöbetlerin tedavisinde ve status epileptikusta propofol etkili bir alternatiftir²⁰.

Etomidat: Yüksek dozlarda antikonvülzan aktivite gösterir, normal klinik dozlarda ise prokonvülzan özelliindedir. Bu nedenle epileptik hastalarda kullanımından kaçınılması önerilir¹⁷.

Ketamin: Normal tedaviye dirençli olgularda GABAerjik aktiviteye sahip ajanlar (benzodiazepinler ve propofol) ile kullanıldığında antikonvülzan olmasına rağmen, çoğu klinik kanıtlar ketaminin kullanılan dozlarda epileptik olduğunu göstermektedir, bu nedenle epilepsi olgularında kaçınılmalıdır^{4,17}.

Droperidol: Nöron eksitabilitesini artırmaz ve epileptik hastalarda nöbetleri indüklemez. Epilepsi hastasında güvenle kullanılabilir⁴.

Deksmedetomidin: Bu ilaç ile sedasyon sırasında EEG'de evre II uykusuna benzer bir model gözlenir. Herhangi bir pro- veya antikonvülzan etki göstermez. EEG çekilecek otizmi olan çocuklarda başarıyla kullanılmıştır. Epilepsi cerrahisinde yetişkin hastalarda güvenle kullanılmış, epileptik odakların haritalanmasına izin vermiştir. Böylelikle deksmedetomidinin epileptik hastalarda güvenle kullanılabilceği düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçişi inhibe ederek epilepsi eşiğini azalttığını göstermiştir²¹. Epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda,

deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağlamasına rağmen elektrokortikografinin (EKOg) etkinliğini sınırlamıştır²².

Klonidin: Bu ilacın epileptik hastalarda etkisi tartışmalıdır. İlacın epileptik hastalarda nöbet eşik değerini düşürdüğü (prokonvülzan etki) raporları bulunmaktadır. Diğer yazarlar otistik hastalarda (%50 epilepsi) sedasyon amacıyla klonidin kullanmışlar ve EEG üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, uygulanması kolaydır, sedasyon zamanı kısadır ve kaliteli sedasyona neden olur. Hayvan deneylerinde lidokain kaynaklı nöbetlerde klonidinin ne prokonvülzan ne de antikonvülzan etkisi gösterilememiştir. Dolayısıyla halen yeterli kanıt olmadığı için klonidin kullanımı epilepsi hastalarında kontrendikedir²³.

Barbituratlar: Metoheksital hariç, EEG'de önemli bir antikonvülzan aktivite gösterirler ve epileptik hastada anestezi indüksiyonu için kullanımı güvenli kabul edilir. Ayrıca status epileptikus tedavisinde yeri vardır⁴.

Opioidler

Meperidin kaynaklı nöro-eksitator etki (metabolitesi olan normepiridine bağlı) tanımlanmıştır. Klinik olarak titreme, miyoklonus ve nöbetler ile karakterizedir. Genelde adjuvan ilaç olarak bölgesel veya genel anestezi sırasında kullanılır. Kullanılan dozlarda epileptik hastada güvenli gözükmemektedir.^{17,24,25} Bununla birlikte, uzun süreli kullanım (hasta kontrollü analjezi), antikonvülzanlar (fenitoin ve fenobarbital) ve fenotiyazinler (klorpromazin) ile birlikte kullanımı, renal yetmezlik, ileri malignite ve orak hücre hastalığı gibi normeperidinin birikebileceği durumlarda ilaç nöbetlere neden olabilir¹⁷.

İntravenöz olarak kullanıldığında morfinin pro-konvülzan etkisi yoktur ve epileptik hastalarda güvenle kullanılabilir. Ancak, epileptik hastalarda epidural kullanıldığında tonik-klonik nöbetler gözlenmiştir.^{17,25} Fenilpiperidin türevlerinin (fentanil, alfentanil, remifentanil ve sufentanil) tonik-klonik nöbetlere neden olabileceği ile ilgili birkaç rapor bulunmaktadır. Birçoğunda EEG izlemi yapılmamıştır, bu hareketlerin nöbet etkinliğinin bir sonucu olup olmadığı net değildir.^{17,26} Miyoklonus veya iskelet kaslarının hareketi olabilir. EEG izleme ile ilgili diğer çalışmalarda, tonik-klonik nöbet aktivitesi ile hareketler arasında bir korelasyon saptanmamıştır¹⁷.

Opioid ilaçların hem laboratuvar hayvanlarında hem de insanlarda epileptiform aktiviteyi indükleyici potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. Hastalardaki epileptojenik bölge aktivitesini lokalize etmek için opioide bağlı epileptiform aktivite kullanılabilir^{27,28}. Alfentanil, sufentanil ve

remifentanil (kısa etkili opioidler) fokal kortikal rezeksiyonda intraoperatif EKOg sırasında epileptiform aktivite potansiyelini "etkinleştirmek" için kullanılabilir²⁷⁻²⁹. Opioid kaynaklı limbik sistem nöbetlerinin etiyojisi henüz net değildir. Önerilen mekanizmalar içerisinde limbik opioid reseptörlerinin selektif aktivasyonu, eksitator amino asitlerin (örn., Glutamat) artmış salınımı ve inhibitör internöronların supresyonu (yani disinhibisyon hipotezi) sayılabilir^{17,30-33}. Disinhibisyon hipotezine göre, opioidler komşu c-aminobütirik asit salgılayan inhibitör internöronları inhibe ederek limbik sistem yapılarını dolaylı olarak uyarırlar. İzofluran anestezisi altındaki köpeklere alfentanil ve remifentanil uygulanan bir çalışmada, EEG'de başlangıçta düşük amplitüd yüksek frekans izlenmesine karşın; opioid uygulaması sırasında trase yüksek amplitüd düşük frekansla yer değiştirmiştir. Dolayısıyla, remifentanil ve alfentanil EEG'de benzer aktiviteye neden olmaktadır³⁴. Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair bir kanıt saptanamamıştır, ancak literatürde bir olguda remifentanil kullanımına bağlı epilepsi tanımlanmıştır³⁵. Bunun yanı sıra, uyanık epilepsi cerrahisinde remifentanil sedatif dozda (0.1 µg/kg/dk) uygulandığında, intraoperatif EKOg spike aktivitesini etkilemediği belirtilmiştir³⁶.

İnhalasyon Ajanları

Halojenli eterler geniş oranda EEG aktivitesini etkilerler. Halotan, izofluran ve desfluran tek başına kullanıldıklarında prokonvülzan değildirler. İzofluran ve desfluran sıklıkla epilepsili olgularda kullanılmıştır³⁷. Propofol veya izoflurana azot protoksit eklendiğinde EKOg'de supresyon olabilir³⁸. İzofluran %0.25-1.25 konsantrasyonda azot protoksit ile (%50-70) kullanıldığında spike aktivitesini etkilemez³⁹. Enfluran ve sevofluran hem pro- hem de antikonvülzan özellik gösterirler. Enfluran hipokapni varlığında yüksek konsantrasyonda uygulandığında miyoklonus ve spikelara neden olabilir^{17,40}. Epilepsi olsun olmasın düşük dozlarda bu ajanlar hem klinik hem de elektrokortikografik (EKOg) olarak epileptik aktivite oluşturabilirler. Bu değişiklikler muhtemelen santral sinir sistemi nörotransmisyonundaki seçici inhibisyon ile açıklanır^{41,42}. Bunun sonucu kortikal ve subkortikal bölgelerde eksitator nörotransmisyon kontrol edilemez. Aksine artan dozlarda EEG'de beta aktivasyonu artar, burst supresyon ve izoelektirisite gelişir.

Volatil anestezikler epilepsi cerrahisinde kortikal haritalamada yardımcı olabilirler ve aynı zamanda status epileptikusta nöbetlerin sonlandırılması için kullanılabilirler^{17,43}. Sevofluranın epileptik aktiviteye neden olmadığı ve EEG üzerindeki etkilerinin izoflurana benzediği belirtilmiştir⁴⁴. Buna karşın, sevofluranın nonspesifik spikelara sebep olduğu ve epileptik fokusun belirlenmesinde faydalı olmayacağı da belirtilmiştir. Sevofluran (2 MAK) uygulanan iki

gönüllüde ve çocuklarda sevofluran (%8 konsantrasyonda) ile spontan veya kontrollü ventilasyonda epileptiform modlar elde edilmiştir^{45,46}. Bu nedenle epileptik olgularda sevofluranın yüksek konsantrasyonlarından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, sevofluranın azotprotoksit (N₂O) ile kombinasyonunun epileptik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir⁴⁷. Desfluranın antikonvülzan özellikleri ön plandadır^{37,48} ve izoflurana benzer olarak EEG'de burst supresyona neden olmaktadır⁴⁹ (Tablo 3)¹¹.

Tablo 3. Anestezik ajanların prokonvülzan ve antikonvülzan özellikleri¹¹

Ajan	Prokonvülzan	Antikonvülzan
Tiopental	-	+
Metoheksital	+	+
Etomidat	+	+
Ketamin	+	+
Propofol	-	+
Benzodiazepinler	-	+
Nitroz Oksit	-	-
Halotan	+	+
Enfluran	-	+
Izofluran	+	+
Sevofluran	-	?
Desfluran	-	+

Kas Gevşeticiler

Bazı epileptik ilaçlar nöromusküler bileşkede asetilkolinin salınımı üzerine depresan özellik gösterirler. Fenitoin ve karbamazepinin kronik kullanımı rokuronyum, pankuronyum, vekuronyum ve cis-atrakuryum gibi nöromusküler ilaçların hepatik metabolizmalarını hızlandırabileceğinden bu ajanların etki sürelerini kısaltırlar¹. Tersine atrakuryum ve mivakuryumun aktivasyonlarında bir azalma gözlenmez. Akut uygulanan fenitoin rokuronyumun blokajını potansiyelize eder, bu etkinin mekanizması bilinmemektedir⁵⁰. Atrakuryumun metaboliti olan laudonozin EEG'de epileptiform aktivite gösterebilir, hayvanlarda yüksek konsantrasyonlarda epilepsi oluşabilir. Kronik antiepileptik tedavi alan olgularda süksinilkolinin etki süresinde de çok az bir artış olur. Bu nedenle nöromusküler blokajın antiepileptik tedavi alan olgularda monitorizasyonu önerilir⁵¹.

Antikolinesterazlar

Anestezi uygulaması sırasında EEG'de epileptiform aktivite veya epileptik nöbetler

gözlenmemiştir²⁴.

Antikolinerjikler

Atropin, skopolamin ve glikopirolat epileptik olgularda güvenle kullanılabilir²⁵.

Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler membran stabilize edici etkilerinden dolayı prokonvülzan ve antikonvülzan özellik sergileyebilir. Düşük dozlarda serebral kan akımı ve metabolizmayı azaltır, antikonvülzan, sedatif ve analjezik etki gösterir. Oysaki yüksek dozlarda prokonvülzan etki görülür ve serebral korteks, amigdala ve hipokampusta epilepsi eşğini azaltır ve jeneralize konvülsiyonlara neden olabilir²⁴. Rejyonel anestezide görülen sistemik toksisitede nöbetler 5/10.000 hastada görülür ve yüksek miktarlarda lokal anestezik kullanılan epidural veya kaudal anestezide ve bupivakain ile daha sıktır²⁵.

Değişik tip epilepsi öyküsü olan ve rejyonel anestezi uygulanan 335 hastayı irdeleyen retrospektif bir çalışmada perioperatif dönemde hastaların %6'sında (24 hasta) epilepsi gözlenmiştir. Bunların 9'unda nöbetlerin epilepsi hastalığının bir sonucu olduğu ve lokal anestezik kullanımı ile ilgili olmadığı belirtilmiştir. Diğer 5 hastada ise lokal anestezi kullanımından kaynaklanan sistemik toksisite göz ardı edilememiştir⁵².

Perioperatif Epilepsi

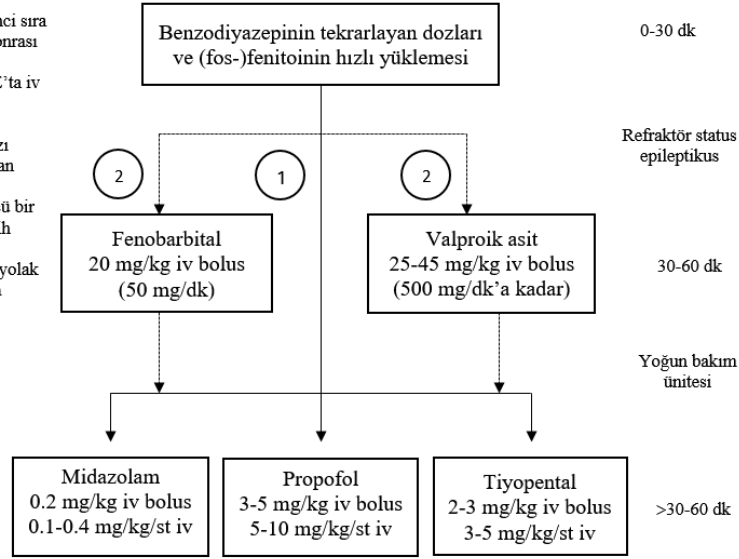
Epilepsi hastalarında perioperatif nöbetler nadirdir; genellikle induksiyon veya derlenme sırasında görülmekle birlikte 72 saate kadar uzayabilir¹. Tanısal ve girişimsel işlemler için genel anestezi uygulanan 236 epilepsi tanılı olguların (parsiyel epilepsi %70.7, jeneralize epilepsi %27.1, bilinmeyen nedenli %2.1) sadece 6'sında (%2) epilepsi gözlenmiş ve bu olguların birinde benzodiazepin gerekmiştir. Bu 6 olgudan biri induksiyon diğerleri ise derlenme sırasında nöbet geçirmiştir¹⁶. Antikonvülzan ilaçlar mümkün olan en kısa sürede operasyon sonrasında yeniden başlatılmalıdır. Preoperatif açlık süresi 12-24 saat ise ameliyattan sonra oral yoldan paranteral tedaviye geçmeye gerek yoktur¹. 24 saatin üzerinde açlık süresi var ve kronik olarak fenitoin veya fenobarbital kullanımı varsa enteral tedavi yerine günde iki veya üç kez iv yoldan ilaçlar verilebilir²⁵.

Status Epileptikus

Status epileptikus, epileptik tek nöbet aktivitesinin 30 dakikadan daha uzun sürmesi veya hastanın bilinci açılmadan iki ve daha fazla nöbetin seriler halinde gelmesi olarak tanımlanır.

Hayati tehdit eden, nörolojik sekeller için ciddi risk oluşturan, bu nedenle hızla tanınıp tedavi edilmesi gereken, inmeden sonra ikinci sırayı alan nörolojik acildir. 10-41/100.000 insidansa sahiptir. %31-43 oranında refrakter olabilir⁵.

Başarısız birinci ve ikinci sıra antikonvülzan tedavi sonrası farmakolojik tedavi. Jeneralize konvülfif SE'ta iv anesteziğin hızlı uygulaması (yolak 1) önerilmekle birlikte bazı merkezler induksiyondan önce fenobarbital veya valproik asit gibi üçüncü bir nonanesteziğin ajanı tercih etmektedir (yolak 2). Nonkonvülfif SE'ta 2. yolak önerilmekte ve tercihan anestetiklerden kaçınılmalıdır.



Şekil 2. Refrakter status epileptikus tedavi algoritması⁴⁹

Statuslu olguların yoğun bakımda tedavi edilmesi gerekir. Daha önceden epilepsisi olmayan olgularda refrakter status epileptikus (RSE) geliştiğinde akut ensefalit, akut santral sinir sistemi hastalıkları gibi risk faktörlerinin gözden geçirilmesi gerekir. Jeneralize konvülfif epilepsi geçirenlerin bir kısmında taşiaritmi, pulmoner ödem, rabdomiyoliz gelişebilir⁵³. Jeneralize konvülfif status epileptikusta (SE) etkisi hızlı başlayan (0-30 dk) iv anesteziğin tercih edilir. Fakat bazı merkezler farmakolojik komanın induksiyonundan önce fenobarbital (20 mg/kg iv bolus; 50 mg/dk) veya valproik asit (25-45 mg/kg iv bolus) gibi nonanesteziğin üçüncü bir ajanı öncelikle tercih ederler (Şekil 2)⁵⁴.

Konvülfif epilepside genellikle şu tedavi tercih edilir; midazolam (0.2 mg/kg iv bolus, ardından 0.1-0.4 mg/kg/saat), propofol (3-5 mg/kg iv bolus, ardından 5-10 mg/kg/saat) ve tiyopental (2-3 mg/kg iv bolus, ardından 3-5 mg/kg /saat) uygulaması⁵⁴. Propofol 2-3 mg/kg bolus uygulandıktan sonra EEG'de burst supresyon paterni izlenene kadar 1-2 mg/kg verilmiştir.

Ardından 4 mg/kg/saat infüzyona geçilmiş ve sürekli burst supresyon sağlanmasında bu dozlar yeterli olmadığı için 9.5 mg/kg/saate kadar doz arttırılmıştır²⁰. Oluşan arteriyel hipotansiyon sıvı tedavisi ve noradrenalin ile tedavi edilmiştir. Propofol infüzyon sendromu (kalp yetmezliği, rabdomiyoliz, ciddi metabolik asidoz ve renal yetmezlik) gelişmemiştir²⁰. Bu uygulamanın major avantajı hızlı derlenmedir.

Tiyopental 5 mg/kg ardından EEG'de burst supresyon sağlamak için 1-2 mg/kg bolus uygulanmıştır. 5mg/kg/saat infüzyon başlanmış ve maksimum 7 mg/kg/saat infüzyon hızına çıkmıştır. Ortalama arter basıncı düşen dört olguda katekolamin tedavisi gerekmiştir⁵⁵. Barbitürat, midazolam ve propofol uygulamasının karşılaştırıldığı 193 olguyu içeren bir derlemede barbitüratlar klinik veya elektrografik olarak etkin süpresyon sağlamıştır⁵⁶. Eldeki mevcut veriler epileptik aktiviteyi bastırmaktan ziyade EEG'de burst supresyon yapmayı amaçlayan agresif tedavi yaklaşımlarını önermektedir. 12-24 saat sonra maksimum anestezi doz azaltılmalı, eğer epilepsi yeniden oluşursa başlangıç dozu ayarlanmalıdır. Bir başka alternatif yol ise anestezi ajanı değiştirilmesidir⁵⁴. Sürekli iv anesteziğe yanıt alınamıyorsa izofluran (%1.2) veya desfluran (%5) EEG'de burst supresyon yapması nedeniyle kullanılır ve birkaç dakika içerisinde epilepsi sonlanır. Uzun süreli uygulama gerekebilir³⁷.

Epilepsi Cerrahisi ve Anestezi

Epilepsi hastalarında cerrahi tedavi; ilaç tedavisine direnç varsa, ilaç tedavisi yan etkilerden dolayı kullanılmıyorsa veya nöbet sıklığı ve yaygınlığı hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozmuşsa düşünülür. Nöbet tipi, sıklığı ve ciddiyeti göz önünde bulundurularak cerrahi yöntem karar verilir. Hastaların % 50-90'ında cerrahi sonrası nöbetin sıklığı ve ciddiyetinde belirgin azalma olduğu görülmüştür⁵⁷.

Epilepsi Cerrahisi Yöntemleri

Geçmişten günümüze kadar epilepsi cerrahisinde kullanılan yöntemler şunlardır¹¹;

1. Elektrod yerleştirmek
2. Rezeksiyon: Amigdalo-hipokampektomi, temporal lobektomi, anatomik hemisferektomi
3. Diskonneksiyon: Korpus kallozektomi, multipl subpial transeksiyon, fonksiyonel hemisferektomi
4. Epilepsiyi modüle eden cihazlar: Vagal sinir stimülasyonu (VNS).

Uyanık Kraniyotomi

Epileptik hastanın preoperatif yaklaşımında nöbetin nedeni, tipi ve hastanın hangi ilaç

tedavilerini kullandığı önemlidir¹¹. İntrakraniyal lezyonlarda, tuberosklerozu olan çocuklarda ve hamartomalarda epilepsi ile birlikte kardiyak veya renal lezyonlar görülebilir; bu nedenle cerrahi öncesinde değerlendirilmeleri gerekir¹¹. Eğer konvülsiyon ortaya çıkarsa öncelikle hava yolunun açılması ve yeterli oksijenasyonun sağlanması gerekir. Nöbeti sonlandırmak için intravenöz tiyopental (50-100 mg), fenitoin (yavaş olarak 500-1000 mg) veya diazepam (5-10 mg) kullanılabilir. Preoperatif dönemde antiepileptik ilaçların terapötik kan düzeyini devam ettirmek için ilaçların alınması sağlanmalıdır⁵⁸. Operasyon planlanan olgularda antiemetik verilmesi önerilir. Premedikasyonda mümkünse antikonvülsif etkili sedatifler/anksiyolitikler verilir. EKOg planlanıyorsa benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır¹¹.

Hastaya uygulanacak cerrahi işlemin özelliğine göre standart ve nörofizyolojik monitörizasyon hazırlığı yapılmalıdır. Epilepsi cerrahisinde genel anesteziye epileptik fokusun rezeksiyonu sırasında intraoperatif nörofizyolojik monitörleri etkileyebilir⁵⁹. Yüksek konsantrasyondaki volatil anesteziye ve nöromusküler blokaj kortikal stimülasyonu suprese edebilir. N₂O kraniyotomi sonrasında pnömosefalusu kolaylaştırabilir, dura açılana kadar kullanımından kaçınılmalıdır⁶⁰. Uyanık kraniyotomiler de dahil olmak üzere motor, sensoryal fonksiyonun ve konuşmanın değerlendirilmesini kolaylaştırmak için çeşitli teknikler savunulmaktadır. Uyanık kraniyotomi sırasında motor, sensoryal, visuel ve konuşma korteksi başarılı bir şekilde haritalanmıştır⁶¹.

Eşlik eden komorbiditeler, eşzamanlı antikonvülzan tedavi ve gelişen koagülopatiler de anesteziye endişelendirir⁴⁰. Uyanık kraniyotomi sırasında üç önemli faktör vardır. Bunlar; değişik cerrahi stimulus sırasında hızlı ve sakin bir şekilde anestezi derinliğinin sağlanması, serebral hemodinami ve kardiyopulmoner fonksiyonun stabilizasyonu ve kranium açılırken uyanık hastadaki krizin yönetimidir. Çoğu koopere hastada propofol veya deksmedetomidin ile sedasyon sağlanabilir. Derin sedasyon apne, hipoksemi, hiperkarbi, beyin ödeme neden olurken; yüzeysel sedasyon, ajitasyon, arteriyel hipertansiyon ve taşikardiye yol açar. Propofol ve opioid kombinasyonu sıklıkla uygulanan anesteziye yöntemidir. Propofol, uyanık kraniyotomi geçiren çocuklarda monitorizasyondan 15 dakika önce kesilirse müdahale elektrokortikogramı etkilemez⁶².

Uyanık kraniyotomi, genel anestetik ilaçların etkisi olmaksızın epileptik odağın veya nöbet odağının daha iyi EKOg lokalizasyonu için uygulanır¹¹. Bu tekniğin avantajları arasında; nöbet odaklarının sürekli daha iyi lokalizasyonunun sağlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve bulantı/kusma gibi daha düşük postoperatif anesteziye komplikasyon insidansı sayılabilir⁶³.

Uyanık kraniyotomi sırasında anestezi uygulamasında anestezi derinliğe geçişin hızlı ve pürüzsüz olması, stabil hemodinaminin korunması ve intraoperatif komplikasyonların yönetimine hâkim olunması gerekir³⁰. Kooperatif ve motive olmuş hastalar ideal adaylardır. Hastalarda kaygı, psikiyatrik bozukluk ve duygusal dengesizlik var ise uyanık kraniyotomi için uygun olmayabilirler. Zor hava yolu, obezite, gastroözofageal reflü ve kronik öksürük göreceli kontrendikasyon; obstrüktif uyku apnesi mutlak kontraendikasyon olabilir^{63,64}. Hastanın pozisyonu uygun olmalıdır, lateral pozisyon havayolu erişimine kolaylık sağladığı ve daha az hava yolu obstrüksiyonuna neden olduğu için tercih edilir. Hastanın klostrifobisini engellemek için örtülerle ayırma yapılmalıdır. Yüz ve ekstremitelerin gözlenmesi hasta güvenliği ve yeterli duyu, motor, konuşma ve bellek testi için önemlidir.

Uyanık Kraniyotomi İçin Anestezi Teknikleri

Monitörize Anestezi Bakımı

Skalp bloğu hafif sedasyon altında uygulanır. Hedef kontrollü propofol, opioidler veya deksmedetomidin infüzyonları kullanılabilir. Dura açıldıktan sonra, düşük dozda remifentanil veya deksmedetomidinin infüzyonuna test yapılması için devam edilebilir. Test öncesi veya kortikal haritalamadan en az 15 dakika önce propofol durdurulmalıdır⁶². Hasta prosedür boyunca spontan solunumla devam eder, oksijen desteği yapılmalıdır. İlaçların seçimi, fonksiyonel kortikal haritalama veya EKG yapıp yapılmamasına bağlıdır. Uyanık kraniyotomi sırasında aşırı sedasyon hava yolu reflekslerini etkisiz hale getirebilir. Rahat ve kooperatif bir hasta sağlamak için sedasyon gerekir⁶⁵.

Uykuda-Uyanık-Uykuda Tekniği (AAA tekniği)

Bu teknik üç evreden oluşur. Birinci aşamada, hasta anestezi altındadır. Laringeal maske (LMA) veya endotrakeal tüp (ETT) havalandırma için kullanılır. İkinci aşamada hasta uyandırılır ve LMA veya ETT çıkarılır, hasta uyanırken haritalama yapılır. Üçüncü evre sırasında, hastaya yeniden anestezi verilir ve haritalama işleminden sonra LMA veya ETT eklenir. LMA, yerleştirme kolaylığı, hastanın pozisyonu, cerrahi alanın bozulmadan çıkarılması veya yeniden yerleştirilmesi nedeniyle genellikle uyku fazı için kullanılır^{66,67}. ProSeal LMA, gastrik insüflasyon ve pulmoner aspirasyon riskini azalttığı için klasik LMA'ya göre daha iyi bir seçim olabilir⁶⁸. I-gel de alternatif olarak uygulanabilir⁶⁹.

Uykuda-Uyanık Yöntemi

Bu teknikte kafa derisi bloğu uygulanır. Anestezi tekniği ne olursa olsun yeterli bir skalp bloğu

kortikal haritalama ve EKOg sırasında hastanın rahatlığı için önemlidir. Skalp bloğu bölgesel bir alan bloğu şeklinde de olabilir. Bölgesel kafa derisi bloğunda altı sinir blokajı uygulanır. Bunlar; aurikulo-temporal, zygomatiko-temporal, supraorbital, supratroklear, büyük oksipital ve küçük oksipital sinirlerdir⁷⁰. Her bir noktaya ilaç 2-3 ml enjekte edilir. Buna ek olarak, kesi bölgesine lokal anestetik infiltre edilebilir. Epinefrin (1:200.000) lokal anestetiklerin toksisitesini azaltmak ve blok süresinin uzatılması için uygulanabilir⁷¹.

Her bir hasta için total lokal anestetik miktarı hesaplanmalıdır. Alan kafa derisi flebi boyunca lokal anestetik infiltrasyonunu içerir. Uzun etkili ilaçlar olan bupivakain, levobupivakain (2.5 mg/kg) ve ropivakain (4.5 mg/kg) tercih edilir^{72,73}. Olsen ve ark.⁷⁴ propofol ve remifentanil infüzyonu uygulayarak LMA ile havayolu açıklığını sağlamışlardır. Kraniyotomi tamamlandıktan sonra hasta uyandırılır ve LMA çıkarılır. Hansen ve ark.⁷⁵ ise uyanık-uyanık tekniğini açıklamışlardır. Bu teknikte sedasyona gerek yoktur. Remifentanil gibi düşük dozlu opioid gerekli olabilir.

Tablo 4. Uyanık kraniyotomide kullanılan anestetik ajanlar ve dozajları⁵⁹

İlaç	Doz
Propofol	Manuel infüzyon ; 50–150 µg/kg/dk TCI sedasyon 2.4–4.8 µg /ml TCI (haritalama) : 0.6–1.2 µg/ml
Remifentanil	Manuel infüzyon 0.03–0.05 µg /kg/dk TCI sedasyon 2–2.8 ng/ml TCI (haritalama) : 1.6–2 ng/ml
Fentanil	Bolus: 0.75 µg /kg İnfüzyon: 0.01 µg /kg/dk
Alfentanil	Bolus: 0.075 µg /kg İnfüzyon 0.0015 µg/kg/dk
Sufentanil	Bolus: 7.5 µg /kg İnfüzyon 0.5 µg/kg/dk
Deksmetomidin	Bolus: 0–0.5 µg /kg İnfüzyon: 0.2–0.7 µg kg/dk

TCI:Hedef kontrollü infüzyon

Uyanık Kraniyotomide Anestetik Ajanların Seçimi

Başlangıçta uyanık kraniyotomi için nörolept analjezi kullanılmıştır; fentanil (0.5-0.75 mg/kg) ve droperidol (0.15 mg /kg) şeklinde. Uzun süren sedasyon, nöbetler ve QT aralığının uzamış olması gibi komplikasyonlar gözlenmiştir⁷⁶. Bu nedenle, yerine propofol alternatif olarak

sunulmuştur⁷⁷. Propofol daha kısa etkilidir, kolayca titre edilebilir, intrakraniyal basıncı azaltır, anti-emetik ve anti-konvülsan etkilere sahiptir. Propofol kullanılarak uygulanan hasta kontrollü sedasyon epilepsi cerrahisinde nöroleptik analjeziye iyi bir alternatiftir⁶².

Propofol, tek başına veya opioidlerle yaygın olarak kullanılır¹¹. Herrick ve ark.⁶² optimal sonuçların alınması için EKOg monitorizasyonundan en az 15 dakika önce kesilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Hedef kontrollü propofol infüzyonu hem derin sedasyondan kaçınmak için hem de daha iyi bir titrasyon sağlanması nedeniyle elle ayarlanan infüzyona tercih edilir⁶⁸.

Opioid bazlı anestezinin avantajları analjezinin sağlanması ve diğer anestetik ajanların gereksiniminin azalmasıdır. Gignac ve ark.⁷⁸ uyanık kraniyotomide sufentanil (0.075 µg/kg), alfentanil (7.5 µg/kg) ve fentanil (0.75 µg/kg) bolus uyguladıktan sonra 0.01 µg/kg/dk fentanil, 0.0015 µg/kg/dk sufentanil ve 0.5 µg/kg/dk alfentanil infüzyonunu analjezi, sedasyon ve yan etkiler açısından karşılaştırmışlardır. Yeni opioidlerin fentanil ile karşılaştırıldığında bir fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Manninen ve ark.⁷⁹ tümör rezeksiyonu için uyanık kraniyotomide propofol ile birlikte remifentanil infüzyonunu (0.03-0.05 µg/kg/dk) aralıklı fentanil bolus (0.5-1 µg/kg) ile karşılaştırmıştır. Her ikisinin de hasta memnuniyeti, hatırlama ve intraoperatif komplikasyonlar açısından benzer olduğu, ancak remifentanil kullanımı ile daha az sayıda hastada reversible solunum depresyonu gözlemlendiği not edilmiştir. Uyanık kraniyotomide propofol ile birlikte tüm opioidler kullanılabilir olmasına karşın kısa etki süresi olması ve EKOg üzerindeki minimal etki nedeniyle remifentanil tercih edilir.

Epileptik cerrahi için uyanık kraniyotomide uygulanan deksmedetomidinin de elektrokortikografi üzerine etkileri azdır ve başarıyla kullanılmıştır. Dozlar farklılık gösterebilir ancak 0.2 µg/kg/saatlik bir infüzyon ile 0.3 µg/kg bolus epileptik odakların doğru haritalanmasına ve ardından rezeksiyonuna izin verir⁸⁰. Tablo 4'te uyanık kraniyotomide yaygın kullanılan anestezi ajanları ve dozları gösterilmiştir⁵⁹.

Komplikasyonlar

Uyanık kraniyotomide komplikasyonlar arasında derin sedasyon, apne, hipoksemi, hiperkapni ve serebral ödem, yetersiz sedasyon, hipertansiyon, taşikardi ve hastanın huzursuzluğu, kusma, titreme, LA toksisitesi, ağrı ve zayıf hasta iş birliği sayılabilir. Cerrahi komplikasyonlar ise nöbetler, afazi, kanama, serebral ödem ve venöz hava embolisidir (Tablo 5)^{74,81,82}.

Korpus Kallozotomi

Sagittal sinüs yakınında olduğu için korpus kallozotomi uygulanırken kontrolsüz kanama ve

venöz hava embolisi riski vardır. Ameliyattan hemen sonraki dönemde hastalarda letarji ve uyuklama nedeniyle aspirasyon pnömonisi ve hava yolu tıkanıklık riski yaygındır⁴⁰.

Tablo 5. Uyanık kraniyotomide komplikasyonlar^{74,81,82}

Komplikasyon	İnsidans	Önleme	Yönetim
Solunum depresyonu	%2-18	Preop.değerlendirme Anestezik titrasyonu Profilaktik NIV AAA tekniği	Anestezi seviyesinin azaltılması Optimal baş pozisyonu Gerektiğinde LMA veya entübasyon
Şuur ve kooperasyon kaybı	%4.2	Dikkatli hasta seçimi Destek tedavi Sedatif ve anesteziklerin titrasyonu Hasta pozisyonunun optimizasyonu	Anestezi seviyesinin optimizasyonu Gerekirse genel anestezi
Nöbet	%2.1-11.6	Yeterli antikonvülzan tedavi	Beynin soğuk salinle irrigasyonu Propofol(10–30mg bolus) Midazolam(1–2mg bolus) Havayolunu koruma Hastanın yaralanmalardan korunması Uzun etkili medikasyon (fenitoin)
Bulantı ve kusma	%4	Preop.değerlendirme Destek tedavi Proflaktik antiemetik Lokal anestezi optimizasyonu	Antiemetik uygulama
Hipertansiyon		Yeterli lokal anestezi Optimal analjezi	Lokal anestezi ve analjeziyi optimize et İntrakraniyal hemorajiyi ekarte et

Hava embolisi	%0.3–0.64	Mümkünse baş yüksekde pozisyonndan kaçın	Trendelenberg pozisyonu ve boyun kompresyonu Cerrahi sahanın salinle yıkanması Havanın aspirasyonu İnotropik destek
---------------	-----------	--	--

NIV:Noninvazif ventilasyon, AAA: Uykuda-Uyanık-Uykuda tekniği LMA:Laringeal maske

Serebral Hemisferektomi (Fonksiyonel)

Hemisferektomi için büyük kraniektomi gereklidir. Venöz sinüslerin yırtılması nedeniyle büyük kan kaybı ve venöz hava embolisi riski vardır. Koagulopati gibi masif kanamaların komplikasyonları, elektrolit ve metabolik bozukluklar beklenen komplikasyonlardandır. Bu girişim nöbetler, serebral ödem, pulmoner ödem ve aritmilere de yol açar. Noninvaziv monitorizasyona ek olarak invaziv kan basıncının ve santral venöz basıncın izlenmesi gerekir. Hemodinamik instabilite postoperatif dönemde siktir ve postoperatif mekanik ventilasyon gerekebilir⁴⁰.

Vagal Sinir Stimülasyonu

Vagal sinir stimülasyonu (VNS) yeni bir tedavi yöntemidir. Vagus sinir stimülatörü servikal seviyede sol vagus sinirini kapsayan iki elektrotlu, iki kutuplu tel ve infraklaviküler bölgede subkutanöz olarak implante edilen jeneratörden oluşmaktadır⁸³.

Bu uygulamanın epilepsi süresini azaltıcı etkisi tam olarak anlaşılammakla birlikte bazı çalışmalar; vagal sinir stimülasyonunun, nörotransmitter ekspresyonuna neden olduğunu (noradrenalin, GABA, serotonin salınımının artması ve aspartatın azalması), talamus ve kortekste serebral kan akımını artırdığını, EEG ritminde desenkronizasyona yol açarak epilepsi eşiğini arttırdığını ve antikonvülzan etki oluşturduğunu göstermektedir⁸⁴⁻⁹³.

Stimülatör, genel anestezi altında subkutan yerleştirilir. Çoğu kardiyak lifler sağ vagustan çıktığı için sol taraf kullanılır. Stimüle elektrot sol vagusun etrafında dolandır. Yerleştirme sırasında bradiaritmi ve asistoli görülebilir. Vagus sinirinin uyarıldığı tarafta santral venöz girişten kaçınılmalıdır. Boyun, elektrotların uzatılmasını veya yerinden çıkmasını önlemek için nötr konumda olmalıdır. İntraoperatif test sırasında nadiren ciddi bradikardi görülür (1/1000)⁹⁴. Tatum ve ark.⁹⁵ sol vagus siniri stimülasyonu sonrasında 4 olguda bradikardi, komple atriyo-ventriküler blok ve ventriküler asistoli intaroperatif geliştiiğini bildirmişlerdir. Asistoli 10-45 sn

sürmüş ve iv epinefrin, atropin uygulaması ve kısa süreli eksternal kardiyak kompresyona yanıt vermiştir. Bu nedenle EKG monitorizasyonu yapılmalı ve resüsitasyon sırasında kullanılan ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.

Tablo 6. Vagal sinir stimülasyonu ve komplikasyonlar⁹⁷

Komplikasyon	Düşük "Placebo" Stimülasyonu (%)	Yüksek terapötik stimülasyon (%)
Ses değişikliği	30.1	66.3
Öksürük	42.7	45.3
Faranjit	25.2	34.7
Ağrı	30.1	28.4
Dispne	10.7	25.3
Baş ağrısı	23.3	24.2
Dispepsi	12.6	17.9
Kusma	13.6	17.9
Parestizi	25.2	17.9
Bulantı	20.4	14.7
İstenmeyen yaralanma	12.6	12.6
Ateş	18.4	11.6
Enfeksiyon	11.7	11.6

En sık görülen olumsuz etkiler, ses değişiklikleri ve farinkste ağrıdır. Vagus sinir stimülasyonu sırasında laringeal-farengial disfonksiyon olasılığı nedeniyle bu hastaların aspirasyon riskinin olabileceğini vurgulamak önemlidir⁹⁴. Elektrokoter ve harici defibrilatör kullanımı ile ilgili herhangi bir elektromanyetik girişim raporu olmasa da bu cihazlar vagus sinir stimülatörünün elektrotlarına ve jeneratörüne zarar verebilir. Kalp pili kullanan hastalarda aynı etkiye neden olabilir⁹⁶. Obstrüktif uyku apneli hastalarda vagus sinir stimülatörünün aktivasyonu sırasında hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir. Unilateral vokal kord paralizisi sonucu geçici olarak %1 hastada horlama görülebilir (Tablo 6)⁹⁷.

Sonuç

Yaygın bir hastalık olan epilepsi anestezi uygulamasında önemli bir unsurdur. Epileptik hastaların perioperatif yönetiminde anestezistlerin; antikonvülzan ilaçların anesteziye kullanılan ilaçlarla olası etkileşimini, uygulanan cerrahi tipinin anestezi tekniği üzerine ve anesteziye kullanılan ilaçların nöbet aktivitesi üzerine etkilerini bilmeleri perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Maranhão MVM, Gomes EA, de Carvalho PE. Epilepsy and Anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61:232-4.
2. Goldensohn ES. Historical Perspective. In: *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. 1st ed (Eds Engel Jr J, Pedley TA): 15-6. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997
3. Perks A, Cheema R, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *Br J Anaesth.* 2012;108:562-71
4. Ren WHP. Anesthetic management of epileptic pediatric patients. *Int Anesthesiol Clin.* 2009;47:101-16.
5. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2004;11:800-10.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389-99.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2010;51:676-85.
8. Aminof MJ. Nervous System Disorders. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 49th ed (Eds McPhee SJ, Papadakis MA):878-89. New York, McGraw Hill Lange. 2009.
9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58:531-42.
10. American Epilepsy Society (AES) 2016 Annual Meeting. "Symposium: The New Definition and Classification of Epilepsy." Presented. December 2, 2016.
11. Shetty A, Pardeshi S, Shah VM, Kulkarni A. Anesthesia considerations in epilepsy surgery. *Int J Surg.* 2015;36:454-9.
12. Kofke WA. Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:391-9.
13. Bloor M, Nandi R, Thomas M. Antiepileptic drugs and anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2017;27:248-50.
14. Rizzutti S, Nishiyama AN, Muszkat M, Carlos CJR. Epilepsias-Tratamentos alternativos. *Rev Neurociencias.* 1999;7:32-8.
15. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA. General anesthesia and the ketogenic diet: Clinical experience in nine patients. *Epilepsia.* 2002;43:525-9.
16. Benish SM, Cascino GD, Warner ME, Worrell GA, Wass CT. Effect of general anesthesia in patients with epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav.* 2010;17:87-9.
17. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics. *Anesth Analg.* 1990;70:303-15.
18. Hickey R. Effects of anesthesia on cerebral and spinal cord physiology. In: *Handbook of*

- Neuroanesthesia, 5th ed (Eds Newfield P, Cottrell JE): 23-35. New-York, Lippincott Williams and Wilkins. 2007
19. Wang B, Bai Q, Jiao X, Wang E, White PF. Effect of sedative and hypnotic doses of propofol on the EEG activity of patients with and without a history of seizure disorders. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997;9:335-40.
 20. Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, Mervaala E, Ruokonen E. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med.* 2006;32:1075-9.
 21. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth.* 1999;82:935-7.
 22. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, Smith MC, Tuman KJ: Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. *ASA Meeting Abstract number A- 290, 2003*
 23. Ahmed SU, Vallejo R, Hord ED. Seizures after a Bier block with clonidine and lidocaine. *Anesth Analg.* 2004;99:593-4.
 24. Bhagat H, Dash HH. Anesthesiologist's role in the management of an epileptic patient. *Indian J Anaesth.* 2006;50:20-6.
 25. Pedroviejo V, Ayuso M, Jiménez A. Tratamiento anestésico del paciente adulto epiléptico no neuroquirúrgico. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2009;56:425-35.
 26. Voss LJ, Sleigh JW, Barnard JP, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg.* 2008;107:1689-1703.
 27. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, Cascino GD, Lozada L, Benchtle PS et al. The effects of remifentanil on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2001;42:1340-4.
 28. Cascino GD, So EL, Sharbrough FW, Strelow D, Lagerlund TD, Milde LN et al. Alfentanil-induced epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 1993;10:520-5.
 29. Young ML, Smith DS, Greenberg J, Reivich M, Harp JR. Effects of sufentanil on regional cerebral glucose utilization in rats. *Anesthesiology.* 1984;61:564-8.
 30. Tommasino C, Maekawa T, Shapiro HM, Keifer-Goodman J, Kohlenberger RW. Fentanyl-induced seizures activate subcortical brain metabolism. *Anesthesiology.* 1984;60:283-90.
 31. Kofke WA, Garman RH, Tom WC, Rose ME, Hawkins RA. Alfentanil-induced hypermetabolism, seizure, and histopathology in rat brain. *Anesth Analg.* 1992;75:953-64.
 32. Siggins GR, Henriksen SJ, Chavkin C, Gruol D. Opioid peptides and epileptogenesis in the limbic system: cellular mechanisms. *Adv Neurol.* 1986;44:501-12.
 33. Zieglängsberger W, French ED, Siggins GR, Bloom FE. Opioid peptides may excite hippocampal pyramidal neurons by inhibiting adjacent inhibitory interneurons. *Science.* 1979;205:415-7.
 34. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in

- dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1993;79:107-13
35. Haber GW, Litman RS. Generalized Tonic-Clonic Activity After Remifentanil Administration. *Anesth Analg*. 2001;93:1532-3.
 36. Herrick IA, Craen RA, Blume WT, Novick T, Gelb AW. Sedative doses of remifentanil have minimal effect on ECoG spike activity during awake epilepsy surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002;14:55-8.
 37. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*. 2004;61:1254-9.
 38. Bindra A, Chouhan RS, Prabhakar H, Dash HH, Chandra PS, Tripathi M. Comparison of the effects of different anesthetic techniques on electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery: a bispectral index guided study. *Seizure*. 2012;21:501-7
 39. Fiol ME, Boening JA, Cruz-Rodriguez R, Maxwell R. Effect of isoflurane (Forane) on intraoperative electrocorticogram. *Epilepsia*. 1993;34:897-900
 40. Schubert A, Lotto M. Awake craniotomy epilepsy, minimally invasive and robotic surgery. In: Cottrell and Young's Neuroanesthesia, 5th ed (Eds Cottrell JE, Young WL):296-316 Philadelphia, Mosby Elsevier, 2010.
 41. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:266-74.
 42. Akesson J, Didriksson I. Convulsions on anaesthetic induction with sevoflurane in young children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:405-7.
 43. Zieglgänsberger W, French ED, Siggins GR, Bloom FE. Opioid peptides may excite hippocampal pyramidal neurons by inhibiting adjacent inhibitory interneurons. *Science*. 1979;205:415-7.
 44. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology*. 1988;68:548-51.
 45. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Särkelä M, et al. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:805-11.
 46. Kaisti KK, Jaaskelainen SK, Rinne JO, Metsähonkala L, Scheinin H: Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1999;91:1952-5.
 47. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H. The Epileptogenic Properties of the Volatile Anesthetics Sevoflurane and Isoflurane in Patients with Epilepsy. *Anesth Analg*. 2000;91:989-95.
 48. Sharpe MD, Young GB, Mirsattari S, Harris C. Prolonged desflurane administration for refractory status epilepticus. *Anesthesiology*. 2002;97:261-4.
 49. Hoffman WE, Edelman G. Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurosurgical patients. *Anesth Analg*. 1995;81:811-6.
 50. Spacek A, Nickl S, Neiger FX, Nigrovic V, Ullrich OW, Weindmayr-Goettel M et al. Augmentation of the rocuronium-induced neuromuscular block by the acutely administered phenytoin.

- Anesthesiology. 1999;90:1551-5.
51. Melton AT, Antognini JE, Gronert GA. Prolonged duration of succinylcholine in patients receiving anticonvulsants: evidence for mild up-regulation of acetylcholine receptors? *Can J Anaesth.* 1993;40:939-42.
 52. Kopp SL, Wynd KP, Horlocker TT, Hebl JR, Wilson JL. Regional blockade in patients with a history of a seizure disorder. *Anesth Analg.* 2009;109:272-8.
 53. Walton NY. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1993; 34:54-8.
 54. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:188-93.
 55. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Kaukanen E, Mervaala E, Ruokonen E. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology.* 2002;59:1249-51.
 56. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. *Epilepsia.* 2002;43:146-53.
 57. Tuxbury AF, Ruskin KJ. (2003, March). Anesthetic implications of surgery for seizure disorders. In *Seminars in Anesthesia. Perioperative Medicine and Pain.* 2003;22:33-42
 58. Morgan E, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anaesthesiology.* 5th ed. New York, McGraw-Hill. 2002.
 59. Chui J. Anesthesia for awake craniotomy: An update. *Colomb J Anesthesiol.* 2015;43:22-8.
 60. Reasoner DK, Todd MM, Scamman FL, Warner DS. The incidence of pneumocephalus after Supratentorial craniotomy. Observations on the disappearance of intracranial air. *Anesthesiology.* 1994;80:1008-12.
 61. Wolfson R, Soni N, Shah AH, Hosein K, Sastry A, Bregy A et al. The role of awake craniotomy in reducing intraoperative visual field deficits during tumor surgery. *Asian J Neurosurg.* 2015;10:139-44.
 62. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, McLachlan RS, Girvin JP, Parrent AG et al. Propofol sedation during awake craniotomy for seizures: electrocorticographic and epileptogenic effects. *Anesth Analg.* 1997;84:1280-4.
 63. Erickson KM, Cole DJ. Anesthetic Considerations for Awake Craniotomy for Epilepsy and Functional Neurosurgery. *Anesthesiol Clin.* 2012;30:241-68.
 64. Manninen PH, See JJ. Epilepsy, epilepsy surgery, awake craniotomy for tumor surgery, and intraoperative magnetic resonance imaging. In: *Handbook of Neuroanesthesia.* 4th ed (Eds Newfield P, Cottrell JE);:198-215. USA, Lippincott Williams and Wilkins. 2007
 65. Herrick IA, Gelb AW. Anesthesia for temporal lobe epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci.* 2000;27:64-7.
 66. Huncke K, Van De Wiele B, Fried I, Rubinstein EH. The asleep-awake-asleep anesthetic technique for intraoperative language mapping. *Neurosurgery.* 1998;42:1312-7.
 67. Gadhinglajkar S, Sreedhar R, Abraham M. Anesthesia management of awake craniotomy performed under asleep-awake-asleep technique using laryngeal mask airway: report of two cases. *Neurol India.* 2008;56:65-7.

68. Piccioni F, Fanzio M. Management of anesthesia in awake craniotomy. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74:393-408.
69. Matsunami K, Sanuki M, Yasuui M, Nakanuno R, Kato T, Kawamoto M. Successful airway management using i-gel in 7 patients undergoing awake craniotomy. *Masui.* 2014;63:789-93.
70. Osborn I, Sebeo J. "Scalp block" during craniotomy: a classic technique revisited. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22:187-94.
71. Costello TG, Cormack JR. Anaesthesia for awake craniotomy: a modern approach, *J Clin Neurosci.* 2004;11:16-9.
72. Costello TG, Cormack JR, Hoy C, Wyss A, Braniff V, Martin K et al. Plasma ropivacaine levels following scalp block for awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16:147-50.
73. Costello TG, Cormack JR, Mather LE, LaFerlita B, Murphy MA, Harris K. Plasma levobupivacaine levels following scalp block in patients undergoing awake craniotomy. *Br J Anaesth.* 2005;94:848-51.
74. Olsen KS. The asleep-awake technique using propofol-remifentanil anaesthesia for awake craniotomy for cerebral tumours. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:662-9.
75. Hansen E, Seemann M, Zech N, Doenitz C, Luerding R, Brawanski A. Awake craniotomies without any sedation: The awake-awake-awake technique. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155:1417-24.
76. Chakrabarti R, Tewari A, Sinha A, Ghazanwy M. Awake craniotomy: A qualitative review and future challenges. *Saudi J Anaesth.* 2014; 8:529-39.
77. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:498-503.
78. Gignac E, Manninen PH, Gelb AW. Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil during awake craniotomy for epilepsy. *Can J Anaesth.* 1993;40:421-4.
79. Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M. Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: A comparison of remifentanil and fentanyl in conjunction with propofol. *Anesth Analg.* 2006;102:237-42.
80. Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, Souter KJ, Holmes MD, Lee L et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: Effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesth.* 2007;19:38-44.
81. Lobo F, Beiras A. Propofol and remifentanil effect-site concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and bispectral index monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor resection. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19:183-9.
82. Balki M, Manninen PH, McGuire GP, El-Beheiry H, Bernstein M. Venous air embolism during awake craniotomy in a supine patient. *Can J Anaesth.* 2003;50:835-8.
83. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: safety, side effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994;35:627-36.
84. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in

- the rat. *Brain Res.* 2006;1119:124-32.
85. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effects of peripheral vagal nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala. *Behav Neurosci.* 2004;118:79-88.
 86. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 1998;39:709-14.
 87. Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia.* 1990;31:7-19.
 88. Benmenachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J et al. Effects of Vagus Nerve-Stimulation on Amino-Acids and Other Metabolites in the Csf of Patients With Partial Seizures. *Epilepsy Res.* 1995;20:221-7.
 89. Marrosu F, Serra A, Maleci A, Puligheddu M, Biggio G, Piga M. Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;55:59-70.
 90. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, Benmenachem E, Hamberger A, Hedner T et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res.* 1992;583:300-3.
 91. Henry TR, Bakay RAE, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia.* 2004;45:1064-70.
 92. Vonck K, De Herdt V, Bosman T, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Boon P. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure.* 2008;17:699-706.
 93. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18:434-41.
 94. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, Fahy BG. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2006;103:1241-9.
 95. Tatum WO, Moore DB, Stecker MM, Baltuch GH, French JH, Ferreria JA et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology.* 1999;52:1267-9.
 96. Shafique S, Dalsing MC. Vagus nerve stimulation therapy for treatment of drug-resistant epilepsy and depression. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2006;18:323-7.
 97. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* 1998;51:48-55.

Correspondence Address / Yazıřma Adresi

Murat Türkeün Ilgınel
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Adana , Turkey
e-mail: muratilginel.02@hotmail.com

Geliř tarihi/ Received: 26.07.2017

Kabul tarihi/ Accepted: 14.09.2017