



T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TIVA- TCI) TEKNİĞİ İLE
İNTRAKRANİAL KİTLE OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA AĞRI
MONİTÖRİZASYONU KULLANILARAK ANALJEZİ, HEMODİNAMİK
PARAMETRELER VE DERLENME ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Muhammet Esat DEMİREL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



**T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TIVA- TCI) TEKNİĞİ İLE
İNTRAKRANİAL KİTLE OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA AĞRI
MONİTÖRİZASYONU KULLANILARAK ANALJEZİ, HEMODİNAMİK
PARAMETRELER VE DERLENME ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet Esat DEMİREL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hülya BİLGİN

Bursa – 2023

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular	31
Tartışma ve Sonuç.....	50
Kaynaklar.....	59
Teşekkürler.....	71
Özgeçmişim.....	72

ÖZET

Amaç: Bu prospektif, randomize kontrollü çalışmanın amacı, Hedef Kontrollü İnfüzyon (HKİ-TİVA) ile Total İntravenöz Anestezi uygulanan intrakraniyal tümör cerrahisi geçiren hastalarda standart monitörizasyon ve Nosisepsiyon Düzeyi (NOL) indeksi ile monitörizasyonun toplam analjezik, hipnotik ilaç dozları ve hemodinamik parametreleri açısından karşılaştırılmasıdır. İkincil amaç, şiddetli ağrılı uyarılardan sonra NOL indeksi ve Kalp Atım Hızı (KAH) değişkenliğini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu ve hastaların bilgilendirilmiş onamı sonrası (08/09/2020, 2020-15/15) elektif, intrakraniyal tümör cerrahisi planlanan ASA sınıfı II-III, 18-65 yaş, 50 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubuna (n=25) standart monitörizasyon (invaziv arter monitörizasyonu, 5 derivasyonlu EKG, periferik oksijen saturasyonu) ve BİS (Bispectral Index Score) monitörizasyonu, çalışma grubuna (n=25) bunlara ek olarak NOL indeksi monitörizasyonu yapıldı. HKİ-TİVA sırasında her iki grupta propofol (*Schnider*) etki yeri konsantrasyonu (Ce), BİS skoru 40-60 arasında olacak şekilde ve remifentanil (*Minto*) Ce'nu ise kontrol grubunda standart hemodinamik verilere, çalışma grubunda NOL indeksi değeri 10-25 arasında olacak şekilde titre edildi. Sistolik, Diyastolik ve Ortalama Arter Basıncı (SAB, DAB, OAB), Kalp Atım Hızı (KAH), BİS değerleri; çalışma grubunda ek olarak NOL indeksleri indüksiyon öncesi, entübasyon, çivili başlık takılırken, cilt insizyonu, kas ve periost disseksiyonu, kraniotomi, dura açılırken, kitle eksizyonu, dura kapatılması, kas ve periost kapatılması, cilt kapatılması, infüzyonların kesilmesi sırasında kaydedildi. Hemodinamik parametreler, uygulanan propofol ve remifentanil dozları karşılaştırıldı. Şiddetli ağrılı uyarı olarak belirlenen entübasyon, çivili başlık takılması, cilt insizyonu ve kraniotomi öncesinde ve sonrasındaki NOL indeksi değişimleri KAH değişimleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında demografik veriler açısından fark yoktu. Kontrol grubunda operasyon süresi anlamlı ölçüde daha uzundu. Çalışma grubunda

verilen propofol dozu anlamlı ölçüde daha yüksekti. Uygulanan remifentanil dozları açısından anlamlı bir fark yoktu. Şiddetli ağrılı uyarılar sonrasında ölçülen NOL indeks değerleri, öncesinde ölçülen değerlere göre anlamlı ölçüde daha yüksekti.

Sonuç: Bu çalışma intrakranial tümör cerrahisi geçiren hastalarda etki yeri hedef kontrollü infüzyon sırasında NOL indeks ile monitörizasyonun standart monitörizasyon ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmaya göre NOL ile intraoperatif nosisepsiyon izlemi, ağrılı uyarıların saptanması ve izlenmesinde KAH değişikliklerine göre güvenilir bir yöntem olmasına karşın tüketilen opioid dozunu azaltması açısından anlamlı bir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: hedef kontrollü infüzyon, intrakranial kitle cerrahisi, intraoperatif nosisepsiyon monitörizasyonu, NOL indeks monitörizasyonu, opioid

SUMMARY

The Comparison of Analgesia, Hemodynamic Parameters and Recovery Characteristics Using Nociception Monitoring in Patients Undergoing Intracranial Mass Surgery with Total Intravenous Anesthesia (TIVA-TCI)

Aim: The aim of this prospective, randomized controlled study was to compare to total analgesic, hypnotic drug doses and hemodynamic parameters during Total Intravenous Anesthesia with Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) in patients undergoing intracranial tumor surgery monitored with standard monitors or plus Nociception Level (NOL) index monitor. The secondary goal is to examine the variability of Heart Rate (HR) with NOL index changes after severe noxious stimuli.

Materials and Methods: The study was conducted in 50 patients aged between 18-75 years, with the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification II-III, who would undergo intracranial mass surgery after ethics committee approval (08/09/2020, 2020-15/15) and written consent from the patients. Standard monitoring (invasive arterial monitoring, 5-lead ECG, peripheral oxygen saturation) and BIS (Bispectral Index Score) monitoring was performed in the control group (n=25), and NOL index monitoring was performed in addition to these in the study group (n=25). During TIVA-TCI, propofol (Schnider) effect side concentration (Ce) was titrated to BIS score between 40-60 and remifentanyl (Minto) Ce to standard hemodynamic parameters in the control group and NOL index value between 10-25 in the study group. Systolic, Diastolic and Mean Arterial Pressure (SAB, DAP, MAP), Heart Rate (HR), BIS values were recorded. In addition, NOL index in the study group were recorded before induction, intubation, placement pin whole, skin incision, muscle and periosteal dissection, craniotomy, dural

incision, mass excision, dural suturation, muscle and periosteum suturation, skin suturation, and interruption of infusions. Hemodynamic parameters, administered propofol and remifentanil doses were compared. NOL index changes before and after intubation, placement pin whole, skin incision and craniotomy, which were determined as severe noxious stimuli, were compared with changes in HR.

Results: There was no difference between the two groups in terms of demographic data. The operation time was significantly longer in the control group. The dose of propofol administered in the study group was significantly higher. There was no significant difference in remifentanil doses administered. NOL index values measured after severe noxious stimulus were significantly higher than the values measured before.

Conclusion: This is the first study to compare NOL index and standard monitoring during effect side target-controlled infusion in patients undergoing intracranial tumor surgery. However, according to this study, although intraoperative nociception monitoring with NOL is a reliable method compared to HR changes in the detection and monitoring of painful stimuli, it has no significant effect in reducing the dose of opioids administered.

Keywords: target controlled infusion, intracranial mass surgery, intraoperative nociception monitoring, NOL index monitoring, opioid

GİRİŞ

Ağrı terimi, gerçek veya potansiyel doku hasarının bilinçli bir şekilde algılanmasıdır ve hasta genel anestezi altında, bilinçsizlik durumunda iken kullanılamaz. Bu nedenle, nosisepsiyon terimi gündeme gelmiş ve zararlı uyarıları kodlamanın nöral süreci tanımlanmıştır (1). Nosisepsiyon zararlı uyarıların fizyolojik bir kodlamasıdır. Nosisepsiyonun ağrıdan farkı, öznel bir duygu olmamasıdır (2).

Anesteziyologlar genel anestezi ile bilinçsizlik (farkındalık eksikliği), amnezi (hafıza eksikliği), akinezi (hareket eksikliği) ve antinosisepsiyon gibi dört temel amaca ulaşmayı hedefler (3). Nöromüsküler blok ve bilinçsizlik derinliğinin izlenmesi kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve nispeten güvenilir ve hassas indeksler üreten cihazlar geliştirilmiştir (4,5). Bununla birlikte nosisepsiyonun izlemi, intraoperatif önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir.

Güncel anestezi uygulamalarında antinosisepsiyon için opioidler yaygın kullanılmaktadır. İntraoperatif opioid kullanımının hemodinamik stabilite sağladığı ve ağrı kontrolünde etkin olduğu düşünülmektedir (6). Fakat ameliyat sırasında kullanılan opioid uygulamasının zamanlaması ve dozu objektif değildir. Güvenilir bir monitörün yokluğunda, hemodinamik verilerdeki değişiklikler, spesifik olmasa da, intraoperatif ağrıyı tespit etmek ve opioid uygulamasını yönlendirmek için sıklıkla kullanılır. Ancak bu parametreler, kanama ve ventilasyon parametre değişikliği vb. gibi diğer birçok uyarana cevap olarak da değişebilir. Bu yüzden çeşitli nosisepsiyon monitörleri geliştirilmiştir. Nosisepsiyon monitörlerinin amacı, opioid uygulamasını bireysel olarak hastanın ihtiyaçlarına ve cerrahi uyarılara göre hassas bir şekilde uyarlamaktır.

Hafif ve orta derecede ağrılı uyarıları tespit etmek için çok parametrelilik indekslerin tek parametrelilik indekslerle kıyasla daha duyarlı olduğu öne sürülmektedir (7,8). Nosisepsiyon Düzeyi (Nociception level-NOL) monitörü bu amaçla geliştirilmiştir (9). Monitör, gelişmiş istatistiksel ve makine öğrenimi

teknolojilerine dayalı bir algoritma kullanır; çoklu otonomik sinyalleri tek bir indekste birleştirir. Remifentanil etkisi altında nosiseptif yanıtın değerlendirilmesinde tek başına herhangi bir parametreye kıyasla NOL indeksinin sensitivite ve spesifitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (9). İntraoperatif ağırlı uyarıyı tespit etmede NOL indeks, kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB)'ndan daha etkili bulunmuştur (10). Ayrıca NOL indeksinin artan ağırlı uyarılara aşamalı olarak yanıt verdiği ve genel anestezi altındaki hastalarda farklı nosisepsiyon seviyeleri arasında doğru bir şekilde ayırım yaptığı gösterilmiştir (11).

Ağırlı uyarılara verilen NOL indeks yanıtının, ameliyat sırasında verilen remifentanil miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. NOL rehberliğinde intraoperatif opioid tüketiminin standart monitörizasyon eşliğinde anestezi uygulamasına göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, anlamlı bir farkın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (12-18).

Bu çalışmanın hedefi NOL indeks monitörizasyonu rehberliği ile standart hemodinamik parametrelere dayalı anestezi uygulamalarında tüketilen analjezik ve hipnotik ilaç dozlarını, hemodinamik verileri karşılaştırmak ve şiddetli ağırlı uyarılar sonrası NOL indeks değişkenliğini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

I. İntrakranial Kitleler

İntrakranial kitle (İKK)'ler primer kanserler olabileceği gibi; metastaz, enfeksiyon, inflamasyon ve vasküler bozukluklara sekonder olarak da meydana gelebilir (19). Primer kanserler hücre orijinlerine göre veya anatomik yerleşimlerine göre sınıflandırılabilir. Yetişkinlerde en sık menenjiomlar, hipofiz tümörleri ve glioblastomlar görülürken; çocuklarda en sık pilositik astrositom ve medulloblastom görülür. Metastazlar, primer intrakranial kanserlerden çok daha yaygındır, ancak kesin insidansı bilinmemekle birlikte akciğer kanseri, meme kanseri ve melanomdan kaynaklanmaktadır (20,21).

II. Nöroanestezi

Nöroşirurji anestezisinin amacı, cerrahi müdahale meydana gelirken serebral perfüzyonu ve merkezi sinir sistemine oksijen sunumunu sürdürmektir (22). İKK cerrahisi sırasında ise anesteziyologdan; perioperatif dönemde hasta ve cerrah için uygun şartları sağlayabilmesi, serebral perfüzyonun sürdürülmesi, beyin ödemi ve intrakranial basınç (İKB) artışının önlenmesi, hemodinamik istikrarın sağlanması, hızlı ve rahat derlenme ile erken nörolojik değerlendirilmenin yapılabilmesi beklenir (23). Uygulanacak anestezi ajanları ameliyat sırasında istikrarlı bir hemodinami sağlarken, İKB ve postoperatif derlenme üzerinde minimal etkili olmalıdır. En önemli değişkenler serebral metabolizma, serebral kan akımı, serebral perfüzyon basıncı, serebral kan hacmi ve bunların kafa içi basınç üzerindeki etkileridir (24).

Kraniyotomi geçiren hastalar için en uygun anestezi ajanları ve anestezi tekniği kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Total intravenöz anestezi (TİVA) veya volatil ajanlar (sevofluran ve desfluran gibi) ile elde edilen dengeli anestezi (DA) arasında önemli farklılıklar olup olmadığı belirsizdir.

III. Total İntravenöz Anestezi (TİVA) ve Hedef Kontrollü İnfüzyon (HKİ)

III.A. İntravenöz Anestezinin Tarihi

TİVA'nın tarihi, 1872'de Pierre-Cyprien'in kloral hidrat kullanımını tarif etmesine kadar uzanır. 1934'te tiyopentalin klinik uygulamaya girmesi ile intravenöz anestezi indüksiyonu popüler hale geldi. 1960'larda benzodiyazepinler, 1966'da ise ketamin intravenöz anestetik ajan olarak tanıtıldı. 1977 yılında tanıtılan propofol ile diğer intravenöz ajanların, özellikle gecikmiş derlenme gibi dezavantajlarının çoğunu ortadan kaldırdı ve yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Anestezinin tüm bileşenlerini (hipnoz, amnezi ve cerrahi hareketsizlik) sağladı ve bir opioid ile birleştirildiğinde total intravenöz anestezi (TİVA) olarak tanımlandı (25).

III.B. TİVA

TİVA, anestezi indüksiyonu ve idamesi için intravenöz ajanların kullanılmasını tanımlar. Anestetik ajanın etkisi genellikle bir opioid ile artırılır. TİVA, infüzyon hızı manuel olarak kontrol edilen pompaları kullanarak uygulanır. Malign hipertermi riski olan hastalarda genel anestezi yönetimi için hayati önem taşımaktadır. Bunun dışında uzun QT sendromu ($QTc \geq 500$ ms), şiddetli postoperatif bulantı kusma öyküsü, zor entübasyon ve ekstübasyon beklenen hastalar, nörofizyoloji izlemi gerektiren cerrahiler, Myastenia Gravis gibi nöromusküler bozukluğu olan non-depolarizan nöromusküler bloker ajan kullanımından kaçınılması gereken hastalarda avantaj sağlar. Ayrıca son derece hızlı, sorunsuz ve net bir derlenme sağlar. Özellikle kısa ila orta süreli vakalar ve gününbirlik ameliyatlar için kullanıldığında, erken taburculuk açısından belirgin derecede faydalıdır.

Propofol, şu anda anestezi indüksiyonu ve idamesi için uygun olan tek intravenöz hipnotik ajandır. Son yıllarda, daha kısa etkili opioid analjezikler olan alfentanil ve remifentanil keşfedilmiştir. Hızlı bir etki başlangıcı ve etki

sonlanımı olan bu ilaçlar infüzyon ile kullanım için uygundur. Ek olarak, teknolojik gelişmeler ve farmakokinetik prensipleri anlamamızdaki ilerlemeler sayesinde TİVA tekniği geliştirilmiştir.

Son on yılda, anestezi ilaçlarının farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini anlamamız sayesinde, bu ilaçların akılcı uygulaması için gerekli veriler elde edilmiştir. Belirli bir ilaç dozunu uygularken temel hedef, belirli bir klinik etkidir. Bunun için, ilacın etki bölgesinde spesifik bir terapötik konsantrasyonda olması gerekir. Doz-yanıt ilişkisi üç kısma ayrılabilir: uygulanan doz ile plazma konsantrasyonu arasındaki ilişki (farmakokinetik faz), etki yeri konsantrasyonu ile klinik etki arasındaki ilişki (farmakodinamik faz) ve farmakokinetik ile farmakodinamik faz arasındaki bağlantıdır (25).

III.C. HKİ

HKİ, bir vücut bölmesinde veya ilgili dokuda belirlenen ilaç konsantrasyonu elde etmenin amaçlandığı bir infüzyondur. HKİ sistemi ile, istenen bir konsantrasyon ayarlayabilir ve ayarlanan hedef konsantrasyona gözlenen tepkilere göre hedef konsantrasyon değiştirilebilir. HKİ cihazlarındaki mikroişlemci, gerekli infüzyon oranlarını hesaplamak için farmakokinetik model kullanan bir infüzyon algoritması ile programlanmıştır. Bu, bir grup hasta veya gönüllüden alınan kan örneklerinde ölçülen plazma düzeylerinin istatistiksel hesabı ve yazılımıyla gerçekleştirilir.

HKİ sistemleri, zaman içinde ilaç birikimini otomatik olarak hesaba katar ve kullanıcının infüzyon hızını manuel olarak ayarlamasına gerek kalmadan plazma ve etki bölgesi konsantrasyonlarının daha hassas kontrolünü sağlar. İlaç konsantrasyonunda hızlı bir artışa ihtiyaç duyulduğunda, bolus uygulanması en iyi yoldur, ancak uygun bolus miktarında ve plazmada veya etki alanı konsantrasyonunda istenen değişikliği değerlendirmek zordur. Benzer şekilde, konsantrasyonu olabildiğince hızlı bir şekilde azaltmak için infüzyonu geçici olarak kapatmak en iyisidir, ancak yoğun ameliyathane ortamında anesteziyoloğun infüzyonu yeniden başlatmayı unutabileceği riski mevcuttur. HKİ sistemleri ile bu değişiklikler otomatik olarak yapılır ve plazma konsantrasyonunun hassas ve hızlı kontrolünü sağlar (25).

III.D. Farmakokinetik

Farmakokinetik, vücudun ilacı nasıl etkilediğini ifade eder. Farmakokinetik modeller, bir bolus dozundan veya infüzyonundan sonra bir ilacın plazma konsantrasyonu tahmin etmek için kullanılabilen matematiksel modellerdir. Bu sisteme, bir veya daha fazla sanal hacim içermesi anlamında "kompartman modeli" denir. Basit tek bölmeli model için, uygulanan ilacın bu bölmeye eşit olarak dağıldığı ve daha sonra, genellikle metabolizma yoluyla, belirli bir katsayı oranında bu bölmeden temizlendiği kabul edilir. Farmakokinetik metabolizma, proteinlere bağlanma, dokuya dağılım ve etki alanına ulaşma gibi süreçleri içerir.

Birçok hipnotik ve opioid analjezik zaman-konsantrasyon ilişkisine sahiptir. Bu nedenle bolus doz kinetiği tek kompartmanlı modelle açıklanırken, tekrarlanan uygulamalar veya infüzyon farmakokinetiği, ikili ve üçlü kompartman modelleriyle açıklanmaktadır.

İlacın enjekte edildiği bölmeye santral kompartman (V_1 veya V_c) denir. Bu aynı zamanda ilk dağılım hacmi olarak adlandırılır. İkinci bölme, V_2 , damar açısından zengin veya hızlı dağılım volümü olan kompartman olarak adlandırılır. Üçüncü bölme, V_3 ise damar açısından fakir veya yavaş dağılım volümü olarak adlandırılır. V_1 , V_2 ve V_3 'ün toplamı, "kararlı durumda dağılım hacmini", V_d verir. Ancak A. Absalom, kan veya plazma hacmini içerdiği düşünülen V_1 santral bölmenin daha büyük olabileceğine dikkat çeker (25). İki veya üç bölmeli bir modelin hacimlerinin, plazma konsantrasyonlarını tahmin etmek için kullanılabilecek teorik hacimler olduğunu, gerçek anatomik veya fizyolojik ilişkilerinin olmadığını hatırlamak önemlidir.

Santral kompartmana verilen bir ilaç, bu kompartmanla diğer iki kompartman arasında girer ve çıkar. İlaç bolus enjeksiyon yapıldıktan sonra, hızlı dağılım fazı, yavaş dağılım fazı ve eliminasyon fazı olmak üzere üç fazda düşüş gösteren bir eğri çizer. Kararlı durumu sürdürmek için belirli zaman diliminde verilen idame ilaç infüzyonu, kompartmanlardan temizlenen (klirens) ilacı karşılar. İstenen etki bölgesi konsantrasyonunu korumak, temizlenen ilacı yerine koymakla mümkündür (25).

III.E. Farmakodinami

Farmakodinami ilacın vücuda ne yaptığını ifade eder. Bir ilacın kan veya plazma konsantrasyonu ile klinik etki arasındaki ilişkiyi tanımlar. Hedef kontrollü infüzyon yönteminde etki bölgesi konsantrasyonu “*effect site (Ce)*” olarak temsil edilmektedir. Anestezik ilaçlar için etki bölgesi beyindir. Bu etki bölgesindeki ilaç konsantrasyonu ölçülemez fakat anestezik ilacın etkisi ölçülebilir. Bispektral İndeks (BİS) bu amaçla kullanılır (25).

IV. Propofol

Propofolün kimyasal yapısı “2-6-diizopropilfenol” dür. Alkilfenol grubunun yan bağ uzunluğu; ajanın etkisini, indüksiyon ve derlenme karakteristiklerini oluşturmaktadır. Propofol suda erimez; ancak %1’lik aköz solüsyonu, %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.25 yumurta lesitini içeren sudaki yağ emülsiyonu şekli ile intravenöz uygulama için uygundur. Bu formülasyonla enjeksiyon sırasında lidokain enjeksiyonunu gerektiren ağrıya neden olmaktadır. Propofol koruyucu madde içermediği için uygulama sırasında steriliteye önem verilmelidir (26).

Propofol, iv bolus enjeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır. Tek doz uygulanmasından sonra uyanma, kısa başlangıç dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak hızlıdır. Yarılanma ömrü 30-60 dk’dır. Propofolün anestezik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dk içinde oryante olur (26,27).

Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Propofol karaciğerde konjugasyonla glukuronit ve sülfatlara metabolize olur.

Metabolitleri suda çözünebilir ve idrar yoluyla atılır. Çok az kısmı ise değişmeden idrarla ve feçesle atılır (%1-2). Propofolün metabolitleri aktif değildir.

Titre edilmesi kolay ve yüksek kaliteli derlenme sağladığı için propofol, anestezinin idamesi için en uygun intravenöz ajandır. Propofol için HKİ sistemleri, anesteziyologların sabit propofol konsantrasyonlarını hedeflemesine ve uygun olmayan anestezik derinliği belirtilerine hızlı ve doğru bir şekilde yanıt vermesine olanak tanır (28).

Günümüzde propofol için yaygın olarak kullanılan iki model *Marsh* (8) ve *Schnider* (9,10) tarafından tanımlanmıştır. Bu iki model arasındaki en büyük fark V1 hacmidir. 80 kg bir birey için V1 hacmi *Marsh* modelinde 19.4 litre, *Schnider* modelinde ise 4.27 litredir. Bu nedenle mg/kg olarak uygulanan bir bolus, hesaplanan tepe plazma konsantrasyonlarında dört kat farklılığa neden olur. *Marsh* modeli yaşı yok sayar ve hastanın ağırlığına göre doğrusal olarak ölçeklendirir. Kritik hastalar için, infüzyonu daha düşük bir hedef plazma konsantrasyonu (Cp)'nda başlatmak ve istenen klinik etki elde edilene kadar hedefi kademeli olarak artırmak önerilir (32).

Schnider modeli ise birçok farmakokinetik ve farmakodinamik modelin birleştirilmesiyle oluşturulmuş olup hastanın yaş, yağsız vücut ağırlığı ve boya göre infüzyonu verir. Cinsiyete özgü yağsız vücut kütlesi (LBM) hesaplanır ve eliminasyon hızı sabiti K_{10} 'u ayarlamak için kullanılır. V1 için küçük bir sabit hacim kullanıldığından, belirli bir Cp'ye ulaşmak için *Marsh* modeline kıyasla daha düşük dozlarda propofol gerekir. Bu durum yetersiz bir klinik etki ile sonuçlanır. Bu yüzden Ce modunda kullanılması önerilebilir (32,33).

Pediyatrik popülasyonda kullanılmak üzere Paedfusor ve Kataria modelleri geliştirilmiştir.

Yakın zamanda çocuk, yaşlı ve obez hastalarda propofol konsantrasyonlarını tahmin etmede daha iyi performans gösteren Eleveld modeli tanımlanmıştır (34).

V. Remifentanil

Remifentanil; piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti bir sentetik opioid olup analjezi sağlamak amacıyla kullanımı, 1996'da *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından onaylanmıştır. Kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize olan ester bağları içermesi ona diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır.

Remifentanil, hidroklorür olarak 1, 2 ve 5 mg'lık beyaz liyofilize toz şeklinde preparatları bulunmaktadır. İlacın sulandırılmasıyla oluşan solüsyonun pH'sı 3,0 ve pKa: 7.07'dir. Düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Analjezik etkisi 1 dk içinde başlayıp, 3-10 dakika içinde sonlanmaktadır.

Ticari preparatlar glisin içerir. Glisin santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olması nedeniyle remifentanilin spinal ve epidural kullanımı önerilmez (35).

Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalarda remifentanilin farmakokinetik özellikleri değişmez (36).

Renal yetersizliği olan hastalarda uzun süre remifentanil infüzyonu major metabolitinin birikimine neden olur, ancak potensi remifentanile göre çok düşük olan bu metabolitin önemli klinik etkileri yoktur (37). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır (38).

Remifentanil kullanımı ile solunum depresyonu, apne, hipotansiyon, bradikardi, kas rijiditesi, ajitasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, titreme ve kaşıntı gibi yan etkiler gözlenebilmektedir.

Remifentanil için geliştirilen *Minto* modeli, çok çeşitli hasta özelliklerine uygulanabilmesi nedeniyle popülerdir. Farmakokinetik parametrelerin hesaplanması için yaş kullanılır. Cinsiyete özgü bir *Lean Body Mass* (LBM) indeks hesaplar ve bazı parametreleri hassas ayar yapmak için kullanılır (32).

Çoğu hasta için 4-6 ng/ml arasında bir hedef konsantrasyon derin analjezi sağlayacak, endotrakeal tüp kaynaklı öksürüğü önleyecek ve ağrılı uyarılara hareket yanıtlarını önleyecektir (25).

Bouillon ve ark.ları, propofolün remifentanil ile birlikte uygulanmasının, merkezi kompartman hacminde ve dağılım klerensinde %41 azalmaya ve remifentanilin eliminasyon klerensinde %15 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (39).

VI. Ağrı ve Nosisepsiyon Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı, gerçek ya da olası bir doku hasarıyla ilişkili, hoş olmayan duyusal ve duygusal deneyim olarak nitelendirmektedir (1). Ağrı doğası gereği öznel, bir uyarı olmadan kendiliğinden var olmaz ve anestezi uygulanmış hastalarda ölçülemez (2).

“Nosisepsiyon”, Charles Sherrington tarafından yaygın kullanıma sunulan bir kelimedir (40). Nosisepsiyon, ağrının aksine öznel bir duygu değildir ve ölçülebilir (2). Bilinci açık veya kapalı bireylerde, zararlı uyarılara karşı meydana gelen davranışsal, otonomik ve hormonal cevapları kodlama ve işleme sürecidir (1).

VII. Ağrı Sınıflandırması

Ağrı genel olarak üç sınıfa ayrılabilir (41).

1- Nosiseptif ağrı, potansiyel olarak dokuya hasar veren zararlı uyarıların saptanmasıyla ilişkili duyumu temsil eder ve koruyucudur. Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi girişim kaynaklı doku hasarı ve kas spazmının birlikte oluşturduğu nosiseptif bir ağrıdır.

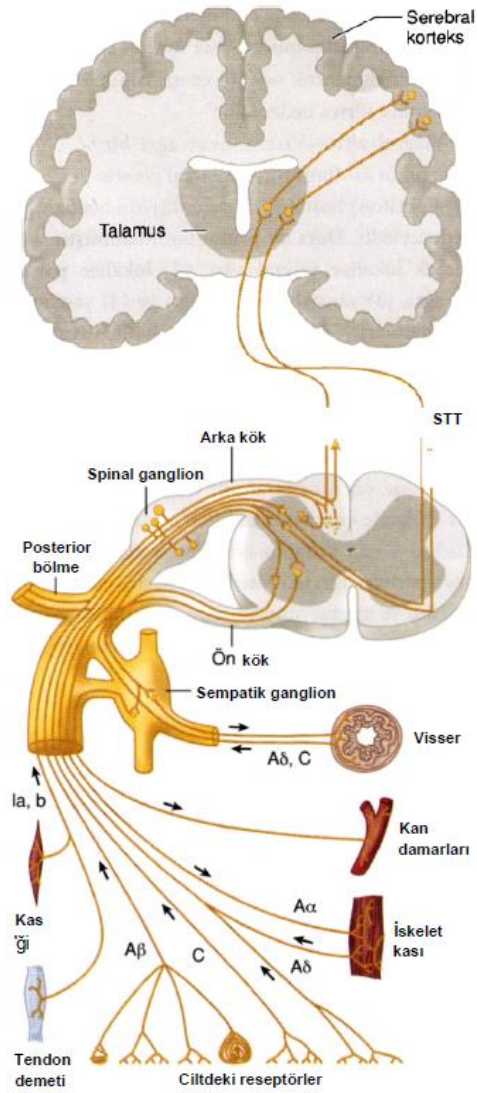
2- İnflamatuar ağrı, doku hasarı ve bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ile ilişkilidir ve iyileşme gerçekleşene kadar ağrıya aşırı duyarlılık meydana gelir.

3- Patolojik ağrı, sinir sisteminin hasar görmesinden (nöropatik) veya anormal fonksiyonundan (disfonksiyonel) kaynaklanan bir hastalık durumudur.

VIII. Ağrının Anatomisi ve Fizyolojisi

Ağrı yolları, doku yaralanmasını veya organizmanın hayatta kalmasını tehdit eden, zararlı uyarılara karşı koruyucu bir yanıtı saptamak, bütünleştirmek ve koordine etmek için gelişen karmaşık, dinamik, duyuşsal, bilişsel ve davranışsal bir sistemler bütünüdür. Ağrı zihinde hem kısa süreli, hem de uzun süreli bellekte depolanır ve gelecekteki tehditler için erken uyarı kaçınma sistemi olarak hizmet eder. Şiddetli olduğunda, zihinsel acı fiziksel bir şikayet veya semptomla yansıtılabilir (42).

Nosiseptif yolak üç-nöronlu dual (anterolateral ve dorsal kolon medial lemnikus yolağı) asendan afferent sistem ve korteks, talamus ve beyin sapından gelen desandan modülasyon sisteminden oluşur (43). Şekil 1'de görüldüğü gibi nosiseptörler cilt, kas, kemik ve bağ dokusunda yerleşen serbest sinir uçlarıdır, hücre gövdeleri ise dorsal kök gangliyonunda yerleşmiştir (44).



Şekil 1: Ağrı Yolakları (44)

Primer afferent nöronlar, her spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Her nöronun bifurkasyon yapan tek bir aksonu vardır, bir ucunu innerve ettiği periferik dokulara diğerini ise spinal kordun dorsal boynuzuna gönderir. Dorsal boynuzda, primer afferent nöron ikinci-sıra nöronu ile sinaps yapar, bu nöronun aksonları ise orta hattı geçip karşı taraftaki spinotalamik traktusdan yukarı çıkarak talamusa ulaşır. İkinci-sıra nöronlar ise üçüncü-sıra nöronları ile talamik nükleusta sinaps yapar, bunlar ise internal kapsülden ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin post-santral girusuna ulaşan projeksiyonlar gönderir.

Ağrının işlenmesi 4 evrede gerçekleşir.

1-Transdüksiyon: Noksius termal, kimyasal veya mekanik uyarının aksiyon potansiyeline dönüşme olayıdır.

2-Transmisyon: Hücre gövdeleri sırasıyla dorsal kök gangliyonu, dorsal boynuz ve talamusta yer alan birinci, ikinci ve üçüncü sıra nöronlar aracılığı ile aksiyon potansiyelinin sinir sistemi boyunca iletilmesi ile oluşur.

3-Modulasyon: Ağrı yolağı boyunca afferent nöral transmisyonun değiştirilmesini içerir. Spinal kordun dorsal boynuzu modülasyonun en fazla gerçekleştiği yerdir. Ağrı sinyallerinin baskılanmasını ve artırılmasını içerir.

4-Persepsiyon:Ağrının algılanmasıdır. Ağrılı uyarının somatosensoriyel ve limbik kortekslere entegre edilmesinden kaynaklanan son ortak yolaktır.

Nosiseptörler aktivasyon için yüksek eşikli olmaları ile karakterizedir ve uyarının şiddetini deşarj hızlarını dereceli bir şekilde arttırarak belirtirler. Noksius uyarılar çoğunlukla iki komponente ayrılabilir:

1-A δ lifleriyle iletilen hızlı, keskin, iyi lokalize duyu (ilk ağrı)

2- C lifleriyle iletilen daha künt, daha yavaş başlayan, iyi lokalize edilemeyen duyu (ikinci ağrı).

XI. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması

Ağrı değerlendirmesinin bir kısmı, hastanın ağrısının akut mu yoksa kronik mi olduğunu tanımlamaktır. Şiddetli ağrı üç aydan uzun sürerse, genellikle kronik olarak kabul edilir. Ağrının akut mu yoksa kronik mi olduğunu

belirlemek önemli bir ayrımdır, çünkü ağrı akuttan kronike geçerken, ağrı merkezileşir veya periferik olmaktan çok merkezi sinir sisteminin bir işlevi olur. Ağrı, hiperaljezi ile uyumsuz hale gelir ve allodini daha yaygın hale gelir (45).

IX.A. Akut Ağrı

Akut ağrı hasarlanma, bir hastalık süreci veya kas ya da organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan noxious uyarı olarak tanımlanır. Genellikle noxious'tur. Genel olarak 1 ay içinde düzelir. Ancak cerrahiden sonra ortaya çıkabilen iyi tedavi edilmemiş akut ağrı hem periferik hem santral sinir sisteminde patofizyolojik olaylara neden olabilir ve bunlarında kronikleşme potansiyeli bulunmaktadır.

IX.B. Kronik Ağrı

Kronik ağrılar üç ayı geçen ağrılardır ve noxious fizyolojisinin akut varlığından yoksun bir durumdur. Akut ağrının kronik ağrıya dönüşümü karışık ve çok faktörlüdür. Zararlı uyaranlara verilen uzamış inflamatuvar ve nöropatik cevap, tekrarlı noxious'a neden olarak periferik ve santral sinir sistemindeki çeşitli ağrı yollarında biyokimyasal ve yapısal kaskatları değiştirerek duyarlılaşmasına neden olur (46).

X. Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflaması

X.A. Noxious Ağrı

Noxious ağrı, travma veya inflamatuvar süreçlerden kaynaklanan doku hasarına karşı normal bir fizyolojik yanıtı tanımlar. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP), noxious ağrıyı "nöral olmayan dokuya gerçek veya tehdit edilen hasardan kaynaklanan ve noxiousörlerin aktivasyonuna neden olan ağrı" olarak tanımlar (47).

Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi girişim kaynaklı doku hasarı ve kas spazmının birlikte oluşturduğu nosiseptif bir ağrıdır (1).

X.B. Nöropatik Ağrı

Somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon ya da hastalığın varlığında ortaya çıkan ağrıdır. Nöropatik ağrı genellikle yanma, karıncalanma, keskin veya bıçaklama şeklindedir. İnsanlar devamlı ağrı duyabilir veya ağrı aralıklı olarak oluşabilir.

XI. Kaynaklanan Bölgeye Göre Ağrı

XI.A Somatik Ağrı

Kemik, eklemler veya kas gibi somatik yapıların hasarlanmasına bağlı oluşur. Genellikle hastalar tarafından iyi lokalize edilir. Keskin, sıcak ve batıcı tarzda ağrılardır.

XI.B. Visseral Ağrı

Lokal hassasiyet ya da yansıyan ağrı bölgesiyle ilişkili, donuk, kramp veya kolik tarzda ve genellikle iyi lokalize edilemeyen bir ağrı tipidir. Bulantı, terleme ve kardiyovasküler değişiklikler eşlik edebilir.

XII. İntraoperatif Nosisepsiyon Ölçüm Yöntemleri

Ağrı kelimesi, bilinçli bir tepkiyi tanımlar ve bu nedenle genel anestezi altında cerrahi geçiren hastaların durumunu tam olarak tanımlamayabilir.

Fakat genel anestezi altında hastalar zararlı uyarılara tepki verirler ve bu tepki analjezi sağlanmasıyla azalmaktadır. Bilinçsizlik hali boyunca cerrahi ve diğer zararlı uyarılara sempatik cevap olarak adlandırılan nosisepsiyon, Kyoto Protokolü tarafından zararlı uyarı süresince oluşan fizyolojik nöral süreç ve kodlama olarak nitelendirilmiştir (11). Hemodinamik parametreler nosisepsiyon / antinosisepsiyon ile ilgili bazı fikirler vermesine rağmen bu dengeyi tam olarak yansıttığı söylenemez. Çünkü hemodinamik verilerdeki değişiklikler aynı zamanda hastanın sıvı durumu, yaşı, anestezinin derinliği ve tipi gibi çeşitli faktörlerle de ilişkili olabilir.

Son yıllarda birçok faktör anestezi kalitesini iyileştirmiştir, bunlardan biri de henüz rutin klinik bakımın parçası olmayan nosisepsiyon monitörizasyonudur (13).

Nosisepsiyon monitörü kalp hızı ve sistolik arter basıncı gibi geleneksel klinik belirtilerinden bağımsız olmalıdır. Ek olarak, şu anda mevcut olan tüm anestezi ajanlarına uygulanabilir olmalı ve nosiseptif stimülasyon seviyesindeki değişikliklere uygun şekilde yanıt vermelidir (48).

Nosisepsiyon monitörlerinin birincil amacı, opioid uygulamasını hastanın bireysel ihtiyaçlarına ve cerrahi uyaranlara göre hassas bir şekilde uyarlamaktır. Standart uygulamada, opioidler genellikle ameliyat sırasında premedikasyon olarak veya sabit bir algoritmaya göre uygulanır, ancak bu yaklaşım intraoperatif opioidlerin aşırı uygulamasına neden olabilir (12).

Anesteziyologlar analjezi tedavilerini, nosiseptif stimulusa karşı oluşan fizyolojik strese bağlı oluşan semptomlarına göre monitörize ederler. Mevcut klinik uygulamada kan basıncı, kalp atım hızı ve nosisepsiyona spesifik ve sensitif olmayan diğer indirekt parametrelere göre değerlendirilir. Yetersiz analjezi sırasında oluşan bu indirekt göstergeler, terleme, gözbebeği çapında artış, solunum sıklığında artış, gözyaşı veya hasta hareketi gibi otonomik reaksiyonlarla algılanır. Bu tepkilerin bazıları, birlikte kullanılan ilaçlar veya anesteziyle ilgili ilaçlar (örn., beta blokerler ve nöromusküler blokerler)

tarafından farmakolojik olarak baskılanır ve bu nedenle anestezi sırasında yardımcı olmaz (49). Bununla birlikte, opioid doz aşımı, uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı ve aspirasyon riski taşır ve belirsiz uzun vadeli etkilerle bağışıklık fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (50,51). Bu nedenle bireysel olarak uyarlanmış analjezik dozajı arzu edilir. Veriler, bir ameliyat sırasında deneyimlenen nosiseptif uyaranların, ameliyat sonrası kalıcı ağrıya yol açabilen periferik ve merkezi sensitizasyon fenomeninden sorumlu olduğunu göstermektedir (52-54). Ayrıca intraoperatif olarak aşırı dozda verilen opioidin (çoğunlukla remifentanil) postoperatif hiperaljeziye ve cerrahi sonrası kalıcı ağrıya yol açabileceği de gösterilmiştir(55-58). Anestezi ve analjeziklerin bireysel titrasyonunun, daha az istenmeyen intraoperatif olaylar, daha kısa iyileşme süreleri ve anestezi sonrası uzun vadeli daha iyi sonuçlarla hasta bakımını iyileştireceğine dair kanıtlar birikmektedir (49).

Nosisepsiyon ve bununla ilişkili morbidite anlaşılmasına rağmen, nosisepsiyon tespiti için doğru bir izleme cihazının geliştirilmesi zordur. Son yirmi yılda, çoğunlukla sempatik otonomik sinir sistemi aktivasyon seviyesini değerlendiren yeni parametreler üzerinde çalışılmıştır; cilt iletkenliği (SC), elektroensefalografi, elektromiyografi, fotopletizmografik nabız dalgası genliği (PPGA) ve kalp hızı değişkenliği (HRV) değerlendirilmiştir (3).

Lomber diskektomi ve laminektomi cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada Analjezi Nosisepsiyon İndeksi (ANİ) ile standart hemodinamik verilere göre opioid uygulaması karşılaştırılmıştır. ANİ ile nosisepsiyon izleminin fentanil kullanımını ve anestezi sonrası bakım ünitesinde ağrı skorlarını azalttığı saptanmıştır (59). Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda pupillometri rehberliğinde remifentanil uygulamasının intraoperatif remifentanil tüketimini ve postoperatif morfin gereksinimlerini azalttığı gösterilmiştir (60). Ek olarak, bazı araştırmalar nosisepsiyon rehberliğinde hastalarda opioid tüketiminin azaldığını gösterse de, bu monitörlerin kullanımı opioidlerin veya diğer analjeziklerin tüketiminin artmasına da neden olabilir (61).

Son yıllarda umut verici yeni teknolojiler ortaya çıkmasına rağmen,

intraoperatif nosisepsiyon monitörizasyonu bir zorluk olmaya devam etmektedir ve klinik araştırmalar dışında rutin olarak gerçekleştirilmemektedir. şu anda bu indekslerin klinik uygulamayı ve hasta bakımını iyileştirebileceğini ikna edici bir şekilde belirtmek için çok az veri bulunmaktadır (62).

Nosisepsiyon monitörizasyonu için iki temel yaklaşım vardır. Birincisi elektroensefalogram yoluyla beyin sinyalleri analizini temel alırken, ikincisi nosiseptif uyarana karşı otonom sinir sistemi cevabındaki değişikleri temel alır. Ayrıca nosiseptif uyarıya tepki olarak kas geri çekilmesini ölçen nosiseptif fleksiyon refleksi gibi alternatif sistemler de geliştirilmiştir (63).

I. Elektroensefalogram monitörizasyonu

- Kompozit variabilite indeks
- Spektral Entropi
- qNOX indeks

II. Nosiseptif uyarana yanıt olarak otonom sinir sistemi değişikliklerinin izlenmesi

- Pletismografi
- Stres dedektörü
- Pupillometri
- Cardean İndeks
- Analjezi nosisepsiyon indeksi (ANI)

III. Diğer monitörler

- RIII refleksi

XII.A. Elektroensefalogram Monitörizasyonu

XII.A.a. Kompozit Variabilite İndeks (CVI)

Bispektral indeks veya BİS® (Covidien, Boulder, CO, ABD), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından hipnoz derinliğini ölçmek için onaylanan ilk sistemdir. Nosiseptif stimölasyon sırasında frontal elektromiyografinin (FEMG) arttığı ve bunun, yetersiz analjeziyi saptamak için kullanılabileceği gözlemine

dayanmaktadır (64). 3 dakikalık zaman periyodu içerisinde BİS ve varyasyonunun yanı sıra EMG varyasyonunun analizlerine dayanan CVI geliştirilmiştir. BİS, anestezinin hipnotik bileşeni ile iyi bir korelasyona sahiptir, ancak özellikle farklı hipnotik ve analjezik ilaç kombinasyonları kullanıldığında, cerrahi stimülasyona yanıt olarak hareketi tahmin etme güvenilirliği düşüktür (65). Bununla birlikte, BİS'in çeşitli sınırlamaları vardır. BİS değeri kas gevşetici uygulanması, kullanılan anestezi ajanının türü gibi bazı faktörlere de bağlıdır. Sonuçları doğrulamak için daha fazla kanıt gerekir (66).

XII.A.b. Spektral Entropi

Spektral entropi (GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya) alnın hem EEG hem de EMG sinyallerinden elde edilen bir değişkendir. Durum entropisi (SE) ve yanıt entropisi (RE) olmak üzere iki farklı değer hesaplar (9). RE ve RE - SE farkı, analjezi derinliğinin dolaylı ölçümleri olarak önerilmiştir (46).

XII.A.c. QNOX

QNox (CONOX Monitor, Quantium Medical SL, Mataro, İspanya), EEG verilerinin analizine dayanan alternatif bir nosisepsiyon izleme yöntemi olarak tanıtıldı (67). qNOX endeksi, frontal EEG sinyallerinden elde edilir ve gelişmiş bir dijital işleme algoritması (Adaptive Neuro-Fuzzy Interference System - ANFIS) kullanılarak analiz edilir (68).

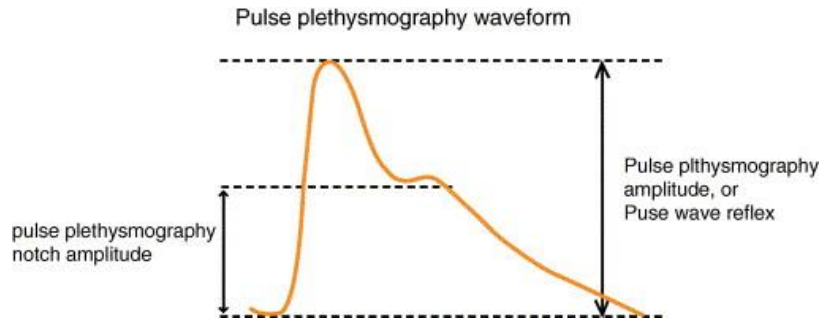
XII.B. Nosiseptif Uyarana Yanıt Olarak Otonom Sinir Sistemi Değişikliklerinin İzlenmesi

XII.B.a. Pletismografi

Nosisepsiyon Level İndeksi (NOL) ve Cerrahi Pletismografi İndeksi (SPI) gibi çeşitli pletismografi temelli ölçüm yöntemleri vardır. Nabız dalgası genliğini ölçmek için pletismografi kullanır (şekil 2), böylece bir cerrahi uyarana sempatik bir yanıt varlığında dalga daralır ve kısalır. Cihazın algoritması değişiklikleri hesaplar ve cerrahi uyarıya nosiseptif yanıt olasılığını gösteren

değerler elde eder. Hipovolemi ve postüral değişiklikler pletismografik dalgayı değiştirebilir. Bilinçli hastalarda sonuçlar yetersiz olmuştur (63,69).

Bunlar non-invaziv, uygulaması kolay sistemlerdir; ancak, hipotermi gibi bazı dış koşullardan etkilenebilirler. Ancak atriyal fibrilasyon gibi aritmileri durumlarında kalp pilleri olan hastalarda kullanımı azdır ve inotropik ve kronotropik ilaçlar, atropin, beta blokerler ve vazoaaktif ilaçlardan etkilenebilirler.



Şekil 2: Plestismografi dalga formu (69)

XII.B.b. NOL

Bir çok çalışmada Nosisepsiyon Düzeyi (NOL) monitörü (Medasense Biometrics Ltd, Ramat Gan, İsrail), anestezi ve ameliyat sırasında hafif ila yoğun zararlı uyarıyı güvenilir bir şekilde tespit edip ölçebildiğini göstermiştir. Zararlı ve zararlı olmayan uyanları ayırt etme yeteneğinde kan basıncı , kalp atım hızı gibi hemodinamik indekslerden ve bispektral indeksten (BİS) daha iyi performans gösterdiğini gösterilmiştir (10,11,70). İntraoperatif olarak kullanıldığında, NOL monitörünün ağırlı uyanları yansıttığı gösterilmiştir. Standart bakıma kıyasla remifentanil tüketiminin azalmasının yanı sıra hemodinamik stabilitenin arttığını bulunmuştur (3,10,13,70,71).

Piyasada bulunan birçok ölçüm, tek parametre puanlarına dayalı olsa da, NOL indeksi dört parametreye dayalıdır (11). Monitör, gelişmiş istatistiksel ve makine öğrenimi teknolojilerine dayalı bir algoritma kullanır; çoklu otonomik sinyalleri tek bir indekste birleştirir (8). İndeks 0-100 nosisepsiyon skoru sunar. İndeks 0 : “nosisepsiyon yokluğu”, 100: “aşırı nosisepsiyon” anlamına gelir.

Ameliyat sırasında öngörülen aralık 10-25 arasındadır (72).

Tüm veriler, tek bir yapışkan parmak elektrotu ile elde edilir (73).

PMD200™ bu monitörün en son sürümüdür ve daha verimli sensörlere sahiptir. Analogdan dijitale çeviren entegre bir dönüştürücüye sahip olmasıyla dikkat çeker (3).

2013 yılında, Ben-İsrail ve ark. multiparametrik Nosisepsiyon Düzeyi indeksi (NOL) üzerine ilk çalışmayı yayınladılar. Remifentanil altında nosiseptif yanıtın değerlendirilmesinde tek başına herhangi bir parametreye kıyasla NOL indeksinin sensitivite ve spesifitesinin daha iyi olduğunu gösterdiler (8).

NOL indeksinin artan ağırlı uyaranlara aşamalı olarak yanıt verdiğini ve genel anestezi altındaki hastalarda farklı nosisepsiyon seviyeleri arasında doğru bir şekilde ayırım yaptığını gösterilmiştir (11). İntraoperatif ağırlı uyarıyı tespit etmede NOL İndeks, kalp hızı ve ortalama arter basıncından daha etkili bulunmuştur (10). İntraoperatif torasik epidural analjezinin etkinliğini değerlendirmede yararlı olduğu tespit edilmiştir (71).

Mevcut farklı monitörler arasında, NOL indeksinin nosisepsiyon ve antinosisepsiyon tedaviye hasta yanıtını etkin bir şekilde izlediği kanıtlanmıştır (13,71,74,75).

Ağırlı uyaranlara verilen NOL indeks yanıtının, ameliyat sırasında verilen remifentanil miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (3). NOL indeksinin intraoperatif opioid tüketimi üzerindeki etkisini değerlendiren iki çalışma, sufentanil tüketiminde %32'lik bir azalma ve remifentanil'de %30'luk bir azalma olduğunu göstermiştir (13,74). Diğer yandan laparoskopik jinekolojik cerrahide yapılan bir çalışmada NOL kılavuzluğunda analjezi, intraoperatif fentanilin toplam miktarında anlamlı bir azalma göstermedi (17).

Postoperatif hastaların birçoğunda, iyileşme sırasında nispeten yüksek ağrı skorları vardır ve bu, hasta refahının azalmasına neden olmanın yanı sıra, önlenebilir bir morbidite kaynağıdır (76,77). Ek olarak, postoperatif hastalarda yüksek ağrı skorları, daha uzun süreli opioid tüketimi ile ilgili sonuçlar doğurabilir. Yüksek düzeyde ağrıyla mücadele etmek için klinisyenler daha yüksek dozlarda daha fazla opioid uygularlar ve bu durum hastanede kalış

süresinin uzamasına neden olur (78,79). Ayrıca yüksek doz opioid solunum depresyonuna neden olur ve dünya çapında mevcut opioid bağımlılığı nedenlerinden biridir. Ameliyat sonrası yüksek ağrı skorları, kalıcı ağrı gelişimi ile ilişkili ana faktörlerden biridir (80). Bu nedenle, tüm nedenler göz önüne alındığında, ameliyattan sonra yüksek ağrı düzeylerini önlemek önemlidir. Anestezi sırasında hem yetersiz dozda hem de aşırı dozda opioid kullanımı yüksek postoperatif ağrı skorları ile ilişkili olduğundan, NOL indeksi ile ölçülen ameliyat sırasında hastanın bireysel nosiseptif durumuna dayalı opioid dozunun ameliyat sonrası ağrıyı iyileştirip iyileştirmediğini incelenen bir çalışmada ,NOL indeksi kılavuzluğunda opioid dozunun postoperatif ağrı skorlarında 1,6 puanlık bir azalma ile bulmuşlardır. Ek olarak, bu hastalarda ameliyat sırasında ve sonrasında stres hormonu konsantrasyonlarını ortalama %50 daha düşük tespit etmişlerdir (15).

β 1-adrenerjik antagonist kullanan hastalarda, NOL monitörizasyonunun kullanımı bir sınırlama oluşturabilir. β 1-adrenerjik antagonistler, kalp hızı üzerinde, ağırlı uyaran sonrasında kalp hızı değişkenliğini engelleyen depresif bir etki oluşturur. Bu yüzden bu hasta popülasyonunda NOL indeksinin geçerliliği henüz belirlenmemiştir. Fakat yapılan bir çalışmada NOL indeksinin, kronik betabloker tedavisi gören hasta popülasyonunda nosisepsiyonun değerlendirilmesi için güvenilir bir monitör olduğu sonucuna ulaşılmıştır (81).

Genel anestezi altındaki hastalarda, birçok çalışma, NOL indeksinin farklı yoğunluktaki zararlı uyarıları ayırt edebildiğini göstermiştir. Uyanık hasta popülasyonunda çalışmalar kısıtlıdır. Kronik ağrı hastalarında ağrı değerlendirmesi zorlu ve karmaşık bir işittir. Genellikle 11 noktalı sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) veya vizüel analog skalası kullanılır. Santella ve ark. kompleks bölgesel ağrı sendromu nedeniyle kronik ağrısı olan 20 hasta üzerinde yaptıkları pilot çalışmada, hastalarda ağırlı bir uyarıdan sonra NOL indeksinin önemli ölçüde değiştiğini ve mevcut altın standart yöntem olan NRS'ninki ile aynı olduğunu göstermiştir (82).

Değerlendirdiği dört parametre:

1. Fotoplethismografi (Photoplethysmography- PPG):

Işık kaynağından çıkan dağınık ışığın bir kısmı doku tarafından absorbe

edilir, deriden çıkan ışık ise detektör tarafından saptanır. Yoğunluğu tespit edilen ışık bir pletismogram olarak sunulur. Kan, diğer dokulardan daha yüksek bir emilim katsayısına sahiptir. PPG, doku kan içeriğindeki değişiklikleri kolayca algılayan optik bir yöntemdir. Kalp atım hızı ve kan basıncındaki değişiklikleri algılayabilir (83).

2.Galvanik deri yanıtı (Galvanic Skin Response- GSR):

GSR, ter bezinin otonomik sinir yanıtını yakalayan basit, kullanışlı, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Sempatik sinir sistemi yanıtına bağlı cilt yüzeyinde meydana gelen nem seviyesi değişikliklerini (terleme) algılayan elektriksel sinyalleri gösterir. Ter bezi sekresyonlarına bağlı vücut iletkenliği etkilenir. GSR, iletkenlik değişimine bağlı vücut direncindeki farklılıkları algılar (84).

3.Cilt ısısı:

Cilt ısısındaki değişimi algılar.

4.Akselerometre (İvme ölçer):

Hastalar genel anestezi altında, yeterli hipnoza maruz kaldıkları ve sıklıkla kas gevşetici maddeler verildiği için hareket etmezler. Ancak NOL İndeks, bir ivmeölçer kullanarak hareketi ve hareketin büyüklüğü, hızı gibi özelliklerini de algılar. Cihazın oluşturduğu algoritma verileri analiz eder ve ameliyat esnasında hastanın pozisyon değişikliğine bağlı (örneğin, Trendelenburg pozisyonu) bir artefakt veya başka bir hareket türü olup olmadığını dikkate alır ve bu bilgiyi analiz sırasında kullanır. Sistem, verilerin ne zaman geçerli olup olmadığını belirler ve gerekirse hareketler ya da oluşan bu artefaktlar için alarm modları sunar. Sistem hareketi tanıyarak NOL değerini dondurur ve yaklaşık 30 saniyelik kalibrasyondan sonra hastanın fizyolojik durumunu kaldığı yerden ölçmeye devam eder (85).

XII.B.c. Cerrahi Pletismografi İndeksi (SPI)

SPI, nabız dalgasının ve kalp atım aralığının fotopletismografik analizine dayanan boyutsuz bir skordur (86). Ameliyat sırasında izlenen SPI skorları, hastanın belirli nosiseptif uyaranlara otonomik tepkisini yansıtabilir (87,88). SPI, 0 ile 100 arasında değişmektedir ve intraoperatif olarak yeterli analjeziyi temsil eden değer aralığı 20 ile 50'dir (89). Ameliyatın son 10

dakikasında 30'dan büyük bir SPI, erken postanestezi bakım ünitesinde (PACU) orta veya şiddetli ağrıya sahip olacak hastaları belirlemede neredeyse %90'lık bir pozitif prediktif değere sahiptir (90). Bununla birlikte, 'en uygun' SPI hedefinin post hoc tanımı aracılığıyla hesaplanmıştır, bu nedenle daha fazla doğrulama gerektirmektedir (91).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, SPI rehberliğinde bakımın, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında daha düşük opioid uygulaması ve daha hızlı ekstübasyon süresi ile sonuçlandığını bildirdi (92).

XII.B.d. Stres Dedektörü

Stres Dedektörü (Med-Storm-Innovation AS, Oslo, Norveç) galvanik cilt tepkisi ilkesine dayanmaktadır (93). Nosiseptif yanıtı saptamak için avuç içinde terleme ve cilt empedansındaki değişiklikleri kullanılır. Duygusal veya fiziksel stres, palmar ve plantar bölgelerin ter bezlerini innerve eden sempatik sinir sistemini uyarır. Sıvıların ve iyonların salgılanmasının artışı cilt iletkenliğinde değişikliklere yol açar. Ağrı yoğunluğu 5 renkli bir skalada gösterilir (63). Sonuçlar çok umut verici olmamıştır ve hem anestezi sırasında hem de postoperatif dönemde kullanımı çok azdır .

XII.B.e. Pupillometri

Bu sistem, bir kızılötesi kamera kullanarak pupiller çapındaki artışı ölçerek nosiseptif uyarana sempatik yanıtı izler (94). Nosiseptif stimulus ile pupiller dilate olur. Bu pupiller dilatasyon refleksi (PDR) stimulus ile artarken, opioidlerle baskılanır (89). Özellikle genel anestezi altındaki hastalarda, pediatrik hastalarda, konuşamayan hastalarda ve ağrılarını etkili bir şekilde iletemeyen kritik yoğun bakım hastalarında, nosisepsiyonun objektif bir ölçümü olarak ortaya çıkan bir modalitedir (95). Sabourdin ve ark. yaptıkları çalışmada remifentanili, başlangıç pupil çapına göre titre ettiler. Pupil çapı %30'dan fazla üzerinde olduğunda remifentanil arttırılmış, %5 veya daha az üzerinde olduğunda azaltılmış ve başlangıç değerinin %5-30'u arasında ise herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında titrasyon

grubunda önemli ölçüde daha az remifentanil tüketimi olduğu ve ameliyat sonrası dönemde önemli ölçüde daha az morfin gerektiğini tespit ettiler.. İlginç olan ise titrasyon grubunda, 3 ayda kronik ağrı daha azdı (60).

Dezavantajı ise cerrahi işlem öncesi ve sırasında ölçümler tekrarlanmalı, kornea hidrate edilmeli ve topikal merhemlerin uygulamasından 5 dakika sonrasına kadar ölçüm yapılabilmesidir (96). Fotomotor refleks doğumda tam olarak oluşmadığından sistem 12 aylıktan küçük çocuklarda kullanılamaz (97).

XII.B.f. Cardean İndeks

Kardiyovasküler anestezi derinliği indeksi, CARDEAN® (Alpha-2, Lyon, Fransa), atımdan atıma arteriyel kan basıncı (BP) değişikliklerini ve takiben taşikardiye saptayan intraoperatif nosisepsiyonu tahmin eden bir algoritmadır (98).

XII.B.g. Analjezi Nosisepsiyon İndeksi (ANI)

Analjezi nosisepsiyon indeksi (ANI), kalp hızı değişkenliğinin (HRV) analizinden türetilen bir değişkeni temsil eder. HRV, standart bir elektrokardiyografi (EKG) sinyalinden türetilir. Herhangi bir dış etki olmadığına kalbin çok düzenli bir ritmi vardır, kendi sinüs düğümü ve pili tarafından işletilen gerçek bir biyolojik saat gibidir. Ancak sağ atrium dokularında bulunan sinüs düğümü izole değildir. Düğüm kontrolü sempatik ve parasempatik efferentler aracılığıyla otonom sinir sistemine (OSS) bağlıdır. Kalp hızındaki değişikliklere neden olan OSS'nin eylemleridir. Vücudun parasempatik tonusunun kalbin sinüs düğümünü etkilemesi solunumsal sinüs ritim bozukluğu ile sonuçlanır (99). ANI, otonom sinir sisteminin rölatif parasempatik aktivitesinin tespit edilmesine dayalı bir ölçümdür. Ağrısı olmayan bir hasta baskın parasempatik tonusa sahip olacaktır. Analjezi Nosisepsiyon İndeksi (ANI) değeri 0 ile 100 arasındadır, ancak parasempatik aktivite baskın olduğunda, ANI 50'nin üzerindeki değerleri gösterir. Ağrı algılandığında sempatik sistem baskın olacak ve ANI değeri 50'nin altına

düŖecektir. Genel anestezi altında ANI aralığı 50-70 yeterli analjezi seviyesini gösterir (100).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, randomize kontrollü, tek kör çalışma Eylül 2021 ve Haziran 2022 tarihleri arasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulamaları Araştırma Merkezi Ameliyathanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi 08/09/2020 tarihli 2020-15/15 karar numaralı Etik Kurul izni ve hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınarak yapıldı.

Çalışmaya, elektif intrakranial tümör cerrahisi geçirecek, Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) sınıflandırması skoru II-III olan, 18-65 yaş aralığında, gebe veya gebelik şüphesi olmayan, antiaritmik tedavi almayan ve otonom sinir sistemi hastalığı olmayan 50 hasta dahil edildi. ASA skoru IV ve üzeri olanlar, gebe veya gebelik şüphesi olan, zor havayolu özellikleri taşıyan hastalar, antiaritmik tedavi alan, kronik ağrı tedavisi alan hastalar ile acil cerrahi geçirecek hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar ameliyathaneye alındıkları zaman kapalı zarf yöntemi ile, rastgele kontrol grubu (n=25) ya da çalışma grubu (n=25) olmak üzere belirlendiler. Anestezi uygulayıcısı ile verileri kaydeden ve değerlendirenler farklı kişilerdi.

Tüm hastalara ameliyathane masasında intravenöz damar yolu erişimi sağlandıktan sonra standart monitörizasyona (5 derivasyonlu elektrokardiyografi, SpO₂, non-invaziv kan basıncı) ek olarak BİS monitörizasyonu uygulandı. Çalışma grubundaki hastalara ek olarak indüksiyon öncesinde non-invaziv kan basıncı ölçüm manşonunun kontralateralindeki el 4. parmak uygun şekilde hazırlanarak NOL indeks probu yerleştirildi.

Hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmadı. HKİ sistemi, hasta verileri girilerek propofol %2 (Schnider modeli) Ce: 3,5-6 µg/ml, remifentanil (Minto modeli) Ce: 2-6 ng/ml olacak şekilde infüzyona hazırlandı. Anestezi uygulaması lidokain 1,5 mg/kg iv bolus sonrası HKİ sistemi aracılı infüzyon ile

başlandı ve sürdürüldü. BIS değerlerinin <70 olması, kirpik refleksinin olmaması ve yüksek sesli uyarıya yanıt alınmaması ile tespit edilen bilinç kaybının ardından nöromüsküler bloke edici ajan roküronyum 0,6 mg.kg⁻¹ iv uygulandı. Tam gevşemenin ardından trakea entübe edildi. Radial arter kanülasyonu ile invaziv kan basıncı monitörizasyonu sağlandı.

Mekanik ventilasyon, tidal volüm 6-8 mL/kg, solunum sayısı 12-16 soluk/dk, etCO₂ %30-35 aralığında olacak şekilde ayarlandı. Her iki grup hastalarda da BIS değeri 40-60 arasında olması hedeflenerek propofol hedef Ce titrasyonu artışı olarak 0,1-0,5 µg/ml değişimler ile sağlandı. Kontrol grubunda Ortalama Arter Basıncı (OAB) 60 mmHg üstünde ve Sistolik Arter Basıncı (SAB) 140 mmHg altında tutulmaya çalışılarak ve diğer nedenlerin dışlandığı taşikardi (>100 vuru/dk) ya da bradikardi (45 vuru/dk) durumunda, çalışma grubunda ise NOL indeksi 10-25 arasında olacak şekilde remifentanil hedef Ce titrasyonu, artışı olarak 0,1-0,5 µg/ml değişimler ile sağlandı. Çalışma grubunda NOL indeksi 60 saniyeden uzun süre 10'in altında veya 25'in üzerinde olduğu zaman; remifentanil hedef Ce'nu sırasıyla 0,1–0,5 ng/ml azaltıldı veya artırıldı. Remifentanil hedef Ce maksimum 7 ng/ml'ye kadar yükseltildi buna rağmen SAB'ı 140 mmHg üstünde ve NOL indeksi 25 üstünde ise ek analjezik (morfin 0,01 mg.kg⁻¹ iv bolus veya dekmedetomidin 1 µg.kg⁻¹.sa⁻¹ 10 dakika yükleme ve sonrasında 0,1-0,8 µg.kg⁻¹.sa⁻¹ idame infüzyonu) eklendi. NOL indeksi 10-25 aralığında iken SAB 140 mmHg üstünde olduğu durumda vazodilatatör (nitrogliserin 0,1 mg iv bolus) uygulandı. Hasta hipotansif ise (OAB <55 mmHg) efedrin (5-10 mg iv bolus), KAH 40 vuru.dk⁻¹'in altına düştüğünde ise atropin 0,01 mg/kg iv uygulandı. Hastanın ekstübe edilip edilmeyeceğine her hasta için cerrahi ekip ile ortak karar verildi. Ekstübe edilecek hastalara operasyon bitiminden 45 dk önce 1 mg/kg im petidin, 30 dk önce 1 gr iv asetaminofen, 15 dk önce 20 mg iv tenoksikam ve 10 mg iv metoklopramid uygulandı ve nöromüsküler bloker ajan etkisi 2-4 mg/kg iv sugammadeks ile revers edildi.

SAB, DAB, OAB, KAH, BIS değerleri; indüksiyon öncesi (T0), entübasyon (T1), çivili başlık takılırken (T2), cilt insizyonu (T3), kas ve periost disseksiyonu (T4), kraniotomi (T5), dura açılırken (T6), kitle eksizyonu

sırasında ortalama değer (T7), dura kapatılması (T8), kas ve periost kapatılması (T9), cilt kapatılması (T10), infüzyonların kesilmesi (T11) sırasında kaydedildi. Çalışma grubunda ek olarak aynı zaman dilimlerinde NOL indeksleri kaydedildi.

NOL monitörü NOL indeksleri ve KAH değerlerini beş saniyede bir kayıt altına almaktadır. NOL indeksi, yukarıda belirtilen zaman periyodlarının 30 saniye öncesi ve 120 saniye sonrasına kadar olan NOL indekslerinin ortalaması alınarak belirlendi. Şiddetli ağrılı uyaran olarak entübasyon, çivili başlık takılması, cilt insizyonu ve kraniotomi belirlendi. Şiddetli ağrılı uyaranlar sırasındaki NOL indeksleri uyaran başlamadan 30 saniye öncesinden itibaren uyaranın başladığı ana kadar ve uyaran başladığı andan bitişini izleyen 120 saniye sonrasına kadar olan indekslerin ortalamaları alınarak ayrı ayrı belirlendi ve değişim şekil 8'de gösterildi.

Ameliyatın süresi ve toplam tüketilen propofol ve remifentanil dozları kaydedildi.

I. İstatistiksel Değerlendirme

Güç analizi NOL monitöriizasyonu uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında; kullanılan remifentanil dozlarının karşılaştırılması dikkate alınarak yapılmıştır. Birinci ve ikinci gruptaki ortalama remifentanil tüketim dozları sırasıyla 0.086 ve 0.119, her iki grubun standart sapması 0.033 olmak üzere (1), $p=0,05$ anlamlılık düzeyinde iki-yönlü hipotez testi için %90 güç elde edilmesini sağlayan örneklem büyüklüğü $n_1=n_2=24$ olarak hesaplanmış olup; çalışmadan herhangi bir nedenle takip dışı kalabilecek hasta olması durumu da dikkate alınarak her bir gruptan 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 26.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş, verilerin dağılım yapısına göre nicel değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında, normallik varsayımının sağlanması durumunda bağımsız örneklem t testi,

sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Verilerin dağılım yapısına göre iki bağımlı grup arasında nicel verilerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t testi ve/veya Wilcon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile verilmiş olup, kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve/veya Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmış, değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve/veya Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi tüm istatistiksel testlerde $p=0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta (25 hasta kontrol grubunda, 25 hasta çalışma grubunda) dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve ASA skorları tablo 1'de belirtildi. İki grup arasında demografik veriler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik özellikler, ASA skoru

	Kontrol grubu (n=25)	Çalışma grubu (n=25)	P
E/K (n)	15/10	11/14	0,262
ASA II/III (n)	0/22/3	21/4	0,512
Yaş (yıl)	50,5 ± 12,5	46,3 ± 13,0	0,214
Boy (cm)	167,6 ± 6,8	166,4 ± 9,8	0,683
Vücut ağırlığı (kg)	79,3 ± 17,1	78,0 ± 12,6	0,404
Vücut Kitle İndeksi (kg.m ⁻²)	28,1 ± 5,0	27,9 ± 4,2	0,793
Yağsız Vücut Kitle İndeksi (kg.m ⁻²)	55,4 ± 10,5	53,9 ± 9,2	0,509

Karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Operasyonun toplam süresi kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun idi ($p:0,036$). Ek opioid ihtiyacı olan veya ekstübe edilen hasta sayıları açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p:0,463$). (Tablo 2).

Toplam propofol ve remifentanil tüketimi, operasyon süresi ve hasta kilosundan bağımsız olması açısından mg.kg⁻¹.dk⁻¹ ve µg.kg⁻¹.dk⁻¹ olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu ve çalışma grubunda tüketilen propofol dozu sırasıyla 0,12 mg.kg⁻¹.dk⁻¹, 0,14 mg.kg⁻¹.dk⁻¹'dir ve çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha fazla kullanılmıştır ($p:0,015$).

Kontrol grubu ve çalışma grubunda ortalama propofol Ce sırasıyla 3,6 µg.ml⁻¹, 4,0 µg.ml⁻¹'dir ve çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha yüksektir ($p:0,040$).

(Tablo 2).

Kontrol grubunda ve çalışma grubunda tüketilen remifentanil dozları sırasıyla $0,14 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$, $0,14 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'dir ve anlamlı bir fark yoktur ($p:0,264$). Kontrol grubu ve çalışma grubunda ortalama remifentanil Ce sırasıyla $4,0 \text{ ng.ml}^{-1}$, $4,1 \text{ ng.ml}^{-1}$ dir ve anlamlı bir fark yoktur ($p:0,509$). (Tablo 2).

Tablo 2: Operasyon süresi, tüketilen propofol ve remifentanil dozu, propofol ve remifentanil Ce değerleri, propofol ve remifentanil doz ayarı gereksinimi, ek opioid ihtiyacı olan ve ekstübe edilen ve edilmeyen hastaların dağılımı (ort \pm standart sapma), (n)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	P
Operasyon süresi (dk)	290,8 \pm 83,1	245,6 \pm 79,5	0,036(*)
Tüketilen propofol dozu ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$)	0,12 \pm 0,3	0,14 \pm 0,2	0,015(*)
Tüketilen remifentanil dozu ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$)	0,14 \pm 0,5	0,14 \pm 0,3	0,264
Propofol Ce (ort \pm SS)	3,6 \pm 0,6	4,0 \pm 0,5	0,040 (*)
Remifentanil Ce (ort \pm SS)	4,0 \pm 0,7	4,1 \pm 0,7	0,509
Propofol doz ayarı sayısı (ort \pm SS)	7,0 \pm 2,4	9,4 \pm 3,0	0,680
Remifentanil doz ayarı sayısı (ort \pm SS)	8,4 \pm 2,9	9,4 \pm 3,0	0,357
Ek opioid ihtiyacı olan / olmayan hasta (n)	6/19	3/22	0,463
Ekstübe edilen / edilmeyen hasta (n)	8/17	12/13	0,248

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

I. İntraoperatif Değerlendirme

I.A. Sistolik Arter Basıncı (SAB)

Ölçüm zamanları (T) induksiyon öncesi (T0), entübasyon (T1), çivili başlık takılırken (T2), cilt insizyonu (T3), kas ve periost disseksiyonu (T4), kraniyotomi (T5), dura açılırken (T6), kitle eksizyonu sırasında ortalama değer T(7), dura kapatılması (T8), kas ve periost kapatılması (T9), cilt kapatılması (T10), infüzyonların kesilmesi (T11) olarak belirlendi.

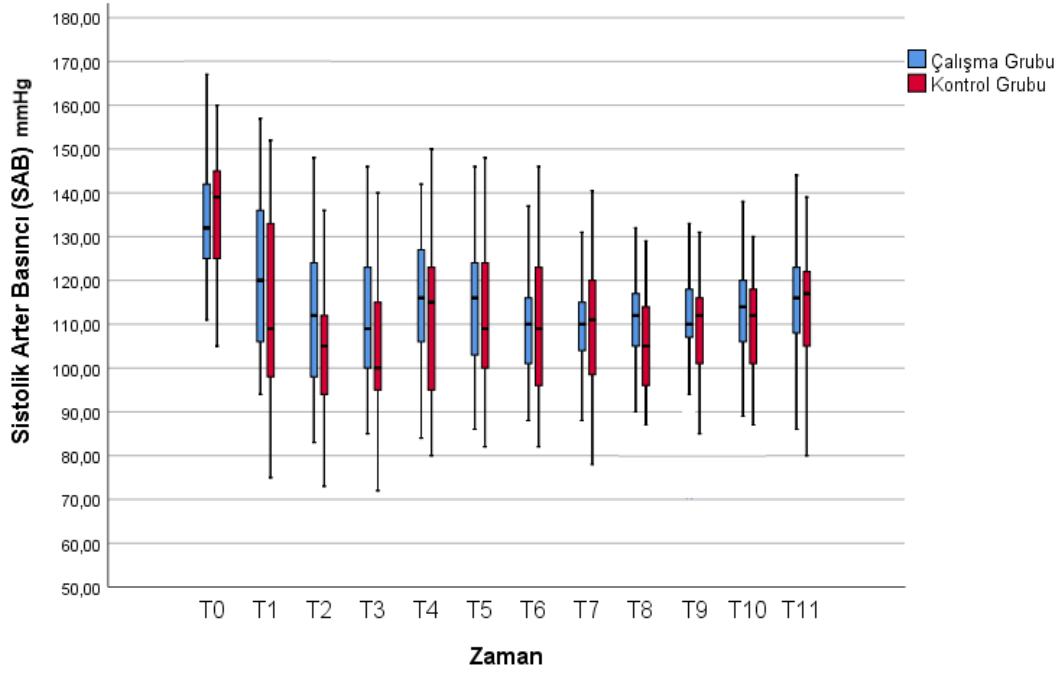
İntraoperatif dönemde SAB değerlerindeki değişimler gruplar arasında

kıyaslandığında ameliyatın herhangi bir zaman diliminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 3), (Şekil 3).

Tablo 3. İntraoperatif Sistolik Arter Basıncı değerleri (ort \pm standart sapma (minimum – maksimum))

Zaman	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
İndüksiyon Öncesi (T0)	135,3 \pm 14,2 (105,0-160,0)	135,2 \pm 15,2 (111,0-168,0)	0,763
Entübasyon (T1)	115,8 \pm 27,5 (75,0-209,0)	122,3 \pm 18,9 (94,0-157,0)	0,187
Çivili Başlık Takılması (T2)	104,4 \pm 14,7 (73,0-136,0)	112,4 \pm 18,7 (83,0-148,0)	0,109
Cilt İnsizyonu (T3)	103,4 \pm 16,9 (72,0-140,0)	112,4 \pm 17,0 (85,0-146,0)	0,062
Kas / Periost Disseksiyonu (T4)	110,9 \pm 19,5 (80,0-150,0)	114,8 \pm 15,9 (84,0-142,0)	0,497
Kraniotomi (T5)	111,6 \pm 17,6 (82,0-148,0)	115,9 \pm 16,6 (86,0-146,0)	0,479
Dura Açılması (T6)	110,9 \pm 17,7 (82,0-146,0)	109,8 \pm 12,3 (88,0-137,0)	0,938
Kitle Eksizyonu Sırasında Ortalama Değer (T7)	109,8 \pm 14,2 (78,0-140,0)	111,0 \pm 12,2 (88,0-142,0)	0,816
Dura Kapatılması (T8)	105,5 \pm 11,2 (87,0-129,0)	111,2 \pm 13,5 (85,0-136,0)	0,120
Kas / Periost Kapatılması (T9)	109,0 \pm 12,2 (85,0-131,0)	108,8 \pm 15,1 (71,0-133,0)	0,869
Cilt Kapatılması (T10)	110,2 \pm 11,6 (87,0-130,0)	112,4 \pm 16,2 (75,0-143,0)	0,547
İnfüzyonların Kesilmesi (T11)	113,9 \pm 14,8 (80,0-139,0)	114,8 \pm 15,4 (85,0-144,0)	0,900

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Şekil 3: T0: İndüksiyon öncesi, T1: Entübasyon , T2: Çivili başlık takılırken, T3: Cilt insizyonu, T4: Kas/Periost disseksiyonu, T5: Kraniotomi, T6: Dura açılırken, T7: Kitle eksizyonu sırasında ortalama değer, T8: Dura kapatılması, T9: Kas/Periost kapatılması, T10: Cilt kapatılması, T11: İnfüzyonların kesilmesi

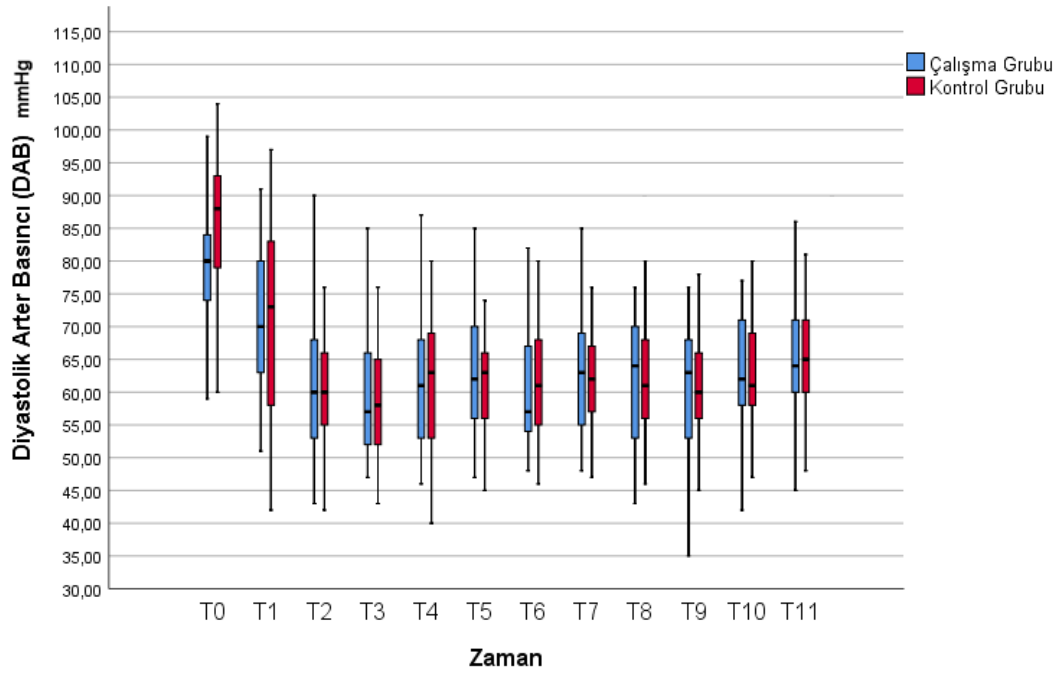
I.B. Diyastolik Arter Basıncı (DAB)

İntraoperatif dönemde DAB değerlerindeki değişimler gruplar arasında kıyaslandığında, çalışma grubunda indüksiyon öncesi değer anlamlı ölçüde daha düşüktü ($p=0,043$). Ameliyatın diğer zaman dilimlerinde anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$), (Tablo 4), (Şekil 4).

Tablo 4. İntraoperatif Diyastolik Arter Basıncı değerleri (ort ± standart sapma (minimum – maksimum))

Zaman	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
İndüksiyon Öncesi (T0)	85,0 ±11,4 (60,0-104,0)	79,5 ± 11,7 (59,0-106,0)	0,043(*)
Entübasyon (T1)	71,8 ± 18,4 (42,0-129,0)	71,1 ± 11,7 (51,0-91,0)	0,846
Çivili Başlık Takılması (T2)	60,6 ± 11,2 (42,0-96,0)	61,9 ± 13,5 (43,0-90,0)	0,923
Cilt İnsizyonu (T3)	58,6 ± 8,6 (43,0-76,0)	61,1 ± 11,2 (47,0-85,0)	0,620
Kas / Periost Disseksiyonu (T4)	61,8 ± 11,1 (40,0-80,0)	61,9 ± 10,4 (46,0-87,0)	0,946
Kraniotomi (T5)	63,6 ± 10,4 (45,0-92,0)	63,4 ± 9,9 (47,0-85,0)	0,899
Dura Açılması (T6)	60,9 ± 8,3 (46,0-80,0)	60,6 ± 9,1 (48,0-82,0)	0,892
Kitle Eksizyonu Sırasında Ortalama Değer (T7)	62,6 ± 9,0 (47,0-90,0)	63,2 ± 9,2 (48,0-85,0)	0,705
Dura Kapatılması (T8)	62,0 ± 8,9 (46,0-80,0)	62,0 ± 9,5 (43,0-76,0)	0,846
Kas / Periost Kapatılması (T9)	61,4 ± 7,6 (45,0-78,0)	60,3 ± 10,6 (35,0-76,0)	0,985
Cilt Kapatılması (T10)	63,1 ± 7,7 (47,0-80,0)	62,8 ± 9,8 (42,0-77,0)	0,771
İnfüzyonların Kesilmesi (T11)	65,1 ± 7,8 (48,0-81,0)	66,0 ± 10,1 (45,0-90,0)	0,892

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4: T0: İndüksiyon öncesi, T1: Entübasyon , T2: Çivili başlık takılırken, T3: Cilt insizyonu, T4: Kas/Periost disseksiyonu, T5: Kraniotomi, T6: Dura açılırken, T7: Kitle eksizyonu sırasında ortalama değer, T8: Dura kapatılması, T9: Kas/Periost kapatılması, T10: Cilt kapatılması, T11: İnfüzyonların kesilmesi

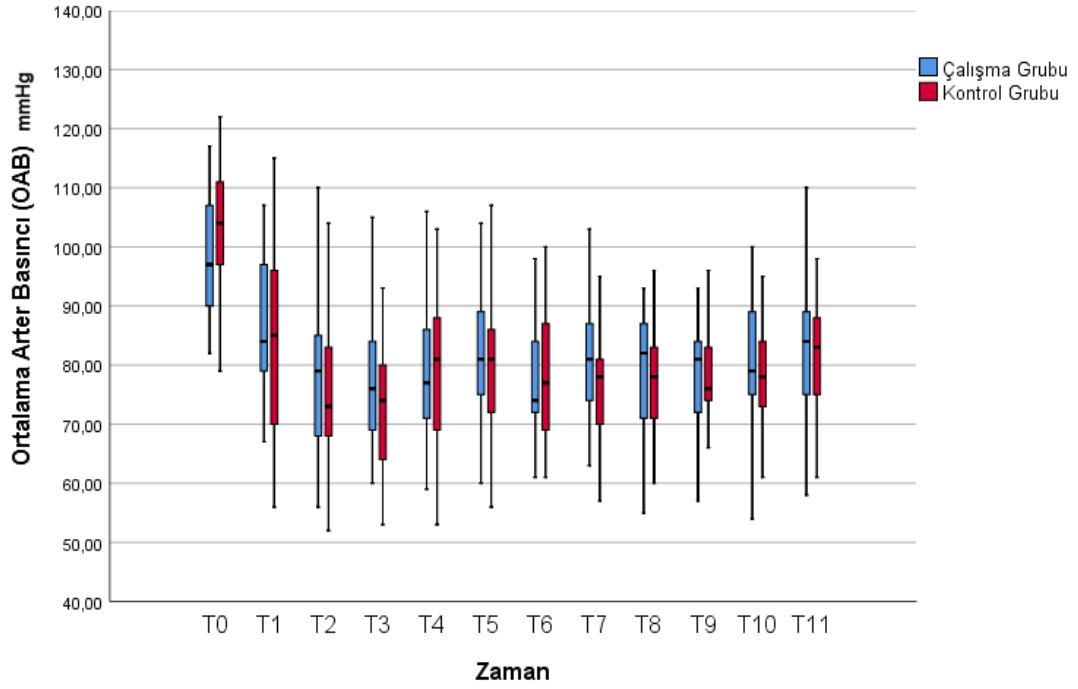
I.C. Ortalama Arter Basıncı (OAB)

İntraoperatif dönemde OAB değerlerindeki değişimler gruplar arasında kıyaslandığında ameliyatın herhangi bir zaman diliminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 5), (Şekil 5).

Tablo 5. İntraoperatif Ortalama Arter Basıncı değerleri (ort ± standart sapma (minimum – maksimum))

Zaman	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
İndüksiyon Öncesi (T0)	102,5 ± 11,5 (79,0-122,0)	98,8 ± 12,5 (82,0-134,0)	0,168
Entübasyon (T1)	86,4 ± 21,0 (56,0-155,0)	87,4 ± 12,2 (67,0-107,0)	0,846
Çivili Başlık Takılması (T2)	75,4 ± 11,8 (52,0-104,0)	78,8 ± 15,1 (56,0-110,0)	0,923
Cilt İnsizyonu (T3)	73,7 ± 10,5 (53,0-93,0)	78,2 ± 13,1 (60,0-105,0)	0,620
Kas / Periost Disseksiyonu (T4)	78,2 ± 13,1 (53,0-103,0)	79,2 ± 11,6 (59,0-106,0)	0,946
Kraniotomi (T5)	79,2 ± 12,1 (56,0-107,0)	81,5 ± 11,5 (60,0-104,0)	0,899
Dura Açılması (T6)	77,9 ± 10,8 (61,0-100,0)	77,5 ± 9,8 (61,0-98,0)	0,892
Kitle Eksizyonu Sırasında Ortalama Değer (T7)	76,9 ± 11,6 (57,0-111,0)	80,2 ± 10,2 (63,0-103,0)	0,244
Dura Kapatılması (T8)	77,2 ± 8,6 (60,0-96,0)	78,6 ± 10,5 (55,0-93,0)	0,846
Kas / Periost Kapatılması (T9)	77,4 ± 8,6 (58,0-96,0)	76,6 ± 12,2 (46,0-93,0)	0,985
Cilt Kapatılması (T10)	78,7 ± 8,5 (61,0-95,0)	79,8 ± 11,5 (54,0-100,0)	0,771
İnfüzyonların Kesilmesi (T11)	81,7 ± 9,6 (61,0-98,0)	82,6 ± 10,8 (58,0-110,0)	0,892

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 5: T0: İndüksiyon öncesi, T1: Entübasyon , T2: Çivili başlık takılırken, T3: Cilt insizyonu, T4: Kas/Periost disseksiyonu, T5: Kraniotomi, T6: Dura açılırken, T7: Kitle eksizyonu sırasında ortalama değer, T8: Dura kapatılması, T9: Kas/Periost kapatılması, T10: Cilt kapatılması, T11: İnfüzyonların kesilmesi

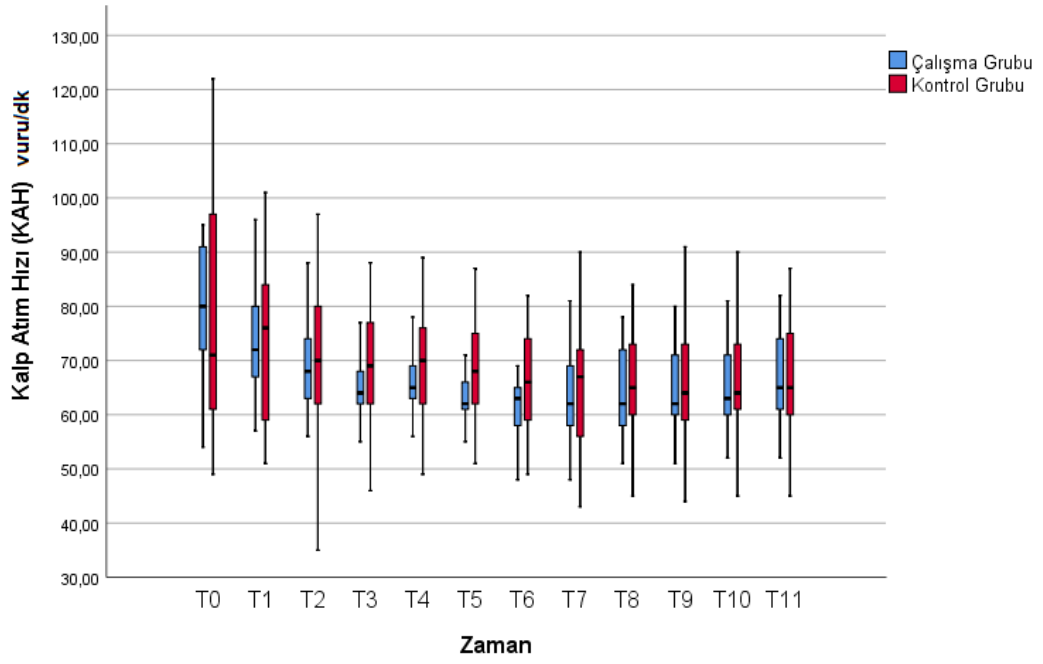
I.D. Kalp Atım Hızı (KAH)

İntraoperatif dönemde KAH değerlerindeki değişimler gruplar arasında kıyaslandığında ameliyatın herhangi bir zaman diliminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 6), (Şekil 6).

Tablo 6. İntraoperatif Kalp Atım Hızı değerleri (ort ± standart sapma (minimum – maksimum))

Zaman	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
İndüksiyon Öncesi (T0)	77,9 ± 20,7 (49,0-122,0)	78,8 ± 12,6 (54,0-95,0)	0,547
Entübasyon (T1)	72,5 ± 18,1 (19,0-101,0)	74,8 ± 10,6 (57,0-96,0)	0,808
Çivili Başlık Takılması (T2)	70,1 ± 13,8 (35,0-97,0)	69,9 ± 8,3 (56,0-88,0)	0,808
Cilt İnsizyonu (T3)	69,1 ± 11,3 (46,0-88,0)	66,6 ± 9,0 (55,0-88,0)	0,248
Kas / Periost Disseksiyonu (T4)	69,3 ± 10,4 (49,0-89,0)	66,8 ± 7,7 (56,0-87,0)	0,281
Kraniotomi (T5)	69,0 ± 11,6 (51,0-105,0)	65,0 ± 7,4 (55,0-85,0)	0,139
Dura Açılması (T6)	67,4 ± 11,9 (49,0-106,0)	63,9 ± 8,7 (48,0-87,0)	0,240
Kitle Eksizyonu Sırasında Ortalama Değer (T7)	64,9 ± 10,9 (43,0-90,0)	63,9 ± 9,7 (48,0-88,0)	0,627
Dura Kapatılması (T8)	66,3 ± 12,4 (45,0-99,0)	64,0 ± 8,2 (51,0-78,0)	0,327
Kas / Periost Kapatılması (T9)	67,0 ± 14,4 (44,0-99,0)	64,4 ± 8,2 (51,0-80,0)	0,600
Cilt Kapatılması (T10)	67,2 ± 14,7 (45,0-102,0)	64,5 ± 7,6 (52,0-81,0)	0,756
İnfüzyonların Kesilmesi (T11)	67,8 ± 14,8 (45,0-100,0)	67,8 ± 8,8 (52,0-82,0)	0,861

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 6: T0: İndüksiyon öncesi, T1: Entübasyon , T2: Çivili başlık takılırken, T3: Cilt insizyonu, T4: Kas/Periost disseksiyonu, T5: Kraniotomi, T6: Dura açılırken, T7: Kitle eksizyonu sırasında ortalama değer, T8: Dura kapatılması, T9: Kas/Periost kapatılması, T10: Cilt kapatılması, T11: İnfüzyonların kesilmesi

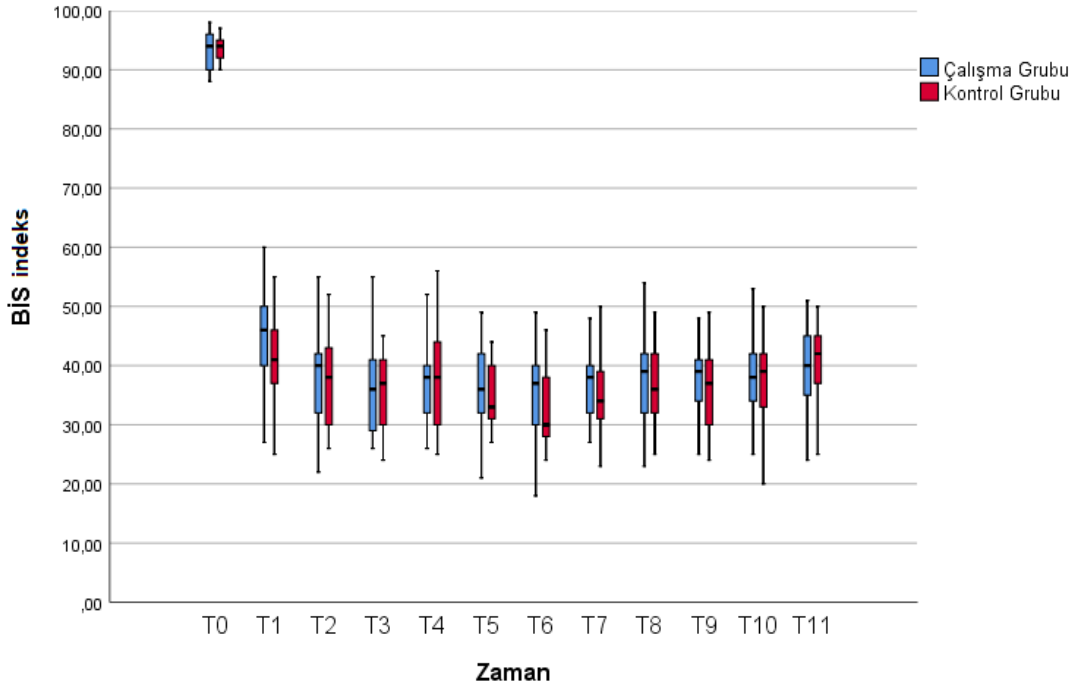
I.E. Bispektral İndeks Skoru (BİS)

İntraoperatif dönemde BİS değerlerindeki değişimler gruplar arasında kıyaslandığında ameliyatın herhangi bir zaman diliminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 7), (Şekil 7).

Tablo 7. İntraoperatif Bispektral İndeks değerleri(ort ± standart sapma (minimum – maksimum))

Zaman	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
İndüksiyon Öncesi (T0)	93,2 ± 2,8 (85,0-97,0)	92,5 ± 6,1 (67,0-98,0)	0,914
Entübasyon (T1)	45,6 ± 14,6 (28,0-94,0)	44,1 ± 9,4 (23,0-60,0)	0,553
Çivili Başlık Takılması (T2)	37,0 ± 8,02 (25,0-52,0)	36,9 ± 10,1 (3,0-55,0)	0,748
Cilt İnsizyonu (T3)	35,3 ± 6,6 (24,0-45,0)	36,5 ± 7,9 (26,0-55,0)	0,726
Kas / Periost Disseksiyonu (T4)	38,3 ±10,6 (25,0-73,0)	36,6 ± 6,4 (26,0-52,0)	0,884
Kraniotomi (T5)	35,1 ± 7,0 (27,0-58,0)	36,7 ± 6,9 (21,0-49,0)	0,217
Dura Açılması (T6)	33,3 ± 6,3 (24,0-46,0)	35,3 ± 6,7 (18,0-49,0)	0,205
Kitle Eksizyonu Sırasında Ortalama Değer (T7)	35,8 ± 7,6 (23,0-50,0)	37,1 ± 6,2 (27,0-54,0)	0,360
Dura Kapatılması (T8)	36,5 ± 6,2 (25,0-49,0)	37,7 ± 7,9 (23,0-54,0)	0,547
Kas / Periost Kapatılması (T9)	36,1 ± 7,1 (24,0-49,0)	37,8 ± 5,9 (25,0-48,0)	0,425
Cilt Kapatılması (T10)	37,5 ± 7,5 (20,0-50,0)	38,0 ± 6,8 (25,0-53,0)	0,854
İnfüzyonların Kesilmesi (T11)	41,3 ± 7,9 (22,0-60,0)	39,9 ± 1,1 (24,0-74,0)	0,331

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

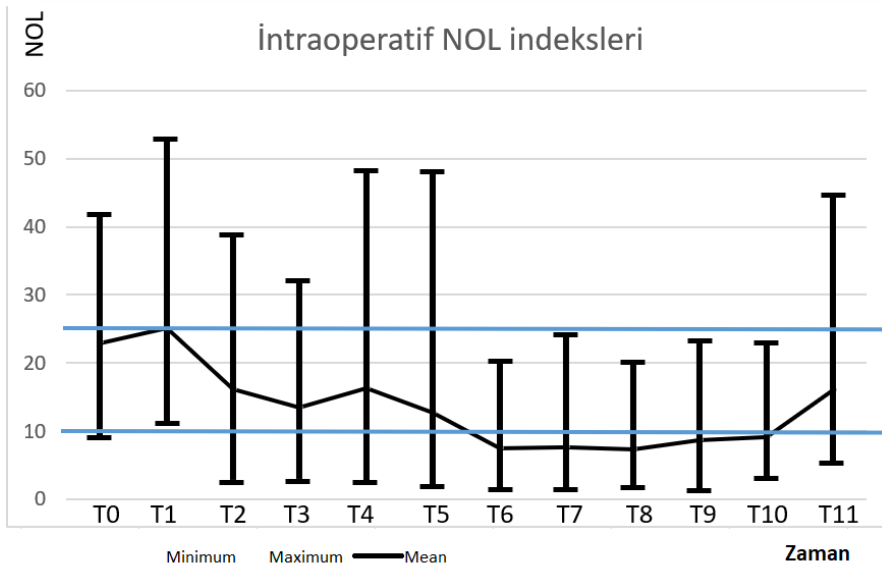


Şekil 7: T0: İndüksiyon öncesi, T1: Entübasyon , T2: Çivili başlık takılırken, T3: Cilt insizyonu, T4: Kas/Periost disseksiyonu, T5: Kraniotomi, T6: Dura açılırken, T7: Kitle eksizyonu sırasında ortalama değer, T8: Dura kapatılması, T9: Kas/Periost kapatılması, T10: Cilt kapatılması, T11: İnfüzyonların kesilmesi

I.F. NOL İndeks

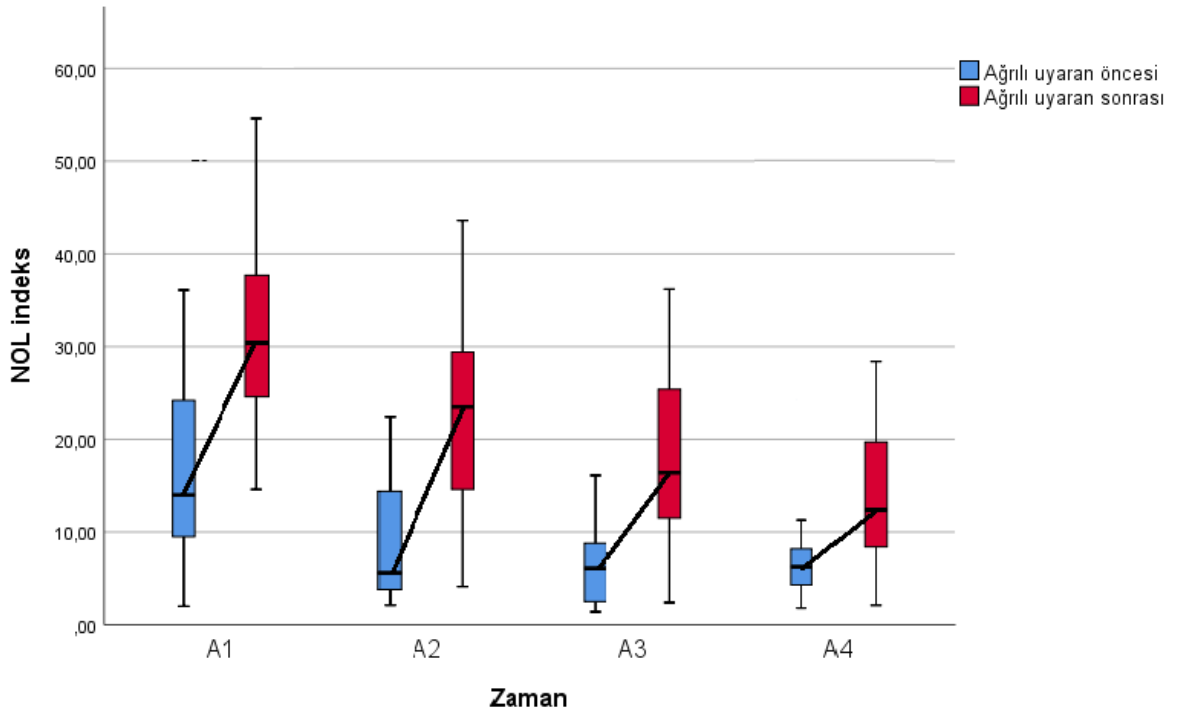
NOL indeks probu sadece çalışma grubundaki hastalarda takılıydı. İntraoperatif NOL indekslerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri Şekil 8’de gösterilmiştir.

NOL indeksi, dura açılması, kitle eksizyonu sırasındaki ortalama değer, dura kapatılması, kas ve periost kapatılması, cilt kapatılması sırasında NOL indeks ortalamaları, hedeflenen değer olan 10’un altında kalmıştır. Operasyonların kitle çıkarılmasının tüm süreci boyunca elde edilen NOL indeksleri ortalaması $7,6 \pm 5,4$ tür. (Şekil 8).

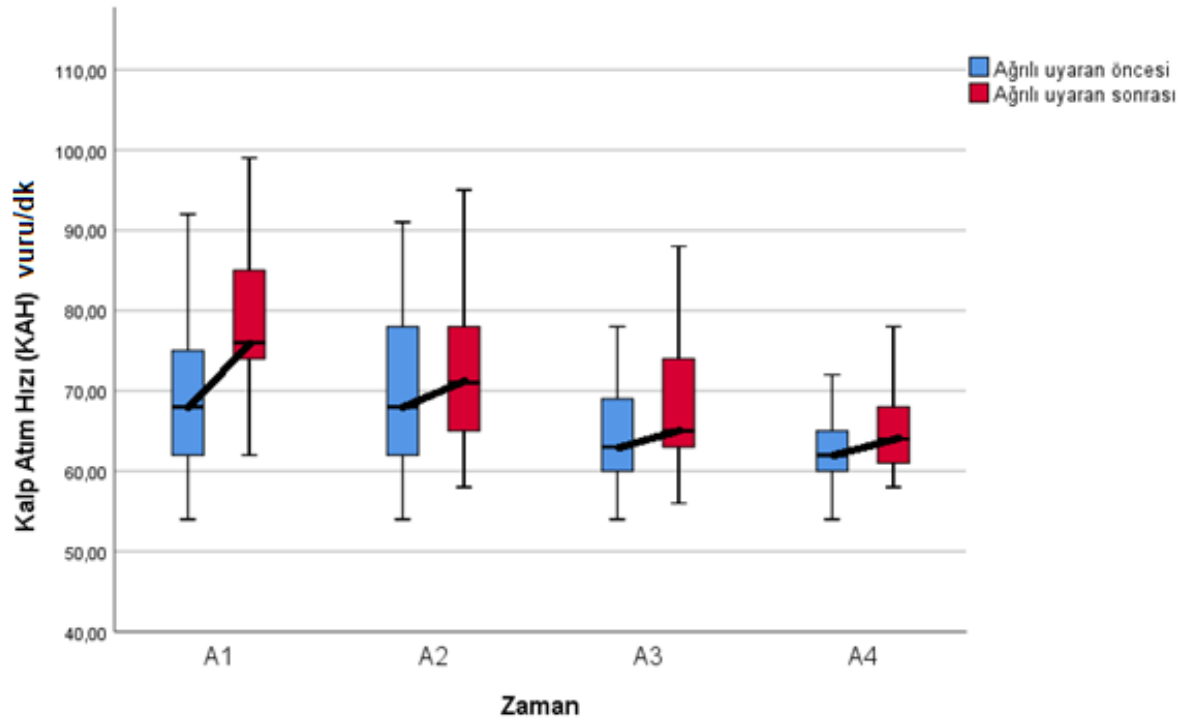


Şekil 8: T0: İndüksiyon öncesi, T1: Entübasyon , T2: Çivili başlık takılırken, T3: Cilt insizyonu, T4: Kas/Periost disseksiyonu, T5: Kraniotomi, T6: Dura açılırken, T7: Kitle eksizyonu sırasında ortalama değer, T8: Dura kapatılması, T9: Kas/Periost kapatılması, T10: Cilt kapatılması, T11: İnfüzyonların kesilmesi

Şiddetli ağırlı uyaran olarak entübasyon (A1), çivili başlık takılması (A2), cilt insizyonu (A3) ve kraniotomi (A4) belirlendi. Çalışma grubunda bu süreçlerdeki NOL indeksleri ağırlı uyaranın 30 saniye öncesinden itibaren ve 120 saniye sonrasına kadar olan ortalamaları ayrı ayrı belirlendi. Şiddetli uyarana karşı oluşan NOL indeks ve kalp atım hızı yanıtı birlikte değerlendirildi. (Şekil 9,10).



Şekil 9: A1:Entübasyon, A2: Çivili Başlık Takılması, A3: Cilt İnsizyonu A4: Kraniotomi



Şekil 10: A1:Entübasyon, A2: Çivili Başlık Takılması, A3: Cilt İnsizyonu A4: Kraniotomi

Şiddetli ağırlı uyaran olarak belirlenen girişimler sonrasında NOL indeks ve KAH değışimleri Şekil 9 ve 10'da görülmektedir. NOL indeks değerlerindeki artışlar KAH'ndaki artışlara göre daha belirgindir.

Entübasyon,  ivili başlık takılması, cilt insizyonu ve kraniotomi öncesi ve sonrası kaydedilen NOL indeks ve KAH değerleri arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Bu işlemler öncesi ve sonrasında NOL indekste ve KAH'nda sırasıyla ortalama %120 ve %6.3 artış görülmüştür.

NOL indeks, entübasyon sonrası 16,2 skor, KAH ise 9,9 vuru.dk^{-1} arttı. Bařlangıĉ değerleri ile kıyaslandığı zaman bu artış oranları sırasıyla %95 ve %14 idi. Çivili başlık takılması sonrası NOL indeks 11,7 skor, KAH ise 2,8 vuru.dk^{-1} yükseldi (artış oranları sırasıyla %113 ve %4). Cilt insizyonu sonrası ise NOL indeks 12,0 skor, KAH ise 2,2 vuru.dk^{-1} arttı. Bu artış oranları sırasıyla %181 ve %3 olarak belirlendi. Kraniotomi sonrası ise NOL indeks 9,9 skor, KAH ise 2,2 vuru.dk^{-1} yükseldi, artış oranları sırasıyla %133 ve %2 olarak belirlendi.

Çalışma ve kontrol grupları hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, efedrin ve nitrogliserin uygulanan hasta sayıları aĉısından kıyaslandığında anlamlı bir farklılık yoktu. Kontrol grubundaki hastalara çalışma grubundaki hastalara göre anlamlı  l de daha fazla kan ürünü replasmanı yapılmıştır ($p:0,009$). Kan ürünü replasmanı yapılan hasta sayısı kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı  l de daha fazlaydı ve sırasıyla 8 ve 1 idi ($p:0,023$). (Tablo 8).

Tablo 8. Hipertansiyon, hipotansiyon taşikardi, bradikardi gelişen ve vazoaaktif ajan uygulanan hastalar ve kan ve kan ürünü replasmanı yapılan hastaların dağılımı (ort ± standart sapma), (n)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	P
SAB > 140 mmHg olan hasta, (n)	12	12	1,0
OAB < 55 mmHg olan hasta, (n)	10	7	0,370
Taşikardi (>100 atım/dk) olan hasta, (n)	8	8	1,0
Bradikardi (<45 atım/dk) olan ve atropin uygulanan hasta, (n)	5	2	0,417
Nitrogliserin uygulanan hasta, (n)	3	3	1,0
Efedrin uygulanan hasta, (n)	4	2	0,667
Kan ve kan ürünü replasmanı (ml)	126,0 ± 237,2	8 ± 40,0	0,009(*)
Kan ve kan ürünü replasmanı yapılan/yapılmayan hasta, (n)	8/17	1/24	0,023(*)

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. SAB: Sistolik Arter Basıncı, DAB: Diyastolik Arter Basıncı, OAB: Ortalama Arter Basıncı, KAH: Kalp Atım Hızı BİS: Bispektral İndeks

İntrakraniyal kitle lokalizasyonları incelendiği zaman kontrol grubunda supratentorial 15 ve infratentorial 10 lezyon, çalışma grubunda ise supratentorial 19 ve infratentorial 6 lezyon olduğunu saptadık. Lezyon lokalizasyonları, orta hat şifti, olan hastaların dağılımı, eşlik eden ödem ve tümör büyüklükleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Preoperatif antiödem ve antiepileptik tedavi alan hasta sayısı çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha fazlaydı (p:0,02, p:0,034). İntraoperatif antiödem tedavi alan hasta sayısı ise kontrol grubunda anlamlı ölçüde daha fazlaydı (p:005). İntraoperatif antiepileptik tedavi alan hasta sayıları arasında anlamlı farklılık yoktur (p:0,48). (Tablo 9).

Tablo 9. Tümör lokalizasyonu, tümör boyutları, orta hat şifti ve eşlik eden ödeme olan, preoperatif antiödem ve antiepileptik tedavi alan, intraoperatif antiödem ve antiepileptik tedavi alan hastaların dağılımı (ort ± standart sapma), (n)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	P
Supratentorial / infratentorial	15/10	19/6	0,230
Tümör boyutu (Uzunluk X Genişlik), (mm)	330,0 ± 239,3 X 208,2 ± 175,9	258,4 ± 209,6 X 160,3 ± 141,7	0,299 0,393
Orta hat şifti olan/olmayan hasta (n)	6/19	5/20	0,733
Ödem olan /olmayan hasta (n)	11/14	8/19	0,382
Preoperatif antiödem tedavi alan/almayan hasta (n)	18/7	24/1	0,02 (*)
Preoperatif antiepileptik tedavi alan/almayan hasta (n)	17/8	23/2	0,034 (*)
İntraoperatif antiödem tedavi alan/almayan hasta (n)	22/3	13/12	0,005 (*)
İntraoperatif antiepileptik tedavi alan/almayan hasta (n)	4/21	6/19	0,48

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Her iki grup için tümör lokalizasyonlarına göre subgrup analizleri yapıldı. Subgrup analizlerinde hastalar operasyon süresi, tüketilen ilaç dozları, tümör büyüklükleri, orta hat şifti, preoperatif tümöre bağlı ödem olan, preoperatif antiödem ve antiepileptik tedavi alan, intraoperatif antiödem ve antiepileptik tedavi alan hastalar, ek opioid gereksinimi olanlar, hemodinamik yan etkiler, propofol ve remifentanil için doz ayarlama gereksinimi olanlar açısından grup içi ve gruplar arasında incelendi.

İki grup karşılaştırıldığı zaman ortalama operasyon süresi kontrol grubunda daha uzun bulundu (290,8 ± 83,1 dk). Ancak çalışma grubunda infratentorial tümörü olan hastaların operasyon süresi supratentorial tümörü olan hastaların operasyon süresinden anlamlı ölçüde daha uzundu (sırası ile 293,3 ± 46,6 dk, 230 ± 82,6 dk) (p: 0,016).

Propofol doz ortalamaları ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$) açısından her iki grup karşılaştırıldığı zaman çalışma grubunda daha yüksek olduğu saptandı ($0,14 \pm 0,2$), ($p: 0,015$). Supratentorial tümörü olan hastalar için propofol doz ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman çalışma grubunda daha yüksek olduğu saptandı ($p:0,006$). Propofol doz ortalamaları supratentorial tümörü olan kontrol grubu hastalarda $0,120 \pm 0,03 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ iken çalışma grubu hastalarda $0,137 \pm 0,02$ 'dir.

Tümör yerleşimleri, tümör boyut ortalamaları açısından genel olarak her iki grup arasında fark yok iken, kontrol grubu hastalarda supratentorial tümörü olan 15 hastadaki tümör uzunluğunun infratentorial tümörlere göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğu (sırası ile $397 \pm 258,4 \text{ mm}$, $229,6 \pm 173,5 \text{ mm}$) saptandı ($p: 0,046$).

Preoperatif antiödem tedavi alanlar genel olarak her iki grup arasında karşılaştırıldığında çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha fazla idi ($p:0,02$).

Preoperatif anti epileptik tedavi alanlar genel olarak her iki grup arasında karşılaştırıldığında çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha fazla idi ($p:0,034$). Ayrıca kontrol grubunda supratentorial tümörü olan hastaların infratentorial tümörü olan hastalara göre daha yüksek oranda hastanın anti epileptik tedavi aldıkları saptandı ($p: 0,028$).

İntraoperatif antiödem tedavi alanlar genel olarak her iki grup arasında karşılaştırıldığında çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha fazlaydı ($p:0,005$). Ayrıca kontrol ve çalışma grubundaki intraoperatif antiödem tedavi alan supratentorial tümörü olan hastalar karşılaştırıldığı zaman kontrol grubundaki hastaların daha yüksek oranda olduğu saptandı ($p:0,02$).

Hemodinamik yan etkiler açısından her iki grup karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak çalışma grubunda infratentorial tümörü olan hastalarda efedrin ve/veya atropin gereksinimi olan hasta sayısı supratentorial tümörü olan hasta sayısına göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığı zaman sırasıyla $p:0,05$, $p:0,05$ bulundu. Atropin

gereksinimi olan supratentorial tümörlü hasta sayısı kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla idi (p: 0,029).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu prospektif, randomize, kontrollü, tek kör çalışma elektif, intrakranial tümör cerrahisi geçiren hastalarda etki yeri hedefli, hedef kontrollü propofol ve remifentanil infüzyonu sırasında analjezi yönetiminde, NOL indeks ile monitörizasyonun standart monitörizasyona göre hipnotik ve opioid tüketimi üzerinde bir etkisi olup olmadığını araştıran ilk çalışmadır. Ayrıca NOL indeks izlemi yapılan çalışma grubu hastalarda şiddetli ağrılı uyanlar sonrası NOL indeks değişkenliği de incelenmiştir.

Intrakranial tümör yerleşimleri ve demografik özellikleri benzer olan hastalarda yapılan bu çalışmada NOL indeks izlemi yapılan hastalar ile standart izlem yapılanlar arasında remifentanil dozu, intraoperatif ek opioid, vazoaaktif ajan veya nitrogliserin uygulanan ya da taşikardi, bradikardi gelişen hasta sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma grubunda cerrahi süre daha uzun ve kullanılan propofol dozu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu. Ayrıca çalışma grubunda şiddetli ağrılı uyanlar olarak belirlenen işlemler sonrası saptanan NOL indeks artışlarının KAH artışlarına göre daha yüksek olduğu saptandı.

Genel olarak hastaların %40'ı ekstübe (kontrol grubunda-n=12, %48, çalışma grubunda-n=8, %32) edilebildi. Diğer hastalar ise cerrahi nedenlerde entübe olarak yoğun bakım ünitesine alındılar.

Intrakraniyal kitle nedeniyle operasyon geçirecek hastalarda anestezi uygulamasının, intraoperatif stabil serebral hemodinami, postoperatif erken derlenme ve böylece hematoma, majör serebral ödem gibi olası komplikasyonların erken tanınması için erken nörolojik muayeneye olanak sağlaması beklenir. Analjezik ilaçlar, hipnotik ilacın farmakodinamiğini etkilediği ve ağrı derecesinin net bir göstergesi olmadığı için büyük önem taşır.

Analjezik ve hipnotik ilaçlar, cerrahi uyarıların varlığında yeterli düzeyde anestezi derinliği ve analjezi oluştururken birbirlerinin etkisini değiştirirler ve birbirleri ile ilişkilidirler. Remifentanil, ultra kısa etkili, farmakokinetik profili olan güçlü bir sentetik opioiddir. Bu özellikler hızlı ve doğru titrasyona izin vererek ilacı çok çeşitli cerrahi prosedürlerin yönetimi sırasında çekici kılmaktadır. Etkisinin hızlı başlangıcı ve bitişi, remifentanil uygulaması ile intraoperatif dönemde şiddeti değişen ağırlı uyarılara yanıtın hızlı kontrol edilmesine ve genel anesteziden sonra hızlı derlenmeye olanak tanır (35). Propofol ve remifentanil her ikisi de farmakokinetik özellikleri nedeniyle beyin cerrahisi hastalarında TİVA ya da HKİ sistemleri ile bu amaçlar doğrultusunda kullanılmaktadır.

Bazı çalışmalar beyin tümörü olan hastalarda propofol duyarlılığının değiştiğini göstermiştir (101-103). Bir çalışmada büyüme hormonu salgılayan tümörleri olan hastalarda genel anestezi indüksiyonu sırasında bilinç kaybının başlaması ve BIS 40 düzeyinin oluşması için gereken propofol dozunun arttığı gösterilmiştir (104). Antiepileptik ilaç kullanımı, enflamasyon ve kafa içi basınç artışının serebral kan akımı üzerine olan istenmeyen etkileri nedeniyle ilaçların özellikle propofolün farmakokinetiği ve hatta tümörün varlığı, lokal irritasyon, enflamasyon ve ödem gibi sekonder etkilerin belki de farmakodinamiğini de değiştirebileceği, ileri sürülmüştür. Tümör ile ilişkili değişiklikler bilinç ilişkili kortikal-subkortikal nöral yolağı etkileyebilir. Oysa bir başka çalışmada da frontal beyin tümörü cerrahisi veya spinal cerrahi geçiren hastalarda bilinç kaybı için gereken propofol dozu, bilinç kaybı ve geri dönüşü sırasında ölçülen propofol plazma konsantrasyonları ve bilinç kaybı ve geri dönüşü sırasındaki bispektral indeks (BİS) değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (105).

Bu çalışmada cerrahiye bağlı ağırlı uyarı şiddetindeki farkları en aza indirebilmek ve özellikle intrakranial kitle nedeniyle hipnotik ajanın farmakokinetik ya da farmakodinamik özelliklerindeki olası değişimleri standardize edebilmek için iki grupta da elektif, hormon salgılamayan intrakranial tümör cerrahisi geçirecek hastalar çalışmaya alındı, anestezi derinliği BIS monitörü eşliğinde izlendi ve yönlendirildi.

Huggins ve ark.ları 1998 yılında yayınladıkları çalışmalarında kraniotomi sırasında HKİ kullanılan 20 hastada propofol tüketim ortalamasını $12,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ buldular (106). Bu değer, bizim çalışmamızda belirtildiği haliyle $0,21 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'a eşittir. Sneyd ve ark. elektif intrakraniyal cerrahide anestezi idamesi için HKİ ile propofol/remifentanil ve sevofluran/remifentanil uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında propofol grubunda propofol dozu $5,45 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ remifentanil dozu $0,33 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ idi. Her iki gruptaki cerrahi koşullar benzerdi ve iyileşme sürelerindeki farklılıklar klinik olarak anlamlı değildi (107). Meijer ve ark.larının yaptıkları çalışmada tüketilen propofol dozu standart bakım hastalarında $0.107 \pm 0.025 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$, NOL indeks rehberli grupta $0.105 \pm 0.022 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ olarak bulundu (13). Loo ve ark. propofol ve remifentanil kullanarak HKİ sistemi ile uyguladıkları anestezide %1'lik ve %2'lik propofol konsantrasyonlarının hasta lipid profili, asit-baz dengesi ve laktat düzeyi açısından anlamlı bir fark bulmadılar. Bu çalışmada propofol %1'lik grupta 335.17 ml %2'lik grupta 157.19 ml kullanılmıştır. Anestezi süreleri sırayla 420 dk ve 330 dk. olarak belirtilmiş fakat hasta ağırlıkları verilmemiş, vücut kitle indeksi olarak belirtilmiştir (108). Dolayısıyla kullanılan ilaç dozları bizim çalışmamızda belirtildiği şekliyle hesaplanamamıştır. Kim ve ark. büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörlü hastalarda transsfenoideal cerrahi sırasında propofol ve remifentanil ile HKİ sistemi kullanarak uyguladıkları anestezide propofol gereksinimlerini karşılaştırdılar. Non-fonksiyonel tümör cerrahisinde propofol dozunu $0,10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$, büyüme hormonu salgılayan tümör cerrahisi grubunda propofol dozunu $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ olarak buldular. Remifentanil dozları ise sırasıyla $7.05 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ ve $6.67 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ idi. Toplam propofol ve remifentanil dozları iki grup arasında benzerdi (109). Remifentanil dozları bizim çalışmamızda belirttiği haliyle sırasıyla $0,1175 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$, $0,1111 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ denk gelir. Bu değer bizim çalışmamızda remifentanil için her iki grupta bulunan $0,14 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'ten düşüktür. Kim ve ark.ları transsfenoideal cerrahi geçiren yani kraniotomi yapılmayan hastalar üzerinde çalıştıkları için daha az analjezi ihtiyacı olması muhtemeldir. Dijan ve ark.ları elektif supratentorial cerrahi geçiren erişkinlerde HKİ ile uyguladıkları anestezide remifentanil ve

sufentanil kullanımından sonra ekstübasyon süresinin karşılaştırıldıkları çalışmada her iki grup arasında anlamlı fark bulmadılar (110). Bu çalışmada remifentanil grubunda 29 hastada ortalama 3060 µg remifentanil, 1432 mg propofol, sufentanil grubunda 31 hastada ortalama 64 µg sufentanil, 1637 mg propofol kullanıldı. Bu çalışmada anestezi idamesinde %50 N₂O kullanıldığı ve bizim çalışmamızdaki belirtilen haliyle gruplar için kullanılan opioid ve propofol doz hesaplaması yapılmadığı için karşılaştırma yapılamamaktadır. Nunes ve ark.larının nöroşirurji prosedürlerinden sonra bilincin düzelmesindeki propofol etki yeri konsantrasyonlarıyla ilgili değişkenleri incelediği 8 spinal, 8 serebral cerrahi olmak üzere 16 hastadaki çalışmada ortalama propofol dozu 0,12 mg.kg⁻¹.dk⁻¹ remifentanil dozu 0,11 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ olarak buldular (111). Chan ve ark.ları geniş supratentorial tümörü olan hastalarda sözel komut ve tetanik uyarana yanıtı bastırmak için gereken propofol dozlarını inceledikleri çalışmada gruplara 0.5, 0.7, 1.0, 1.3, 1.8 ve 2.5 mg/kg propofol dozları uygulandı ve geniş supratentorial tümörü olan hastalarda sözel komut için %23 ve tetanik uyarana için %32 daha düşük propofol gereksinimi olduğu sonucunu buldular (101). Bu çalışma, geniş beyin tümörü olan hastaların propofol ve anesteziyelere daha duyarlı olduğunu, geniş tümör eksizyonu için kraniotomi uygulanan hastalarda iyileşmenin daha yavaş olabileceğini gösterir. Bu çalışmada propofol gereksinimindeki değişiklik, tümör hastaları ile kontrol denekleri arasındaki farmakodinamik veya farmakokinetik farklılıkların bir sonucu olabilir. Farmakokinetik değişiklikler, belirli bir propofol dozundan sonra etki bölgesi konsantrasyonlarını değiştirir. Bu nedenle serebral etkiler, gruplar arasında belirgin şekilde farklı olabilir.

Diğer yandan nosisepsiyon monitörü ile izleminin intraoperatif uygulanan opioid miktarı üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları farklıdır. Anestezi altındaki bir hastada nosisepsiyonun saptanması zordur ve mevcut klinik uygulamada genellikle hemodinamik parametreler izlenerek değerlendirilir (15). Son yıllarda nosisepsiyonun takibinde hemodinamik parametrelerin yetersiz kaldığı ve nosisepsiyon/antinosisepsiyeonun geliştirilen monitörler ile izlenmesinin yararlarına ilişkin giderek artan sayıda literatür yayınlanmıştır (13,48,49). Bazı çalışmalar nosisepsiyon monitör eşliğinde

opioid uygulanan grup hastalarda intraoperatif opioid tüketimi, postoperatif opioid tüketimi veya ağrı skorlarında azalma ve intraoperatif hemodinamik stabilitenin daha fazla olduğunu göstermiştir (13,60,112-115).

Öte yandan, opioid tüketiminin eşit veya hatta artmış olduğunu ve nosisepsiyon-monitör rehberliğinde bir opioid uygulaması ile kontrol grubu arasında postoperatif iyileşme açısından farklılıklar bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (61,74,116,117). Genel anestezi sırasında nosisepsiyon izleminin standart bakıma kıyasla opioid tüketimi üzerindeki etkisine ilişkin 12 randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik incelemede, 7'sinde opioid tüketiminde azalma, 1'inde opioid tüketiminde artma ve 4 çalışmada da opioid tüketiminde anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (75). Gruenewald ve ark. ise yüksek heterojenliğe sahip sınırlı sayıda çalışma ile yaptıkları meta analizde, nosisepsiyon monitörizasyonunun, istenmeyen hareket oranının azalması dışında, intraoperatif opioid tüketimi veya anesteziden derlenme süresi, hemodinamik stabilite gibi ikincil sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını saptamışlardır (118).

NOL indeks monitörü ile izleminin de intraoperatif uygulanan opioid miktarı üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları farklıdır.

Bir meta analizde NOL rehberliğinde opioid uygulandığı zaman, intraoperatif opioid tüketiminin standart uygulamaya göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (12). Meijer ve ark.'nın, remifentanil-propofol anestezisi uygulanan major abdominal cerrahi geçiren 80 hastada yaptıkları çalışmada, hastalar standart ve NOL indeks rehberliğinde izlenen gruplar olarak ayrılmış ve NOL indeks rehberliğindeki grupta intraoperatif tüketilen remifentanil miktarı %28 daha az bulunmuş, ortalama arter basıncının daha stabil ve vazoaaktif ajan ihtiyacının da daha az olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmada, remifentanil için ortalama hedef plazma konsantrasyonu ve tüketilen remifentanil dozu sırasıyla standart klinik bakım hastalarında 3,6 ng/ml, $0,119 \pm 0.033 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ iken NOL indeks kılavuzlu hastalarda 2,4 ng/ml, $0.086 \pm 0.032 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ idi ve bu %33 ve %28 daha düşük bir değer olarak belirtildi. Bu durumun klinik açıdan anlamlı bir fark olduğu belirtilirken, NOL indeks monitörü ile nosiseptif durumun sürekli olarak izlenmesi nedeni ile

anestezi uygulayıcısı nosisepsiyon düzeyini protokole göre eşik değerler arasında tutma konusunda daha dikkatli ve aktifken, standart klinik bakım grubunda hedef kontrollü infüzyon düzeyini ayarlama yaklaşımında daha az aktif olduğu vurgulanmıştır. Funcke ve ark.ları radikal retropubik prostatektomi geçiren 96 hastada yaptıkları çalışmada hastaları kontrol grubu ve nosisepsiyonu cerrahi pletismografi indeks (SPI), pupiller ağrı indeksi (PPI) ve NOL indeks izledikleri grup olmak üzere 4 gruba ayırdılar. Remifentanil tüketimini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında NOLindeks ve PPI grubunda daha az, SPI grubunda ise daha fazla olarak tespit ettiler. Fakat NOL indeks ve PPI grubunda ameliyat sırasında stres hormonları seviyesinin daha yüksek olduğunu belirttiler (14).

Öte yandan NOL indeks monitörünün opioid tüketimini azaltmadığını veya azaltsa da anlamlı bir farkın olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur. Meijer ve ark.nın, fentanil/sevofluran anestezisi altında abdominal cerrahi geçiren 50 hastada yaptıkları farklı bir çalışmada, NOL indekse ve standart hemodinamik parametrelere dayılı fentanil uygulaması karşılaştırılmış, ameliyat sırası ve sonrasında fentanil ve morfin tüketimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat NOL indeks kılavuzluğundaki grupta postoperatif ağrı skoru 1,6 puan daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu grupta, intraoperatif ve postoperatif stres hormonu konsantrasyonunun %50 daha düşük olduğu da saptanmıştır (15). Renaud-Roy ve ark.'nın kolorektal cerrahi geçirecek hastalardaki pilot çalışmasında, bir grupta desfluran BİS 40-60 aralığında ve remifentanil infüzyonu ise NOL 10-20 aralığında olacak şekilde doz ayarlaması yapılmış, diğer grup ise BİS ve NOL ile monitörizasyon yapılmadan desfluran MAK 0,8 olacak şekilde takip edilmiştir. NOL ile izlenen gruptaki hastaların, desfluran tüketiminin daha az olduğu, daha hızlı ekstübasyon ile derlenme süreci yaşadığı ve daha düşük postoperatif ağrı skoruna sahip oldukları görülmüştür. İntraoperatif dönemde bu grup hastalar hemodinamik açıdan daha stabil seyretmiş ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır. Ayrıca remifentanil veya fenilefrin gereksinimlerinde herhangi bir farklılık olmamıştır (16). Fabien ve ark.'nın elektif jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren 70 hastada yaptıkları tek merkezli randomize çalışmada, NOL

indeks ve standart hemodinamik parametrelere dayalı fentanil uygulaması karşılaştırılmış, NOL indeks grubunda toplam intraoperatif fentanil tüketimi ortalama %22,5 daha düşük bulunmuş ancak bu farkın anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (17). Niebhagen ve ark.'nın NOL monitörizasyonunun, 50 erkek hastada "da Vinci" prostatektomisi sırasında toplam opioid tüketimini azaltıp azaltmayacağını inceledikleri randomize tek kör çalışmada NOL monitörizasyonu ile izlenen hastalarda toplam opioid tüketiminde anlamlı bir azalma olmadığı bildirilmiştir (18).

Bizim çalışmamızda da intraoperatif toplam verilen remifentanil dozu iki grupta da ($0.14 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$) benzerdi. Çalışma ve kontrol grupları kıyaslandığında hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, vazoaaktif ajan ve nitrogliserin uygulanan hasta sayıları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat supratentorial tümörlerde kontrol ve çalışma grubuna göre alt grup analizi yapıldığında bradikardi olan ve atropin uygulanan hasta sayısı kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla idi. ($p: 0,029$) Bu, hemodinamik parametrelere göre doz ayarlaması yapılan kontrol grubunda, kontrolsüz remifentanil uygulamasından kaynaklanıyor olabilir.

Şiddetli ağrılı uyaran olarak kabul edilen, entübasyon, çivili başlık takılması, cilt insizyonu ve kraniotomiden önce ve sonra gözlenen NOL indeks değerleri arasından anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamızda entübasyon sonrası NOL indeks %95 oranında artarken KAH artışı sadece %14 oranında olmuştur. Ayrıca bu dört ağrılı uyaran sonrası ortalama olarak NOL indekste %120 artış görülürken, KAH'nda %6.3 artış görülmüştür.

Literatürde bir çok çalışma NOL indeks monitörizasyonunun nosisepsiyon değerlendirilmesinde veya ağrılı uyaranları ayırt etmede güvenilir bir monitör olduğunu belirtir (3,8,11,70,71). Martini ve ark. propofol-remifentanil anestezisi altında nosiseptif olayları tespit etmek için NOL indeks monitörü kullanmışlar ve bunu kap atım hızı ve ortalama arter basıncı ile karşılaştırdıkları zaman NOL indeks monitörünün zararlı uyaranları tespit etmede daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir (70). Treister ve ark. uyanık gönüllülerde üç farklı yoğunluktaki zararlı uyarıya karşı NOL indeks

değişikliklerini incelemişler ve NOL indeksin farklı yoğunluktaki zararlı uyaranlar arasında belirgin bir ayırım yapamasa da, ağrılı ve ağrısız dönem arasında ayırım yapabildiğini bildirmişlerdir (8). Edry ve ark. NOL indeksin, zararlı uyaran olmadığı dönemde değişmeden kaldığını, zararlı uyaranlar sırasında önemli ölçüde arttığını gösterdiler. Ayrıca entübasyon ve cilt insizyonu gibi bu zararlı uyaranları, zararlı olmayan uyaranlardan ayırt etmede test edilen diğer ölçümlerden daha iyi performans gösterdiğini de buldular (11). Bollag ve ark. da, NOL indeksin entübasyon, cilt insizyonu, trokar yerleştirilmesi gibi zararlı uyaranları tespit etmede kalp hızı değişikliklerine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu gözlemlediler (71). Renaud-Roy ve ark. yaptıkları çalışmada farklı remifentanil infüzyon hızlarında zararlı uyaranlara verilen NOL indeks değerleri arasında anlamlı bir ters korelasyon olduğunu buldular. Ayrıca NOL indeksin standardize zararlı uyaranları tespit etmede daha spesifik ve sensitif olduğu sonucuna ulaştılar (3). Stöckle ve ark. yaptıkları çalışmada epidural analjezi uygulanan genel anestezi altındaki hastalarda çeşitli remifentanil dozları ile zararlı uyaranları belirlemede NOL indeksin kapasitesini analiz ettiler. NOL indeksin hem klinik hem de deneysel standardize uyaranları yüksek sensitivite ve spesifite ile saptayabildiğini, ağrılı uyaranları tespit etmede, KAH veya OAB gibi diğer parametrelere göre daha duyarlı olduğunu tespit ettiler (118).

Bu çalışma intrakranial kitle cerrahisi geçiren hastalarda etki yeri hedeflenerek uygulanan hedef kontrollü infüzyon sırasında NOL indeks ile monitörizasyonun standart monitörizasyon ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önceki çalışmalar intraabdominal cerrahilerde yapılmıştır. Elektroensefalogram tabanlı indeksler üreten BİS gibi indeksler, genel anestezi altında farkındalığın önlenebileceğini garanti etmez. Bu indeksler, belirli bir anestezi ilacının beyinde etkilerini nasıl gösterdiğinin nörofizyolojisiyle doğrudan ilişkili olmadığı için, beyin ilaçlara verdiği tepkilerin doğru bir resmini veremezler. İntrakranial kitle cerrahisi geçiren hastalarda ise bu durum daha karmaşık ve belirsiz olabilir. Remifentanil için de intrakranial kitle cerrahisi geçiren hastalarda hedef kontrollü infüzyon sistemi uygulanarak ağrı monitörizasyonunun kullanıldığı çalışma yoktur. Literatürde bu cerrahilerde

hedef kontrollü infüzyon sistemi ile kullanılan hipnotik ve analjezik ilaçların etki yeri konsantrasyonları, eliminasyonu, dağılım hacmi, klirensi gibi veriler belirsizdir ve yetersizdir. İntrakranial kitle cerrahisinde hedef kontrollü infüzyon sisteminin uygulandığı ve ağrı monitörizasyonu kullanıldığı daha geniş hasta gruplarını içeren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;31;137(3):473-77.
2. Ledowski T. Objective Monitoring of Nociception: A Review of Current Commercial Solutions. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):312-21.
3. Renaud-Roy E, Stöckle PA, Maximos S et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2019;66(9):1049-1061.
4. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2007;54(1):58-72.
5. Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Current Opinion in Anesthesiology*. 2011;24(6):665-70.
6. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free Anesthesia: A Different Regard to Anesthesia Practice. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2018;31(5):556-61.
7. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C et al. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anesthesia*. 2009;103(4):586-93.
8. Treister R, Kliger M, Zuckerman G et al. Differentiating between heat pain intensities: the combined effect of multiple autonomic parameters. *Pain*. 2012;153(9):1807-14.
9. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. 2013 Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2013; 27:659-68.

10. Stockle PA, Julien M, Issa R et al. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84(10):1160-68.
11. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the Nociception Level index, a noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology*. 2016;125(1):193-203.
12. Dandan M, Jiahui M, Huayong C, Dongliang M, Hao K, Lingzhi Y. Nociception monitors vs. standard practice for titration of opioid administration in general anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Medicine*. 2022;25:2360.
13. Meijer FS, Martini C., Broens S et al. Nociception-guided versus standard care during remifentanil-propofol anesthesia: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):745–55.
14. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C et al. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial *British Journal of Anaesthesia*. 2021;126(2):516-24.
15. Meijer F, Honing M, Roor T et al. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial, *British Journal of Anaesthesia*. 2020;125(6):1070-78.
16. Renaud-Roy E, Morisson L, Brulotte V et al. Effect of combined intraoperative use of the Nociception Level (NOL) and bispectral (BIS) indexes on desflurane administration. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2022;1;41(3):101081.
17. Espitalier F, Idrissi M, Fortier A et al. Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial, *Journal of Clinical Anesthesia*. 2021;75:110497.

18. Niebhagen F, Golde C, Koch T, Hübler M. Does NoL monitoring affect opioid consumption during da Vinci prostatectomy? *Anaesthesiologie*. 2022;71(9):683-688.
19. Armstrong TS, Cohen MZ, Eriksen LR, Hickey JV. Symptom clusters in oncology patients and implications for symptom research in people with primary brain tumors. *Journal of Nursing Scholarship*. 2004;36(3):197-206.
20. Şimşek AB, Dicle A. Primer beyin tümörü: Klinik özellikler, tedavi ve bakım. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2017 20;6(2):102-13.
21. Hacıyakupoğlu E, Oktay K, Olguner SK, Yılmaz DM, Hacıyakupoğlu S. Metastatik beyin tümörleri. *Cukurova Medical Journal*. 2014;39(2):191-202.
22. Jellish W, Edelstein S. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;121:1623-33.
23. Kayhan Z. *Klinik Anestezi. Genişletilmiş 4. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul; 2019.*
24. Mölders P, Alders JB. Synopsis Neuroanesthesia: Brain, Anesthetics and Skills, *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018;53(9),618-30.
25. Absolam, AR. *Overview of Target-Controlled Infusions and Total Intravenous Anaesthesia. Academia Press, Belçika; 2019.*
26. Sebel SP. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*. 1989;71(2):260-77.
27. Shafer, A, Doze AV, Shafer LS, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia *Anesthesiology*. 1988;69(3):348-56.
28. Gale T, Leslie K, Klugger M. Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth. *Anaesthesia Intensive Care*. 2001;29(6):579-84.

29. Marsh B, White M, Morton N, Kenny NG. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*. 1991;67(1):41-8.
30. Schnider WT, Minto FC, Gambus LP et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170-82.
31. Schnider WT, Shafer LS, Minto FC et al. The influence of age on propofol pharmacodynamic. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1502-16.
32. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *British Journal of Anaesthesia*. 2016; 16(3):92-7.
33. Al-Rifai Z., Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: practical aspects of using total intravenous anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;16(8):276-80.
34. Eleveld DJ, Proost JH, Cortinez LI, Absolam RA., Struys MRF. A general purpose pharmacokinetic model for propofol *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118(6):1221-37.
35. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*. 2005;65:1793-823.
36. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995;29(2):80-94.
37. Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;92(4):493–503.
38. Egan TD, Kern SE, Muir KT, White J. Remifentanil by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and age effect investigation in human volunteers. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;92:335–43.
39. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andresen C, Cohane C, Shafer LS. A model of the ventilatory depressant potency of remifentanil in the non-steady state. *Anesthesiology*. 2003;99(4):779-87.

40. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. *Nature*. 1906;76,122.
41. Woolf JC. What is this thing called pain?. *Journal of Clinical Investigation*. 2010; 120(11):3742–44.
42. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2014;25(4):629-38.
43. Raja SN, Dougherty PM. Anatomy and Physiology of Somatosensory and Pain Processing. In *SPEC - Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia (Reprint)*. Elsevier Inc. 2005;1-6.
44. Rosenquist RW, Vrooman BM. Chronic pain management. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. Fifth Edition. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (Eds). New York, McGraw-Hill Education. 2013;1023-85.
45. Dydyk AM, Grandhe S. Pain Assessment. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
46. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition From Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. *Pain Physician*. 2019;(5):479-88.
47. Nicholas M, Vlaeyen WSJ, Rief W et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
48. Hoon K. Intraoperative Nociception Monitoring. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2015;10:227-34.
49. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Practice and Research in Clinical Anaesthesiology*. 2013;27(2):235-47.
50. Steyaert A, Kock M. Chronic postsurgical pain. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2012;25(5):584-8.
51. Finley MJ, Happel CM, Kaminsky DE, Rogers TJ. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cellular Immunology*. 2008;252(1-2):146-54.

52. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618-125.
53. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*. 2009;10(9): 895–926.
54. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152:2-15.
55. Fletcher D, Martinez V. Clinical outcomes to evaluate opioid-induced hyperalgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114:851.
56. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112:991–1004.
57. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104:570–87.
58. Richebe P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology*. 2018;129:590–60.
59. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(1):81-90.
60. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanyl Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*. 2017;127(2):284-92.
61. Jain N, Gera A, Sharma B, Sood J, Chugh P. Comparison of Surgical Pleth Index-guided analgesia using fentanyl versus conventional analgesia technique in laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiologica*. 2019;85(4):358-65.
62. Ghanty I, Schraagcorresponding S. The quantification and monitoring of intraoperative nociception levels in thoracic surgery: a review. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(9): 4059–71.

63. Gurumeta AA, Melchor JR, Francés C, Calvo-Vecino JM. Monitoring of nociception, reality or fiction? *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017;64(7):406-14.
64. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2005;17(2):86-90.
65. Guignard B. Monitoring analgesia, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2005;20(1):161-80.
66. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(3):765-73.
67. Ledowski T, Rode IS. Predicting acute postoperative pain by the Qnox score at the end of surgery: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;124(2):222-26.
68. Jensen EW, Valencia JF, López A et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:933-41.
69. Sahni R. Noninvasive monitoring by photoplethysmography. *Clinics in perinatology*. 2012;39(3):573-83.
70. Martini CH, Boon M, Broens SJ. Et al. Ability of the Nociception Level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol – remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2015;123(3):524-34.
71. Bollag L, Jelacic S, Delgado UC, Wu C, Richebe P. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. 2018;22(7):875.
72. Coeckelenbergh S, Doria S, Patricio D et al. Effect of dexmedetomidine on Nociception Level Index-guided remifentanil antinociception. *European Journal of Anaesthesiology*. 2021;38(5):523-33.

73. Ledowski T, Schlueter T, Hall N. Nociception level index: do intraoperative values allow the prediction of acute postoperative pain? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2022;36(2):349-54.
74. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wesseler S et al. Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study, *Anesthesia & Analgesia*. 2020;130(5):1264-73.
75. Meijer FS, Niesters M, Velzen M et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials, *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2020;34(4):629-41.
76. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97: 534-40 .
77. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck A.J et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118: 934-44.
78. Neuman MD, Bateman T, Wunsch H. Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet*. 2019;393(10180): 1547–57.
79. Koehler RM, Okoroafor UC, Cannada LK. A systematic review of opioid use after extremity. *Injury*. 2018;49(6):1003-7.
80. Bedene A, Lijfering MW, Niesters M. Opioid prescription patterns and risk factors associated with opioid use in The Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e1910223.
81. Bergeron C, Brulotte V, Pelen F et al. Impact of chronic treatment by β 1-adrenergic antagonists on Nociceptive-Level (NOL) index variation after a standardized noxious stimulus under general anesthesia: a cohort study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2022; 36(1):109-20.

82. Santella M, Richebé P, Godin N, Brulotte V. Nociception level index variations in patients with complex regional pain syndrome: a pilot study, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2022;36(6):1851-58.
83. Nilsson LM. Respiration signals from photoplethysmography, *Anesthesia & Analgesia*. 2013;117(4):859-65.
84. Lestari G, Abuzairi T. Design of Portable Galvanic Skin Response Sensor for Pain Sensor. 2020 International Conference on Smart Technology and Applications, Surabaya, Indonesia. 2020.
85. Overdyk F. Monitoring Nociception Using NOL Technology During Anaesthesia A Pocket-Guide for Clinicians. 2019;1:1-13.
86. Huiku M, Uutela K, van Gils M. Assessment of surgical stress during general anaesthesia, *British Journal of Anaesthesia*. 2007;98(4):447-55.
87. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99:359-67.
88. Mustola S, Parkkari T, Uutela K et al. Performance of surgical stress index during sevoflurane-fentanyl and isoflurane-fentanyl anesthesia, *Anesthesiol Res Pract*. 2010: 810721.
89. Hyde, Daniel J. Pain monitor: reality or fantasy in ambulatory patients / *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2019 - 32(6):697.
90. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal, *British Journal of Anaesthesia*. 2016;117(3):371-4.
91. Ledowski T, Schneider M, Gruenewald M et al. Surgical pleth index: prospective validation of the score to predict moderate-to-severe postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):328-32.
92. Won YJ, Lim BG, Kim YS. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal for research in Medical Science*. 2018;46:4386–98.

93. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2008;21:796-804.
94. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clinical Neurophysiology*. 2008;119(6):1358-64.
95. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. 2021;68(4):566-78.
96. Aissou M., Snauwaert A., Dupuis C et al. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology*. 2012;116:1006-12.
97. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL et al. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Archives of Disease in Childhood*. 2014;99(12):1125-31.
98. Martinez JS, Wey PF, Lions C et al. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: a prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy, *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(3):765-72.
99. Turan G, Yildirim A, Kuplay YY et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2017;67(4):370-75.
100. Lakshman K, Bansal S, Umamaheswara R, Ganne S. Analgesia Nociception Index Monitoring During Supratentorial Craniotomy. 2019;31(1):57-61.
101. Chan MT, Gin T, Poon WS. Propofol requirement is decreased in patients with large supratentorial brain tumor. *Anesthesiology* 1999; 90: 1571–6
102. Bansal S, Ramesh VJ, Umamaheswara Rao GS. Fentanyl co-administration decreases the induction dose requirement of propofol in patients with supratentorial tumors and not in patients with spinal lesions. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012;24:345–9

103. Ferreira DA, Nunes CS, Lobo F et al. Brain tumors may alter the relationship between bispectral index values and propofol concentrations during induction of anesthesia. *J Clin Anesth* 2008;20:116–21
104. Kim SH, Propofol Requirement in Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Tumors Undergoing Transsphenoidal Surgery *J. Clin. Med.* 2019;8,571
105. Sahinovic MM, Beese U, Heeremans EH, et al. Bispectral index values and propofol concentrations at loss and return of consciousness in patients with frontal brain tumours and control patients. *Br J Anaesth* 2014; 112: 110–7
106. Huggins, NJ. Diprifusor for neurosurgical procedures. *Anaesthesia.* 1998; 53:53-55
107. Sneyd JR, Andrews CJ, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanil and sevoflurane/remifentanil for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *British journal of anaesthesia.* 2005;1;94(6):778-83
108. Loo KY, Omar SC, Zaini RH, Hassan WM, Seevaunnamtum P. A Comparison of the Effects of Prolonged Infusion of Propofol 2% and 1% During Total Intravenous Anaesthesia Using Target-Controlled Infusion Technique for Elective Neurosurgery. *The Malaysian Journal of Medical Sciences:*. 2022;29(4):75
109. Kim SH, Kim N, Kim EH, Suh S, Choi SH. Propofol Requirement in Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Tumors Undergoing Transsphenoidal Surgery. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;26;8(5):571
110. Djian MC, Blanchet B, Pesce F et al. Comparison of the time to extubation after use of remifentanil or sufentanil in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: a prospective, randomized, double-blind trial. *Clinical therapeutics.* 2006;1;28(4):560-8
111. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Amorim P. Clinical variables related to propofol effect-site concentrations at recovery of consciousness after

- neurosurgical procedures. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2005;1;17(2):110-4
112. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013;110:622-8
113. Chen X, Thee C, Gruenewald M et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology* 2010;112:1175-83
114. Sabourdin N, Diarra C, Wolk R et al. Pupillary pain index changes after a standardized bolus of alfentanil under sevoflurane anesthesia: first evaluation of a new pupillometric index to assess the level of analgesia during general anesthesia. *Anesth Analg* 2019;128:467-74
115. Won YJ, Lim BG, Lee SH et al. Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia: a randomized controlled trial. *Medicine* 2016;95:35
116. Gruenewald M, Willms S, Broch O, et al. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2014;112:898-905
117. Colombo R, Raimondi F, Rech R, et al. Surgical pleth index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:837-45
118. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(2):200–13.

TEŞEKKÜRLER

Anesteziyoloji ve Reanimasyon asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde çok büyük emeği olan, kendi bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan ve beni teşvik edip yönlendiren, eğitimimdeki katkılarının yanı sıra hiçbir konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulamaları Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Hocam Prof. Dr. Hülya BİLGİN'e, kendime örnek aldığım ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, tüm bilgi birikim ve becerisini bize aktaran, üzerimizde büyük emeği olan sevgili hocam Sayın Doç. Dr. Selcan AKESEN'e, tüm süreç boyunca yanımda olan, manevi desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübesini bize aktaran Öğr. Gör. Dr. Seda CANSABUNCU'ya, çalışmamda bana destek olan Uzm. Dr. Didem ALEMDAR'a, birlikte keyifli ve güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma, kıymetli anestezi teknikeri arkadaşlarıma ve yoğun bakımda çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman en büyük destekçim olan sadece asistanlık süreci değil bütün hayatım boyunca yardımına koşan, bana varlıklarıyla güç veren annem ve babam başta olmak üzere bütün aileme, sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, varlığıyla hayatımı anlamlandıran, bana güç veren, yol arkadaşım, canımdan çok sevdiğim değerli eşim Tuğba DEMİREL'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışmamda bana maddi destek sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Karabük'te doğdum. İlköğretimi Aydınlıkevler İlköğretim Okulu, Demir Çelik İlköğretim Okulu ve Yenişehir Atatürk İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi Karabük Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2010 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım ve 2017 yılında mezun oldum. 2017-2018 yılları arasında 5 ay süreyle Muş Bulanık ve Malazgirt İlçelerinde Acil Serviste pratisyen hekim olarak görev yaptım. Nisan 2018 tarihinden bu yana Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.