T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA SEVOFLURAN VE SEVOFLURAN-REMİFENTANİL UYGULAMALARINDA BİSPEKTRAL İNDEKS DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Feride KARACAER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ

ADANA-2009

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA SEVOFLURAN VE SEVOFLURAN-REMİFENTANİL UYGULAMALARINDA BİSPEKTRAL İNDEKS DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Feride KARACAER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileriyle beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. Tayfun Güler'e, Doç. Dr. Hayri Özbek'e, Doç. Dr. Yasemin Güneş'e, Doç. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Doç. Dr. Mehmet Özalevli'ye ve Doç. Dr. Murat Gündüz'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca asistanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım ve bu süre içerisinde emekliye ayrılan Prof. Dr. Hasan Akman'a ve Prof. Dr. Anış Arıboğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı ve Üroloji Anabilim Dalı'nda görevli öğretim üyesi hocalarım ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte uzun ve zor bir süreci aile ortamı şeklinde paylaştığımız; başta araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım olmak üzere, ameliyathane, Algoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı hemşire, teknisyen ve personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince desteklerini hiç esirgemeyen sevgili eşim Murat, canım kızım Derin Fem ve başta annem olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLO LİSTESİ IV
ŞEKİL LİSTESİ V
KISALTMA LİSTESİ VI
ÖZET VII
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Çocuklarda Genel Anestezi 3
2.2. Sevofluran 5
2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler 6
2.2.2. Minimum Alveoler Konsantrasyon 6
2.2.3. Farmakokinetik 7
2.2.4. Metabolizma 7
2.2.5. Solunum Sistemine Etkileri 7
2.2.6. Kardiovasküler Sisteme Etkileri 8
2.2.7. Nöromusküler Etkileri 8
2.2.8. Santral Sinir Sistemine Etkileri 8
2.2.9. Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri 9
2.2.10. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri 9
2.3. Remifentanil 9
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri 10
2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri 10
2.3.3. Farmakodinamik Özellikler 12
2.3.4. Hemodinamik Etkiler 13
2.3.5. Solunuma Etkileri 14
2.3.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri 14
2.3.7. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri 15
2.4. Bispektral İndeks (BİS) 15
2.4.1. Tarihsel Gelişim 15
2.4.2. Bispektral İndeks'in Teorik Zemini 16
2.4.3. BİS İndeksi 18
2.4.4. BİS İndeksini Etkileyen Faktörler 18
2.5. Veküronyum 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. Hastaların Seçimi 20
3.2. Preoperatif Dönem 20
3.3. İntraoperatif Dönem 20
4. BULGULAR 22
4.1. Demografik Bulgular 22
4.2. Operasyona Ait Bulgular 22
4.3. Hemodinamik Değişiklikler 23
4.3.1. Kalp Atım Hızı (KAH) 23

4.3.2. Sistolik Kan Basıncı (SKB) 23
4.3.3. Diyastolik Kan Basıncı (DKB) 24
4.3.4. Endtidal Sevoflurane Değerleri 25
4.3.5. BİS 25
4.3.6. Otonomik Yanıtlar 26
4.4. İstatistik ve Verilerin Sunumu 26
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 33
KAYNAKLAR 34
ÖZGEÇMİŞ 44

TABLO LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1. Sevofluranın Yaşlara Göre Değişen MAK Değerleri **7**
Tablo 2. BİS İndeksinin Elde Edilmesi **17**
Tablo 3. BİS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon **18**
Tablo 4. Olguların demografik verileri **22**
Tablo 5. Operasyon türleri **22**
Tablo 6. Olguların endtidal sevofluran değerleri **25**
Tablo 7. Olguların BİS değerleri **26**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1. Olguların KAH Değerleri 23
Şekil 2. Olguların SKB Değerleri 24
Şekil 3. Olguların DKB Değerleri 24

KISALTMA LİSTESİ

BİS : Bispektral indeks

EEG : Elektroensefalografi

MAK : Minimum alveoler konsantrasyon

ASA : American Society of Anestesiologist

EKG : Elektrokardiyografi

SQI : Signal quality index

SR : Supresion ratio

EMG : Elektromyografi

$ETCO_2$: Endtidal CO2

HFIP : Heksafluoroisopropanol

FDA : Food and Drug Administration

KAH : Kalp atım hızı

SKB : Sistolik kan basıncı

DKB : Diyastolik kan basıncı

SpO_2 : Periferik oksijen saturasyonu

ÖZET

Çocuklarda Sevofluran ve Sevofluran-Remifentanil Uygulamalarında Bispektral İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamız pediatrik elektif cerrahilerde anestezi sağlamak amacıyla kullanılan ajanların anestezi derinliği,sevoflurane tüketimi ve hemodinamik parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza fakülte etik kurulu ve ebeveyn onayları alınarak, yaşları 3-10 yaş arasında değişen, ASA I-II grubu 1 saatten uzun sürecek elektif cerrahi geçirecek 60 adet çocuk hasta alındı.Hastalar monitörize edildikten sonra 2 gruba ayrıldı ve tüm hastalarda anestezi indüksiyonu sevofluran inhalasyonu ile yapıldı.

Birinci grupta indüksiyonu takiben anestezi idamesi MAK:%0,5-2 olacak şekilde sevofluran inhalasyonu ile sağlandı. İkinci grupta indüksiyonu takiben 0,5 µ/kg remifentanil 1 dakikada yüklendi ve idame için 0,25 µ/kg/dk remifentanil infüzyonu ve MAK: %0,5-2 olacak şekilde sevofluran inhalasyonu verildi.

Her iki grupta da peroperatif devamlı olarak bispektral indeks değerleri takip edildi ve 5 dakikada bir kaydedildi. Aynı zamanda peroperatif kalp atım sayısı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, oksijen saturasyonu, end-tidal sevofluran konsantrasyonu, gözyaşı, terleme, öksürme ve ıkınma gibi otonomik yanıtlar takip edilerek 5 dakikada bir kaydedildi.

Bulgular: Yapılan tüm ölçümlerde KAH'nın istatistiksel olarak Grup 2'de Grup 1'e göre daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında ise her iki grupta fark yoktu ($p>0,05$). Çalışmamızda endtidal sevofluran konsantrasyonlarının Grup 1'de istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). BİS ölçümlerinin değerlendirilmesinde ise Grup 2'de değerlerin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Çalışmaya alınan olguların hiçbirinde otonomik yanıtlara rastlanmadı; dolayısıyla bu parametre istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Sonuç: Çalışmamızda sevofluran ve remifentanil uygulanan grupta, sadece sevofluran uygulanan gruba göre BİS değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat endtidal sevofluran konsantrasyonlarının daha düşük olduğu saptandı. Sonuçta; remifentanilin BİS değerleri üzerine bir etkisi olmadığı, sadece hemodinamik yanıtı baskıladığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Bispektral indeks, sevofluran, remifentanil.

ABSTRACT

In Children Sevofluran and Sevofluran-Remifentanil applications Bispectral index values comparison.

Purpose: We aim to plan to explore provide durgs depth of anesthesia for pediatric elective surgery, comparison of sevoflurane consumption and influence on hemodynamic parameters.

Method: 60 children aged from 3 to 10 years and ASA 1-2 were included in elective surgery which take time more than 1 hour. For our study we get, ethic committee of the faculty's and parent's approval. After monitoring the patients they allocated in two gruops and anestheasia was induced by %7 sevoflurane.

In Group 1 anesthesia was maintained by sevoflurane at MAC %0.5-2. In group 2 after the induction, 0.5 mc/kg remifentanil given in 1 minute and maintained by sevoflurance at MAC %0.5-2 and 0,25 µ/kg/dk remifentanil infusion. In each group peroperative BIS, heart rate, sevofluran, otonomic reflex like tears, cough, sweating and strain recorded in every 5 minutes.

Result: In all measurement we determined group 2's heart rate lower than group 1 ($p<0,05$) however there were no difference in sistolic and diastolic blood presure between two gruops ($p>0,05$). In our study we determine gruop 1's endtidal sevofluran values higher than group 2 ($p<0,001$) and group 2's BIS values higher than group 1 ($p<0,05$). We did not found any otonomic reflexes in patients consequently this parameter did not evaluated statistical.

Conclusion: In our study, group 2's BIS values higher than group 1 but group 2's endtidal sevofluran values lower than group 1 . We determined remifentanilin did not influence BIS value just decrease hemodinamic parameters.

Key words: Bispectral index, sevofluran, remifentanil.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Genel anestezi esnasında uyanıklık hali psikolojik travmaya neden olabilecek düzeyde korkunç bir deneyim olabilir. Özellikle pediatrik hastalarda, anestezi çocuğu geçireceği cerrahi işlemin travmasından korumak için uygulanmalıdır. Anestezinin kendisi bir travma olmamalı; dolayısıyla yeterli derinlikte olmalıdır.

Genel anestezi uygulaması sırasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesi süregelen bir problemdir ve oldukça kompleks bir konudur[1,2]. Geleneksel yaklaşımda anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjonktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıt, terleme, gözyaşı salgılanması, solunumun düzeni ve derinliği gibi klinik belirtilerle karar verilir[3]. Ancak her zaman bu klinik bulgular anestezi derinliğinin yeterli göstergesi olmayabilir. Günümüzde anestezik maddelerin yetersiz ya da aşırı dozda kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek zararlı hemodinamik etkiler, farkındalık ve ekonomik kaybın önlenmesi amacı ile değişik teknik ve araçların kullanılması artmıştır[4]. Bu amaca yönelik yeni geliştirilmiş monitörizasyon tekniklerinden biri de BİS analizidir. BİS, anestezik ve sedatif ilaçların hipnotik etkilerini ölçmek için geliştirilen işlenmiş bir EEG parametresidir. Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir.100-81 değeri tam uyanıklık durumunu, 80-61 değeri hafif sedasyonu, 60-41 değeri orta hipnotik seviyeyi, 40 ve altındaki değerler ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır[5].

BİS ile anesteziklerin sedatif ve hipnotik etkilerinin korele olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır[6]. Bu çalışmaların bazılarında anestezik ilaçların kombine edilmeden tek başına kullanılması durumunda, sedasyon düzeyi, bilinç kaybı ve cilt insizyonuna motor yanıt ile BİS değerleri arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir[7,8].

Anestezi derinliğini gösteren monitörlerin kullanımı ile anestezi maliyetinin düşürülmesi mümkün olabilir. Bu amaca yönelik çalışmalardan bazılarında BİS monitörizasyonu ile daha kesin bir anestezi derinliği titrasyonu yapılarak, anesteziklerin

ekonomik kullanımlarının sağlandığı; propofol, sevofluran, desfluran ve izofluran tüketiminin azalarak derlenmenin daha hızlandığı gösterilmiştir[9].

Çalışmamızda elektif cerrahi geçirecek 3-10 yaş arası pediatrik hastalarda anestezi uygulamak amacıyla kullanılan ajanların BİS monitörizasyonu kullanılarak anestezi derinliği, sevoflurane tüketimi ve hemodinamik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocuklarda Genel Anestezi

Çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri erişkinlerden ve gelişim durumuna göre birbirlerinden çok farklıdır. Çocukların vücut sıvılarının dağılımı, organların maturasyon dereceleri, fonksiyonları ve psikolojileri bu dönemde hızla değişerek erişkine yakın değerlere ulaşır. Fakat akılda tutulması gereken şey, çocuğun hiçbir açıdan minyatür bir erişkin olmadığıdır. Bu farklılıklar anestezi uygulamalarının güvenliği için iyi bilinmelidir[10].

Doğumda nöronların yalnız ¼'ü varken 12. ayda korteksteki sinir hücreleri ve beyin sapının gelişimi hemen hemen tamamlanır. Dendritik bağlantıların ve miyelinizasyonun gelişimi 3. yıla kadar sürer[11].

Genellikle bebek ve çocuklarda koroner hastalık nadir, hayatı tehdit eden aritmiler seyrek, kardiyovasküler stres yanıtlar iyi gelişmiş olduğundan kardiak sorunu olmayan çocukta anestezi kardiak açıdan daha güvenli olabilir[12]. Çocuklarda sistolik kan basıncı doğumdan itibaren yükselir ve adolesan çağda erişkin düzeyine ulaşır. Diastolik kan basıncı ise bir yaşına kadar artar ve sonra sabit kalır[13]. Kalp hızı ilk üç aylık bebekte en hızlı (160/dk) olup giderek yavaşlar ve beş yaşında erişkin seviyesine ulaşır[11,14]. Çocuklukta özellikle yenidoğanda kardiak outputu etkileyen en önemli etken kalp hızıdır. Çocuklarda kardiak output giderek azalır ve adolesanda erişkin değerine ulaşır. Anestezikler tarafından kalp hızının düşürülmesi kardiak outputu kolaylıkla düşürür[15].

Larinks huni şeklindedir. İnfantta C2 seviyesindeyken erişkinde C4-C6 seviyesindedir. Bu yüksek pozisyon yutkunma ve solumanın aynı zamanda yapılabilmesine izin verir. Krikoid kartilaj tam halka şeklindedir ve bu bölge larinksin en dar kesimidir. Büyük endotrakeal tüpün yerleştirilmesini takiben doku travması ve ödem olasılığı yüksektir[11]. Erişkinde sağ ana bronş daha dik açıyla ayrılırken, çocuklarda her iki bronş eşit açıyla ayrılır. 18 yaşına kadar larinks, trakea ve bronş duvar kalınlığı, lümen çapına göre ince olduğundan kolaylıkla kollabe olabilir[16].

Operasyon öncesi çocukların değerlendirilmesine her zaman için özenli bir özgeçmiş sorgulaması ve dikkatli bir fizik muayene ile başlanmalıdır. Özgeçmiş araştırmasında çocuğun yaşı, doğumdan itibaren gelişimi, normal kilo alıp almadığı,

aktivitesi, egzersiz toleransı, genel sağlık durumu, allerji öyküsü, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş operasyonlar ve anesteziye bağlı sorunlar araştırılmalıdır[17].

Dolu mide, gastroözefagial reflü ve mide içeriğinin aspirasyon riskini arttırır ve perioperatif mortalite ve morbiditeyi yükseltir[18]. Genellikle kabul gören beslenme protokolleri; 6 aydan küçük bebekler operasyondan 4 saat öncesine kadar beslenir, 2 saat öncesinde 2-3 mlt/kg miktarında su ve elma suyu alabilirler. 6 ay-3 yaş grubu operasyondan 6 saat öncesine dek beslenir, 3 saat öncesinde 2-3 mlt/kg su ve elma suyu alabilir. 3 yaşın üzerindeki çocuklar ise operasyondan 8 saat öncesine dek beslenir, 3 saat öncesinde 2-3 mlt/kg su ve elma suyu alabilirler[19].

Çocuklarda Farmakolojik Özellikler: Çocuklarda ilaç dozu hesaplanmasında vücut yüzey alanına göre ilaç dozu hesaplaması uygun görülse de pratik olması açısından genellikle kilo başına doz hesabı kullanılır. Çocukların ekstrasellüler alanı erişkinin neredeyse iki katı olduğundan ilaçların dağılım volümü artmıştır. Pek çok ilaç erişkinlerde kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır[20].

Çocukların alveoler ventilasyonları yüksek, fonksiyonel rezidüel kapasiteleri düşüktür. İnhalasyon anesteziklerinin kullanımında, damardan zengin olması nedeniyle hızla alveoler konsantrasyon yükselir ve çocuklarda indüksiyon erişkinlere göre daha hızlı olur. Çocuklarda minimum alveoler konsantrasyon erişkine göre yüksektir[21,22,23].

Bazı barbütiratlar ve opioidler, özellikle yenidoğan ve bebeklerde kan-beyin bariyerini geçerek solunum merkezi üzerinde daha uzun ve yoğun etki oluşturduklarından doz azaltılması gerekebilir[23].

İndüksiyon: Çocuklarda genelikle inhalasyon anesteziği ile indüksiyon tercih edilir. İndüksiyonda tercih edilecek ajan halotan veya sevoflurandır. Halotanın kan-gaz partisyon katsayısı yüksek olduğundan indüksiyon hızlı olamamaktadır. Sevofluran, daha az irritan oluşu ve kan-gaz partisyon katsayısı düşük olmasından dolayı çocuklarda güvenli ve hızlı bir indüksiyon sağlar. Çocukların yaşları küçüldükçe alveoler ventilasyonun yüksek, rezidüel kapasitenin düşük olması ve santral sinir sisteminin kanlanması fazla olacağından indüksiyon hızlanacaktır. İnhalasyon anestezisi sırasında oksijen ve azot protoksid kullanılması indüksiyonu kolaylaştırır[21]. İntravenöz indüksiyon yapma olasılığı varsa propofol 3-5 mg/kg, tiopental 5 mg/kg veya ketamin 1-2 mg/kg kullanılabilir[20].

Monitörizasyon: Çocuklarda da erişkinde olduğu gibi rutin monitörizasyon yöntemleri kullanılır.

Nabız: Çocuk ve bebeklerde kardiak output kalp hızına bağlı olduğundan, bradikardi geliştiğinde kardiak outputları hızla düşer. Ufak çocuklar bradikardi geliştirmeye yatkınlardır ki kalp hızlarının sürekli izlenmesi gerekir[24,25].

EKG: Çocuklarda hipovolemi, hipoksi, asidoz, alkaloz, hipo ve hiperkalemi olmadıkça ciddi aritmiler gelişmez[24,25].

Kan Basıncı: Anestezik ajanlar çocuklarda kan basıncını erişkinlere oranla daha fazla düşürürler. Çünkü anestezik ajanların miyokard kontraktilitesi ve periferik vasküler direnç üzerine olan etkileri erişkinden fazladır[24,25].

Pulse Oksimetre: Oksijenizasyonun sürekli monitörizasyonunu sağlayan en önemli noninvaziv işlemlerden birisidir[24].

Kapnografi: Solunum havası içindeki CO_2 konsantrasyonunu ölçer. Alveoler CO_2, arteriel CO2'e yakındır. $ETCO_2$, alveoler gaz karışımını yansıtır ve $PaCO_2$ ile arasında 0-5 mm-Hg'lık fark vardır[24,26].

Anestezik Gaz Monitörizasyonu: Kullanılan ajanı gösterirken, vaporizatör arızaları hakkında bilgi verir. Hastanın klinik değerlendirilmesinin yerine geçmemekle birlikte anestezinin derinliği hakkında bilgi verir[24].

Anestezinin İdamesi: Damar yolu açıldıktan sonra monitörizasyon tamamlanır. Eğer prosedür uygunsa maske ile anesteziye inhalasyon anesteziği ile devam edilebilir[21]. Entübasyon yapılacaksa tercih non-depolarizan kas gevşeticilerden yana olmalıdır[27]. Balonsuz tüpler tercih edilmeli, uygun çaptaki tüp hava yolunda 20-25 cmH_2O civarındaki basınçla hafif bir hava kaçağına izin verilmelidir[21]. Çocuklarda indüksiyon kadar anestezinin sonlanması da hızlı olmaktadır. Hastayı uyandırmak için cerrahi işlemin tamamen bitişini beklemekte fayda vardır. Bebeklerde derin anestezi altında ekstübasyon komplikasyonların azalmasını sağlar. Çocuklarda en sık karşılaşılan komplikasyon laringospazmdır. Meydana gelgiğinde %100 O_2'le basınçlı ventilasyon genellikle spazmı çözer[21].

2.2. Sevofluran

İnhalasyon anestezikleri, 1950'li yıllarda halotanın keşfi ile modern anestezik kavramına kavuşmuş, cerrahi alanda yeni bir çağın başlamasını sağlamıştır.

Metil eter anestezikler ideal bir volatil anesteziğin taşıması gereken özelliklerin bir çoğuna sahiptir. Bunlar arasında moleküler stabilite, alev almama, aritmi yapmama, nöronal eksitasyona yol açmama, kısmi kardiovasküler stabilite, letal/anestezik konsantrasyon oranının büyük olması, düşük konsantrasyonlarda serebral kan akımına ve son organa az etkili olması gibi özellikler vardır. Sevofluran, en son kullanıma giren metil eter anesteziklerdendir.

Metil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi olan sevofluran ilk kez halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip inhalasyon anesteziğini bulma çabalarının bir parçası olarak ilk kez 1960 yılında sentezlenmiştir. Ancak florür iyonu salınımı ve CO_2 absorbanları ile etkileşimi nedeniyle bu anestezikle ilgilenilmemiştir. 1988 yılında Japonya'da sevofluran ile ilgili araştırmalar yeniden başlamış ve1992 yılından sonra da dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır[28].

2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Sevofluran metil izopropil eterin florlanmış bir türevidir. Renksiz, oda sıcaklığında sıvı halde, yanıcı olmayan, hoş kokulu bir volatil anesteziktir.

Florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil)etileter yapısındadır. Geleneksel vaporizatörlerle kullanılabilir. Kan/gaz çözünürlüğü yaşla değişmez. Kaynama noktası halotan, izofluran ve enflurana eşit, desflurandan daha yüksektir. Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda patlayıcı değildir. Sevofluran kimyasal olarak stabildir, güçlü asitler ve ısı varlığında alt gruplarına indirgenmez, ancak güçlü baz varlığında indirgenir. Karbondioksit absorbanları ile temasında Bileşik A olarak bilinen pentafloroizopropenil florometil eter ve çok az miktarda Bileşik B olarak bilinen pentaflorometoksi izopropil florometil eter meydana gelebilir. Bileşik A oluşumunun, sevofluran konsantrasyonu, absorban tipi, anestezik gazların akım hızı ve anestezi süresinden de etkilendiği gösterilmiştir[29].

2.2.2. Minimum Alveoler Konsantrasyon

Diğer inhalasyon anesteziklerinde görüldüğü gibi azot protoksid hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sevofluranın MAK değerini azaltmaktadır (Tablo 1). Ayrıca barbütiratlar, opioidler, benzodiazepinler, alkol, ısı, santral ve periferik

katekolamin seviyesini etkileyen rezerpin, alfametildopa gibi ilaçlar da sevofluranın MAK değerini azaltırlar.

Tablo 1. Sevofluranın Yaşlara Göre Değişen MAK Değerleri

Yaş	%100 O2 içinde	%50 N2O/%50 O2 içinde
Yenidoğan	%3,3	
1-3 yaş	%2,6	%1,98
5-12 yaş	%2,4	%2,0
25 yaş	%2,5	%1,4
40 yaş	%2,5	%1,1
75 yaş ve üzeri	%1,4	%0,78

2.2.3. Farmakokinetik

Sevofluranın kan/gaz çözünürlük katsayısı 0,69'dur ve sadece desfluranın kan/gaz çözünürlüğü sevoflurandan büyüktür. Sevofluranın bazı dokularda, özellikle yağ dokusundaki erirliği desflurandan daha fazladır. Bu nedenle, teorik olarak uzayan anesteziler sonrasında derlenme desflurandan daha yavaş olacaktır[30].

2.2.4. Metabolizma

Sevofluran %5'ten daha az metabolizma olur. Metabolizması p450 enzim sistemi üzerinden olur. İnorganik florür ve karbondioksid salınması sonucu heksafluoroisopropanol (HFIP) oluşur. HFIP glukronik asitle konjuge olur ve üriner bir metabolit olarak elimine edilir[29].

2.2.5. Solunum Sistemine Etkileri

Sevofluran, diğer güçlü volatil anesteziklerde de kanıtlandığı gibi, doza bağımlı olarak solunumu deprese eder. Hiperkarbiye solunum merkezinin yanıtı azalır, tidal volüm düşer. Nahoş olmayan kokusu, solunum yollarında irritan etki göstermemesi ve düşük çözünürlüğe sahip olması nedeniyle, özellikle pediatrik hastalarda, indüksiyonda avantaj sağlar. Buna ek olarak, sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu korumaktadır[31].

2.2.6. Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Sevofluran kullanımı ile kalp hızı stabil seyretmektedir. Desfluranda gözlenen taşikardi oluşmamaktadır. Ancak diğer volatil anesteziklerde olduğu gibi sevofluran da doz bağımlı olarak kardiak debiyi, atım volümünü ve sistemik vasküler rezistansı azaltarak kardiak depresyona neden olmaktadır. Sistemik kan basıncında doz bağımlı, pulmoner arter basıncında ise doz bağımsız olarak azalma gözlenmiştir. Desfluran ve izofluranda gözlenen, end-tidal konsantrasyonda hızlı bir artışla, sempatik sistemin uyarılması ve sonuçta kardiovasküler sistemde hiperaktivite oluşması durumu sevofluran ile gözlenmemiştir. Halotandan farklı olarak myokardiumu epinefrine duyarsızlaştırmaz. Desflurandan daha az koroner vazodilatatördür, ama koroner çalma sendromu yapmaz[32].

2.2.7. Nöromusküler Etkileri

İnhalasyon anestezikleri, hem farmakolojik etki hem de etki süresi bakımından kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Sevofluranın veküronyum, panküronyum ve atraküryumun nöromüsküler etkilerini izofluranla eşit düzeyde arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur[32].

2.2.8. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Sevofluran ve izofluranın doz bağımlı olarak EEG değişiklikleri oluşturmaları benzerdir. Sevofluran kullanımı ile epilepsi benzeri aktiviteler görüldüğüne ilişkin bazı raporlar vardır. Yine sevofluran anestezisinden derlenme esnasında, hastalarda tonik-klonik nöbet benzeri hareketler de rapor edilmiştir. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki sevofluran serebral kan akımı ve intrakranial basınçta minimal değişiklikler oluşturur, ama serebral metabolik hızı önemli ölçüde azaltır. Sevofluran anestezisi ile karbondiokside serebrovasküler cevap ve serebrovasküler otoregülasyonun da korunduğu tespit edilmiştir[32].

2.2.9. Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Halotanın neden olduğu hepatik nekroz insidansı düşük olmasına rağmen karaciğer hasarının potansiyel şiddeti hepatotoksisite açısından yeni inhalasyon ajanlarının ciddi şekilde değerlendirilmesini teşvik etmiştir. Sevofluran kullanıldığında, diğer inhalasyon anesteziklerinin karaciğer mikrozomal proteinlerine bağlanarak oluşturduğu toksik madde olan trifloroasetik asit ve ilişkili bileşikler oluşmamaktadır. Sevofluranın organik yıkım ürünü olan HFIP ise kimyasal olarak trifloroasetik asitten daha az reaktiftir. Bu nedenle sevofluran ile immünolojik hepatotoksik cevap riski çok azdır. Hayvan çalışmalarında tüm volatil anesteziklerin karaciğer kan akımını doza bağlı biçimde azalttığını düşündürmesine karşın, sevofluran 2 MAK altı konsantrasyonlarda önemli değişikliklere neden olmayabilir[33].

2.2.10. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Sevofluranın eliminasyonu inorganik florid gibi yan ürünler oluşturarak gerçekleşir. Floridler ise nefrotoksiktir ve bu etki izofluran, desfluran ve halotandan daha yüksektir. Ancak sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarında bile idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozukluğa neden olmamaktadır. Klinik uygulamalarda 2 lt/dk taze gaz hızında, kapalı devre anestezi sistemi kullanılarak anestezi uygulanan hastalarda, böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelerdeki postoperatif değişikliklerin sıklığı ve derecesi incelendiğinde sevofluran ile diğer ajanlar arasında fark tespit edilmemiştir. Sevofluranla serum inorganik flor düzeyleri 50 µmol düzeyleri üstünde olduğunda bile herhangi bir renal yetersizlik olgusu bildirilmemiştir. Sevofluran, sodalaym ve baralaym ile temas edince Bileşik A ve B oluşur. Bu bileşiklerin hayvanlarda böbreklere toksik etkileri olduğu gösterilmesine rağmen insanlarda böyle bir bulgu elde edilmemiştir[29,30].

2.3. Remifentanil

Klinik kullanımı, 1996'da ABD'de onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir µ-opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi

remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasında ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasında yatmaktadır[34]. Böylece analjezi gereken ortamlarda çok kısa dönemler için ya da uzun bir dönem boyunca intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır.

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulanmadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 µg/ml'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'te 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipide çözünür, oktanol/su partisyon katsayısı pH:7.4'te 17.9'dur. Remifentanil proteine %92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin µ-opioid reseptörüne affinitesinin güçlü, S ve K reseptörlerine affinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir[35,36]. Naloksan, remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder[37]. Remifentanilin majör metaboliti, karbosiklik asit metaboliti olan remifentanil asittir[38]. Remifentanil asit de aynı şekilde µ, S ve K reseptörlerine bağlanır, ancak affinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmaları, remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü µ-opioid reseptör agonistlerininkine benzediğini göstermiştir[35,39].

2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesini sağlayan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan in vitro, köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın bir şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İn

vitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir[40]. Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da süresini değiştirmemektedir[41]. İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan birkaç çalışma yapılmıştır. İlk değerlendirmede, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8-40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk'dır) belirtilmektedir[38,42,43]. Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki görülene dek çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir. Yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız olmak üzere 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür. Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Esteraza dayanıklı metabolizma sayesinde ilacın etkisinde görülen hızlı azalma, ilaç normalin birkaç katı dozda bile uygulansa anestezi uygulanmasından sonra geç solunum depresyonu ortaya çıkmasını önler görünmektedir.

Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dk içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır. Ancak remifentanil kullanımı, postoperatif ağrı insidansında ya da ağrının kontrolü yöntemlerinde değişiklik yaratmamaktadır[41].

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Remifentanilin esteraza dayanıklı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Bir çalışmada değişkenlik yüksek olmakla birlikte, karaciğer yetersizliği olan hastaların opioidlere daha duyarlı olduğu, dakika ventilasyonun %50 baskılanması için daha düşük konsantrasyonlar gerektiği saptanmıştır. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda belli bir etki için verilmesi gereken dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin

ortadan kalkması aynı derecede hızlı olacaktır[44]. Böbrek yetersizliği olan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır[45]. Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir[46].

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar. Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene dek remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir[47,48]. Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki, remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir[49,50].

Pediatrik hastalarda (2-12 yaş) yapılan bir çalışmada, remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir[51]. Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha düşük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır[46].

2.3.3. Farmakodinamik Özellikler

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. İdeal olarak bir opioidin gücü ağrıyı giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opioidlerin gücünü belilemede değişik ölçütler kullanılmaktadır. Remifentanil analjezik etkide doza bağlı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur[43]. Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır.

Remifentanilin anestezi indüksiyonu için bilinç kaybı sağlama yeteneği çift kör bir çalışmada alfentanille karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı için %50 etkili doz (ED50), remifentanilde 12 µg/kg, alfentanilde 176 µg/kg olarak bulunmuş, bu da remifentanilin

tek doz verildiğinde alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu kanıtlamıştır[52]. 4 saatlik süratli bir infüzyonda, 0.05 µ/kg/dk dozunda remifentanil, 0.5 µ/kg/dk alfentanile eşit düzeyde solunum depresyonu yapmıştır[53]. Buna göre infüzyon açısından gönüllülerdeki solunum depresyonu yapma yeteneğine bakılarak, remifentanilin alfentanilden 10 kat güçlü olduğu söylenebilir. Randel ve arkadaşları, %66 azot protoksit varlığında deri insizyonu sırasında hareketi önlemek için, remifentanil alfentanilin en düşük infüzyon hızının ne olması gerektiğini saptamışlardır. Remifentanil için ED50 0.1 µg/kg/dk bulunurken, alfentanil için 0.5 µg/kg/dk 'dır. Dolayısıyla infüzyon hızı bakımından remifentanilin, alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğu görülmüştür[54]. Remifentanil, alfentanille çift plasebolu çift kör bir çalışmada karşılaştırılmış, burada iki ilaç eşit derecede solunum depresyonu yapacak şekilde,hedef kontrollü bir infüzyon aygıtıyla uygulanmıştır. Bu çalışmada remifentanil tam kan konsantrasyonuna dayanılarak alfentanilden 30-40 kat ve alfentanil plazma konsantrasyonu karşısında yaklaşık yaklaşık 60-80 kat daha güçlü bulunmuştur[55].

Remifentanilin izofluran MAK'ını azaltma yeteneği araştırılmıştır. Aynı çalışmada fentanil, sufentanil ve alfentanil de incelenmiştir. MAK'da %50 azalma sağlayan opioid konsantrasyonu eşdeğer güçte kabul edilebilir. Buna dayanılarak, remifentanilin gücü yaklalık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır[56,57,58,59].

2.3.4. Hemodinamik Etkiler

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır. Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastaya daha önceden glikopirolat verilerek önlenebilir. Remifentanil 5 µg/kg dozlarında histamin salınımına yol açmaz. Remifentanilin 1 µg/kg/dk'lık infüzyon hızlarının, sternotomiden sonra çıkan stres yanıtını ortadan kaldırdığı (adrenlin ve noradrenalin konsantrasyonlarında değişiklik olmamasıyla) gösterilmiştir[60].

2.3.5. Solunuma Etkileri

Diğer μ-opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Dış uyarılar olmadığında, gönüllülerde inspiryum havasında %8 CO_2 varlığında 0.05-0.1 μg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır[61]. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması ve benzeri çok sayıda etkene bağlıdır. Remifentanilin diğer μ-opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksanla geri döndürülebilir[37].

2.3.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Remifentanil EEG'de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ-opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır[62]. Diğer opioidler gibi remifentanil de, kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Bir dakikada verilen 2 μg/kg/dk üzerindeki dozların rijiditeye yol açtığı bildirilmemiştir. Sonuçta remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1 μg/kg/dk'yı aşmamalıdır. Remifentanil uygulanmasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında rijidite gözlenmemiştir[63]. Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılması düşünüldüğünde, infüzyonla vermek daha uygun olur. Bunun bir istinası kısa süreli ve ağrılı girişimlerdir; bu amaçla 1 μg/kg'lık bir bolus 1 dakikada yoğun analjezi sağlar ve etki 1-3 dakika sürer. Kısa bir apne dönemi oluşabileceğinden, önceden oksijen verilmesi olası bir oksijen desaturasyonunu önleyebilir[43,46].

2.3.7. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Remifentanil etkisi çok hızlı başlayıp çok da hızlı kaybolduğundan, anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12 µg/kg'dır. Ancak 20 µg/kg'da bile bazı hastalarda bilinç kaybı olmamış, ayrıca yüksek oranda belirgin bir rijidite gelişmiştir. Bir çok hastada da gerçek sonlanım noktası olan bilinç kaybını belirlemek zor olmuştur. Sonuçta opioid duyarlılığında büyük farklılıklar olduğundan ve bu ilaçlarla ilişkili yan etkilerden dolayı yalnızca opioidlerle anestezi indüksiyonu kısıtlı kalmaktadır. Remifentanil dozunun arttırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu %30 oranında azaltmıştır[52]. İndüksiyon için en iyi doz düzenlemesi bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30 saniyede 0.5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlanmasıdır. Daha sonra endotrakeal entübasyona dek remifentanil infüzyonu bu hızda sürdürülür[54]. Remifentanille birlikte her zaman en alt düzeyde propofol infüzyonu (80 µg/kg/dk) ya da volatil bir anestezik konsantrasyonu (0.3 MAK) da kullanılmalıdır[64].

2.4. Bispektral İndeks (BİS)

Subkortikal talamik çekirdekler tarafından kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitatör ve inhibitör postsinaptik aktivitenin sonucu olarak meydana gelen kortikal elektriksel aktiviteyi gösteren EEG, aynı zamanda birçok sebeple sedasyon derinliğinin de bir ölçütüdür. Bu elektriksel aktivite, sedasyon derinliği ile doğrudan değişim gösterir. EEG aktivitesini etkileyen sedatif ilaçlar bu etkilerini, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı etkileyerek gösterirler[65].

2.4.1. Tarihsel Gelişim

Sedatiflerin EEG değişikliğine yol açtıklarının tanımlanmasından beri, anestezik dozu ve özgül EEG dalgaları arasındaki belirgin bağlantı birçok çalışmada rapor edilmiştir. Dijital teknoloji ve elektrik donanımındaki gelişmeler, küçük ama göreceli olarak daha ucuz, mükemmel sonuç kapasitesine, ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilecek EEG monitörlerinin gelişmesini sağlamıştır. Bu cihazlar

sinyal düzenleyici 'softwatre' algoritmle ham EEG içinde toplanan yoğun miktardaki verileri azaltmakta ve sayısal olarak karakterize etmektedirler[66].

2.4.2. Bispektral İndeks'in Teorik Zemini

EEG üzerinde hipnotikler ve sedatifler, EEG frekansında azalma ve ortalama güçte artışa yol açarlar. Matematiksel olarak EEG dalga formundan elde edilen bu veri, güç spektrumu olarak adlandırılır. Bütün güç spektrumu genellikle tek bir sayıya indirgenir ve bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılır. Güç spektrum; median frekans, rölatif dalga güç, spektral edge frekans gibi bileşenlerden oluşur[67]. Kısaca, EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spektrumunu üretir. Bispektral analiz; fourier analizinin farklı frekansları arasındaki faz korelasyonunu karakterize eder. Faz korelasyonları beyindeki bağımsız EEG 'pacemaker'larının sayısıyla bağlantılıdır. BİS bu faz korelasyonlarını sayısal olarak gösterir. Böylece BİS'in kullanımı, EEG parametrelerini tespit etmekte kullanılmak üzere, fourier analizinden elde edilen bilginin daha kıyaslanabilir bir tanımlayıcı olmasına izin verir. Bispektral analiz, sinüs dalga bileşenleri arasındaki korelasyonları inceleyen bir analiz metod olup, özgül olarak bispektral EEG'deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak gösterir[68].

BİS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplanmıştır. İlk adım, hareket, elektromyografi (EMG) veya elektrokateterle oluşan parazitleri içeren segmentleri saniye saniye EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG önizlemcisidir. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritm kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz-sedasyon indeksinin hesaplanmasıdır. Üçüncü adımda; hipnoz-sedasyon indeksi, EEG'deki baskılanmanın düzeyini daha iyi yansıtacak şekilde modifiye edilmiştir. Baskılanma oranı; parazitsiz verilerdeki EEG yüzdesi şeklinde hesaplanmıştır[69].

BİS 1985'ten bu yana geliştirilmekte olan kompleks, tescilli bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir şeklini, beyindeki anestezik etkinin göstergesi olarak 1996'da 'Food and Drug Administration' (FDA) tarafından onaylanmış olup bu endikasyon için onay almış olan tek cihazdır. Bu oluşum; EEG verilerinin alınması, parazitlerin uzaklaştırılması ve spektral hesapların

yapılmasını içerir. BİS indeksi, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerin bileşiminden oluşan kompleks bir indekstir[70]. BİS değeri bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değer olup, bu değer 30 saniyenin üzerindeki EEG kayıtlarından elde edilir (Tablo 2). Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmekte olup, bu şekilde BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenmekte ve sayılı bir BİS değerinin devamı sağlanmış olmaktadır. Aynı zamanda sedatif durumda ani değişiklikler olduğunda da BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliği 5-10 saniye sonra gösterebilmektedir[71].

Tablo 2. BİS İndeksinin Elde Edilmesi

BİS düzeyi	**Klinik durum**	**EEG'nin esas özelliği**
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivite
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivite
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar baskılanma
0	İzoelektrik EEG	EEG'de total baskılanma

BİS indeksinin yorumlanmasında üç temel özellik bilinmelidir;

1-Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılardaki aktiviteyi göstermektedir.

2-BİS istatiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3-BİS, beynin bir andaki elektriksel aktivitesini ölçer, belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Alın ve temporal bölgeye uygulanan elektrodu dışında cilt altı iğne elektrodları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılar. BİS monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (Supression ratio, SR), EMG aktivitesi ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha sinyali belirtir. Sinyal kalite indeksinin %50 üzerinde olması yeterli EEG transmisyonunu gösterir ama pek çok çalışmada sinyal kalite indeksinin %80 üzerinde olması hedeflenmiştir. SR önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR 0 olarak görüntülenmektedir. Elektromyografik güç BİS yükselişlerine EMG etkisini gösterir. Örneğin 40-50 desibelin üstünde olması BİS'te ciddi etkileşime sebep olabilir[72].

2.4.3. BİS İndeksi

BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır ve anestezik ajan uygulaması sırasında önemli klinik durumlar ile koreledir. 100 civarında BİS değerleri hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS değeri 70'in altına indikçe hatırlama olasılığı dramatik olarak düşer. BİS indeksi 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı çok düşüktür. BİS indeks değerleri 40'ın altına indiğinde anestezi etkisinin EEG üzerinde daha fazla etkisi olduğunu göstermektedir. Prospektif çalışmalarda, BİS indeks değerlerinin genel anestezi sırasında 40-60 arasında tutulmasının yeterli hipnotik etkiyi sağladığı bildirilmiştir[73]. Yeterli sedasyon düzeylerinde BİS indeks değerlerinin >70 olduğu gözlenebilir, ancak bilinçlilik ve hatırlama olasılığı daha yüksektir. Tablo-3'te BİS ve sedasyon düzeyi arasındaki korelasyon görülmektedir[74].

Tablo 3. BİS ve Sedasyon Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

BİS	Sedasyon Düzeyi
86-100	Uyanık
66-85	Yüksek sesli uyarana cevap var
41-85	Uyaranlara minimal cevap, Hatırlama düşük olasılık
20-40	Ağrılı uyarana cevapsız derin sedasyon
<20	EEG'de supresyon
0	Beyin aktivitesi yok

2.4.4. BİS İndeksini Etkileyen Faktörler

BİS indeks değeri 15-30 saniye önceki EEG datasından elde edilir. Bu nedenle ölçümden hemen önceki bir durumun göstergesidir. Klinik ortamda, örneğin cerrahi sırasında kararlı ve sabit bir ortam yoktur. İntraoperatif BİS indeks değerleri bir çok değişkene bağlıdır; beyindeki anestezik konsantrasyonu, analjezi seviyesi, cerrahi stimülasyon gibi. Bu dinamik değişkenlerle BİS indeksi tarafından ölçülen beynin durumu değişiklik gösterir. Yine de BİS indeksi yüksek oranda beynin bu yeni durumlara yanıtının net etkisini gösterebilir[75].

BİS indeks değerleri doğal uykuda da düşmektedir. Fakat bu düşüş propofol, tiyopental veya volatil anesteziklerin meydana getirdiği kadar fazla değildir.

BİS indeks değerleri birçok hipnotik ajan tarafından meydana getirilen azalmış serebral metabolik hızı yansıtmaktadır. Bir çalışmada pozitron-emisyon tomografisi kullanılarak BİS indeks değerleri ile tüm beynin metabolik aktivitesinin azalması arasında belirgin korelasyon bulunmuştur[76].

EEG ve dolayısıyla BİS nörolojik hastalık, ensefalopati, serebral iskemi, hipotermi, genetik olarak belirlenmiş düşük voltaj durumları, EMG, sedasyonun cinsi ile de değişebilir[72]. (Örneğin ketamin kullanıldığında EEG aktive olup BİS yüksek olabilir.) Aminofilin, katekolaminler BİS'i yükseltirken, ses ve ısı etkisi tartışmalıdır[75].

2.5. Veküronyum

Histamin serbestleşmesine ve kardiovasküler yan etkilere yol açmayan, aminosteroid yapılı, orta etki süreli bir nondepolarizan kas gevşeticidir. Panküronyum molekülünün demetilasyonu ile oluşan monokuarterner bir amonyum bileşiğidir. Bu demetilasyon, molekülün asetilkolin benzeri etkilerini azaltır ve karaciğerde tutulumunu güçlendiren yağda çözünürlüğünü arttırır. Veküronyum kendiliğinden deasetilasyona uğrar. Sonuçta ortaya çıkan metabolitlerin en güçlüsü olan 3-OH veküronyum yaklaşık %60 aktiviteye sahiptir, böbrek yoluyla atılır ve uzayan paraliziye neden olabilir. Kardivasküler sisteme yan etkilerinin olmaması ve orta etki süreli kas gevşeticiler grubuna girmesi, veküronyumu kalp hastalığı bulunan ve kısa süreli cerrahi girişimlerde kullanılmak üzere uygun bir seçenek durumuna getirmektedir[77].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapıldı.

3.1. Hastaların Seçimi

Fakülte etik kurulu ve hasta ebeveynlerinin izni alındıktan sonra, 1 saatten uzun sürecek elektif cerrahi uygulanacak ASA I-II grubu, 3-10 yaş arasında 60 hasta çalışma kapsamına alındı. Hepatik, renal, kardiovasküler, alerjik, metabolik, endokrin bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Preoperatif Dönem

Hastalar cerrahi girişimden bir gün öncesinde yataklarında ziyaret edildi.Uygulanacak işlemler ebeveynlerine anlatıldı.Saat 24'ten sonra aç kalmaları istendi.Hastalar operasyondan 30 dakika önce ameliyathane preoperatif hazırlık odasına getirildi.Planlanan 60 hasta, bilgisayarda oluşturulan liste kullanılarak iki eşit gruba ayrıldı.

3.3. İntraoperatif Dönem

Çalışmaya alınan bütün hastalar Standart I ve II derivasyonlarında EKG, periferik arter saturasyonu, noninvaziv kan basıncı ve bispektral indeks monitörizasyonu (Drager-Primus Anestezi cihazı monitörü) ile izlendiler. BİS monitörizasyonu için cildin alkol ile temizlenip kurumasını takiben BİS sensörü, fronto-temporal bölgeye yerleştirildi ve beş saniye süreyle bastırılarak cilt sensör ilişkisi sağlandı. Monitörde SQI (Signal Quality Index) göstergesindeki barın onay vermesi sağlandı.

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu %7 konsantrasyonda sevofluran inhalasyonu ile sağlandı. Olgulara kas gevşekliği sağlamak amacıyla veküronyum bromür (0.1 mg/kg i.v.) verildi. 3-4 dakika sonra yeterli kas gevşekliği oluşmasını takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Kas gevşekliğinin devamı, veküronyum bromürün aralıklı dozları (0,025 mg/kg) ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrasında ETCO2

30-35 mm-Hg olacak şekilde ve 10 ml/kg tidal volüm sağlanarak volüm kontrollü mekanik ventilasyon ile ventile edildiler. (Drager- Primus)

İndüksiyondan sonra grup I'de anestezi idamesi sevofluran, periferik arteriyel oksijen satürasyonu %97-100 olacak şekilde %50 N2O ve %50 O2 ile akım 4 lt/dk olarak sağlandı. Anestezi idamesi sevofluran konsantrasyonu %0,5-2 olacak şekilde sürdürüldü.

Grup II'de ise anestezi idamesinde 0,5 µg/kg remifentanil 1dakikada yüklendi.Daha sonra remifentanil 0,25 µg/kg/dakika infüzyon hızı ve MAK: %0,5-2 olacak şekilde sevofluran inhalasyonu kullanıldı.

Sevofluran konsantrasyonu sistolik ve diastolik arter basınçları ve kalp atım hızı normal değerlerinin +/-%20 sınırları içinde tutulacak şekilde endtidal sevofluran konsantrasyonu %0,5-2 arasında titre edildi. Grup II'de kullanılan remifentanil infüzyon hızı sabit tutuldu.

Hastalara cerrahinin özelliği ve hemodinamik parametreler göz önüne alınarak 5-15ml/kg/saat dozunda %5 dekstroz %0,45 NaCl infüzyonu verildi.

Her 5 dakikada bir nabız, sistolik ve diastolik kan basıncı, periferik arteriyel O2 saturasyonu, bispektral indeks değeri,inspiratuar ve endtidal sevofluran konsantrasyonu ve gözyaşı, terleme, öksürme, ıkınma gibi otonomik yanıtlar takip edilerek kaydedildi.

Postoperatif analjezi amacıyla 1mg/kg tramadol cerrahinin bitmesine 20 dakika kala uygulandı. Postoperatif emezisi önlemek amacıyla tüm hastalara metoklopramid yapıldı.

Operasyonun tamamlanmasının ardından anestezi uygulaması sonlandırıldı. Kas gevşekliği, prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin (0,015 mg/kg) kombinasyonunun i.v. uygulanmasıyla sonlandırıldı. Yeterli spontan solunum ve hava yolu reflekslerinin varlığı görüldüğünde hastalar ekstübe edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan 60 olgunun tamamı çalışmayı tamamladı. Demografik verilerin benzer olduğu ve gruplar arasında istatiksel fark göstermediği belirlendi. (Tablo 4, p>0,05)

Tablo 4. Olguların demografik verileri

	Grup I	**Grup II**
Yaş (Yıl)	6,6 ± 2,4	8,3 ± 2,1
Cinsiyet (K/E)	13 / 17	16 / 14
Ağırlık (kg)	20,7 ± 4,6	27,3 ± 7,4

4.2. Operasyona Ait Bulgular

İki grupta operasyon türlerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak farklılık yoktu. (Tablo 5, p=0,669)

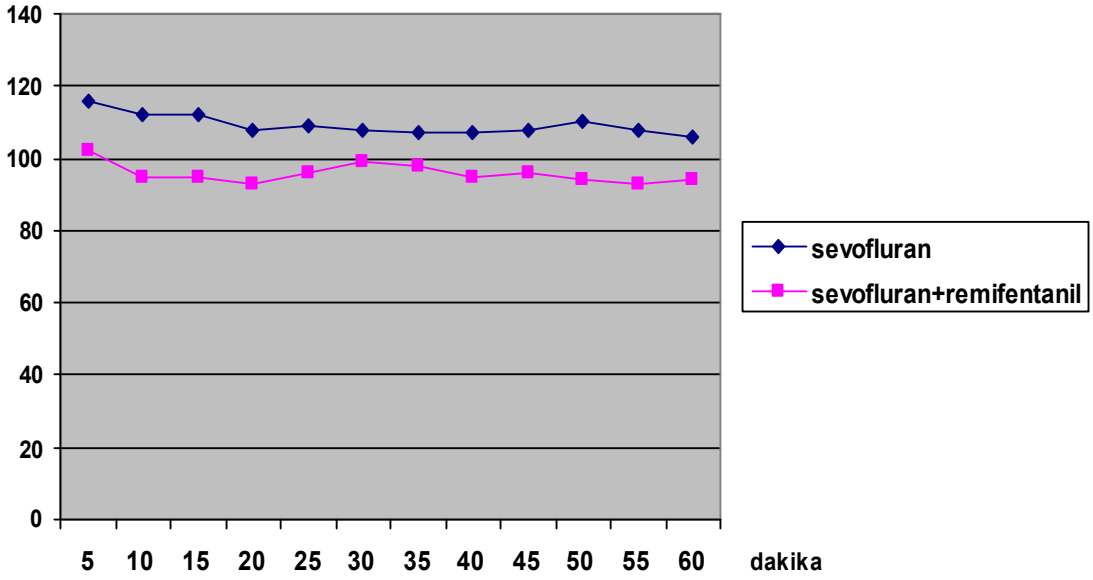
Tablo 5. Operasyon türleri (Olgu sayısı ve % değerleri)

Operasyon türü	**Grup I**	**Grup II**
Çocuk Cerrahi	16	14
	% 53,3	% 46,7
Ortopedi	11	9
	% 36,7	% 30
Üroloji	3	7
	% 10	% 23,3

4.3. Hemodinamik Değişiklikler

4.3.1. Kalp Atım Hızı (KAH)

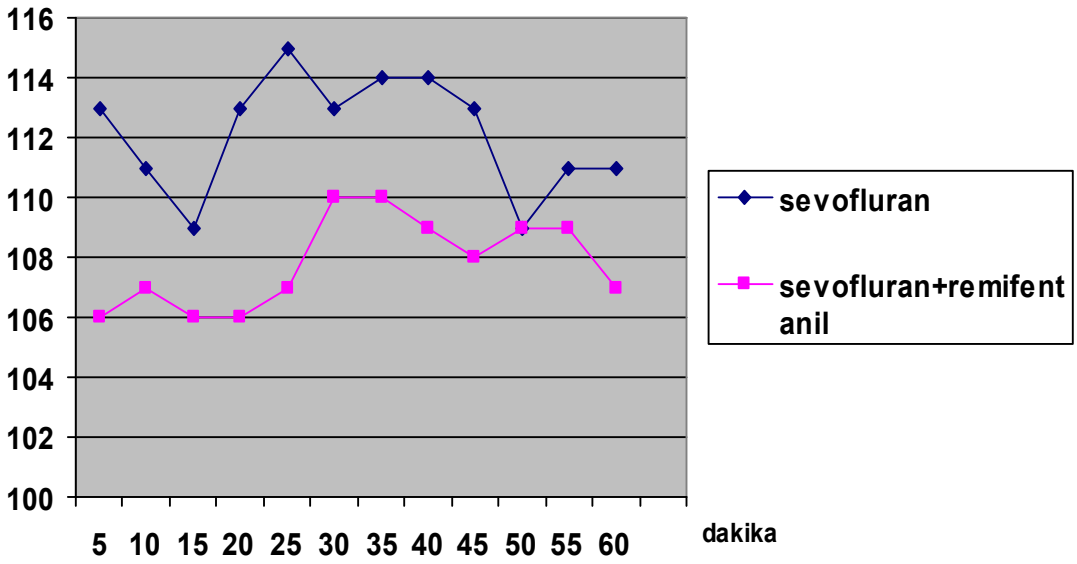
Tüm ölçümlerde Grup II (sevofluran+remifentanil)'de Grup I (sevofluran)'e göre KAH' nın daha düşük olduğu saptandı (p>0,05, Grafik 1). Ancak 30. ve 35. dakika ölçümlerinde grupların nabız ortalamalarının benzer olduğu görüldü.



Şekil 1. Olguların KAH Değerleri

4.3.2. Sistolik Kan Basıncı (SKB)

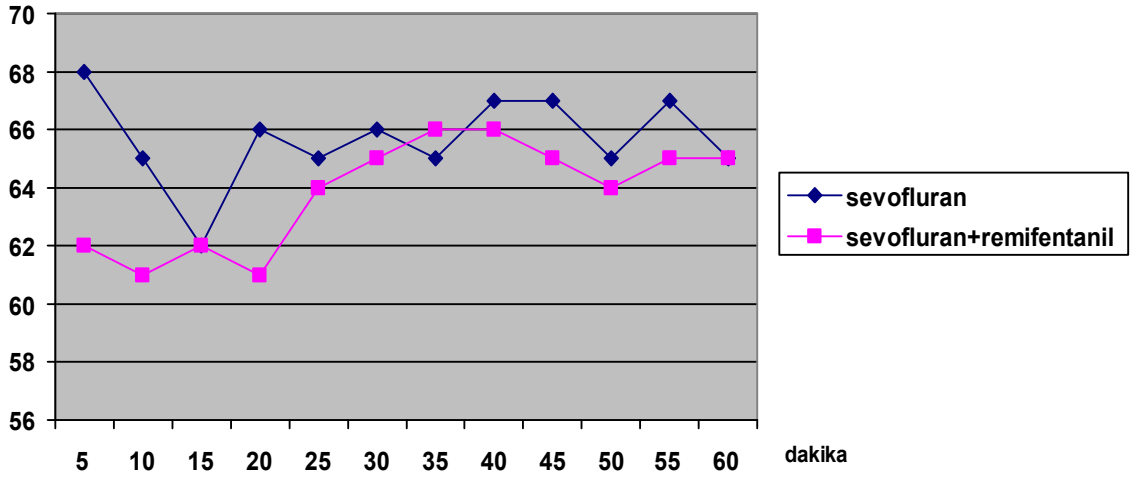
Yapılan değerlendirmede SKB ile ilgili iki grup arasındaki tüm ölçümlerde istatistiksel farklılık saptanmadı. (p > 0,05, Grafik 2)



Şekil 2. Olguların SKB Değerleri

4.3.3. Diyastolik Kan Basıncı (DKB)

Yapılan değerlendirmede diyastolik kan basıncı değerlerinin gruplar arasında istatistiksel fark göstermediği belirlendi. (p > 0,05, Grafik3)



Şekil 3. Olguların DKB Değerleri

4.3.4. Endtidal Sevofluran Konsantrasyonları

Endtidal sevofluran değerlerinin, tüm ölçümlerde Grup I' de Grup II' ye göre daha yüksek olduğu saptandı. (p < 0,001, Tablo 6)

Tablo 6. Olguların endtidal sevofluran değerleri

	Grup I	Grup II	p
5. dakika	1,8±0,2	1,3±0,3	<0,001
10. dakika	1,7±0,4	1,2±0,4	<0,001
15. dakika	1,7±0,3	1,2±0,4	<0,001
20. dakika	1,7±0,3	1,2±0,4	<0,001
25. dakika	1,7±0,3	1,2±0,4	<0,001
30. dakika	1,7±0,2	1,2±0,4	<0,001
35. dakika	1,7±0,2	1,3±0,4	<0,001
40. dakika	1,7±0,2	1,3±0,4	<0,001
45. dakika	1,7±0,2	1,2±0,4	<0,001
50. dakika	1,7±0,3	1,2±0,4	<0,001
55. dakika	1,6±0,3	1,2±0,4	<0,001
60. dakika	1,6±0,4	1,2±0,4	0,001

4.3.5. BİS

Yapılan istatistiksel değerlendirmede ilk 55 dakikalık ölçümlerde BİS ölçümleri Grup II'de diğer gruba göre daha yüksek bulundu (p<0,05). Ancak 60. dakikada ölçümler benzerdi.

Tablo 7. Olguların BİS değerleri

	Grup I	Grup II	p
5. dakika	47,9±11,5	58,0±9,9	0,001
10. dakika	48,9±11,2	60,0±8,6	<0,001
15. dakika	48,6±10,1	60,2±10,3	<0,001
20. dakika	49,1±10,5	56,9±9,7	0,004
25. dakika	48,2±9,3	56,4±9,4	0,001
30. dakika	48,0±9,4	56,1±10,2	0,002
35. dakika	47,0±10,7	54,5±10,2	0,007
40. dakika	46,6±9,9	55,3±10,7	0,002
45. dakika	47,9±9,2	53,5±10,8	0,037
50. dakika	47,9±11,7	53,8±10,8	0,047
55. dakika	49,7±10,8	55,4±10,0	0,037
60. dakika	51,0±11,2	55,1±95	0,139

4.3.6. Otonomik Yanıtlar

Çalışmaya alınan olguların hiçbirinde izlem sırasında gözyaşı, terleme, öksürme, ıkınma gibi otonomik yanıtlara rastlanmadı. Dolayısıyla bu parametre istatistiksel açıdan değerlendirmeye alınmadı.

4.4. İstatistik ve Verilerin Sunumu

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplarda karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin anlık değerlerinin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi istatistiği kullanıldı. Gruplarda operasyon süresince ölçümü yapılan sürekli ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

5. TARTIŞMA

İnhalasyon anestezikleri doza bağlı olarak kardiyovasküler depresyon, beyin kan akımında artış, renal ve hepatik kan akımında azalma gibi istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu nedenle genel anestezi uygulamalarında inhalasyon anesteziklerinin olumsuz sistemik etkilerinden kaçınmak için yeterli anestezi derinliği oluşturacak bir doz titrasyonu önem kazanır. Genel anestezi uygulamasında anestezi derinliğinin izlenmesinde sık olarak hemodinamik değişiklikler, gözyaşı, terleme, pupillaların büyüklüğü gibi klinik değerlendirilmelere başvurulmaktadır. Ancak bu yaklaşımın her olguda yeterli olmayabileceği de bildirilmektedir. Ayrıca endtidal volatil ajan konsantrasyonu da anestezi derinliğinin belirlenmesinde yetersiz kalabilir[78]. Dolayısıyla anestezi derinliğinin etkin bir yöntemle monitörizasyonu önem kazanır. Bu amaçla kullanılan BİS'in genel anestezi uygulamalarında anestezi derinliğinin izlenmesinde hemodinamik değişiklikler, göz yaşı, terleme, pupillaların büyüklüğü gibi otonomik klinik bulgulara bakılmasına alternatif bir yöntem olarak kullanılmasının mümkün olacağı ileri sürülmektedir[79].

Çalışmamızda anestezi süresi ile BİS değerlerinde progressif bir düşme olduğu gözlemlendi. Otonomik bulgular ile BİS değerleri arasında bir paralellik olduğu da çalışmamızda gözlenen diğer bir bulguydu. Bu bulgular BİS monitörizasyonunun çocuklarda da etkin bir monitörizasyon yöntemi olduğunu gösterebilir. BİS monitörizasyonunun büyük çocuklarda en az erişkinlerde olduğu kadar güvenilir olduğu iddia edilmesine rağmen çocuklarda bulgular oldukça farklıdır. Kawaraguchi ve ark.,yaptıkları çalışmada BİS değerlerini küçük çocuklarda, büyük çocuklara göre daha düşük bulmuşlardır[80]. Davidson ve ark.'nın bulguları da uyanma öncesi BİS değerlerinin büyük çocuklarla kıyaslandığında bebeklerde daha düşük olduğu yönündedir[81]. Yapılan diğer çalışmalarda infantlarda uyanıklıkta bakılan BİS değerlerinin daha düşük olduğu ve anestezik konsantrasyonuyla BİS indeksi arasında zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur[82,83,84]. Banister ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sevofluran konsantrasyonları düştüğü halde BİS hala düşük kalmıştır[85].

Anestezi derinliği, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100-85 değeri tam uyanıklık halini göstermektedir. Sedasyon için 85-60, genel anestezi için 40-60 BİS düzeyi önerilmektedir[86,87]. Punjasawadvong ve

ark.'larının sistematik derlemesinde anestezi derinliğinin BİS değeri 40-60 arasında olacak şekilde sürdürülmesi durumunda anesteziden çıkışın daha süratli olduğu gösterilmiştir[88]. Çalışmamızda anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde BİS monitörizasyonu kullanıldı. Sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri göz önünde bulundurularak BİS değerlerinin 40-60 arasında olması yeterli anestezi derinliği olarak kabul edildi ve bu değeri 40-60 arasında tutacak şekilde sevofluran konsantrasyonu her iki grupta titre edilerek anestezi idamesi sağlandı.

Daha önce pediatrik anestezide özellikle büyük çocuklarda yapılmış çalışmalarda BİS'le sevofluran konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir[89,90]. Brosius ve Banister, adölesan ve küçük çocuklarda yaptıkları çalışmada %3 sevofluran konsantrasyonunda BİS değerlerinin %0,5 sevofluran konsantrasyonundaki BİS değerlerine göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak ilginç olarak bu çalışmada küçük yaş gruplarında %3 sevofluran konsantrasyonunda BİS değerleri daha yüksekti[91,92].

Cortinez ve ark., yaptıkları çalışmada sevofluranın endtidal konsantrasyonuyla BİS değerlerinin yaştan etkilendiğini ortaya koymuşlardır. Sevofluranın endtidal ve beyin konsantrasyonlarındaki dengelenmenin yaşlılarda daha uzun zaman aldığını ve remifentanil gibi bazı ilaçlar için de aynı durumun geçerli olduğunu göstermişlerdir. Kan-beyin dengelenme zamanı yaşlılarda gençlere göre yaklaşık 3 kat daha uzundur. Sonuç olarak bu çalışma göstermiştir ki, yaş önemli şekilde hem endtidal sevofluran hem de BİS değerlerini etkiler[93]. Liu ve ark.'ları 20 çocuk ve 20 erişkin hastanın intravenöz anestezi altındaki BİS değerlerini karşılaştırmışlar ve aynı propofol konsantrasyonlarında çocuklar için BİS değerleri daha yüksek bulunmuştur[94]. Bir diğer çalışmada ise, 1-17 yaş arası 33 çocuk dahil edilmiş ve aynı izofluran konsantrasyonlarında çocuklardaki BİS değerleri erişkinlerdeki kadar kaliteli bulunmuştur[95].

Fuentes ve ark.'nın çalışması göstermiştir ki sevofluranın endtidal ve beyin konsantrasyonlarının dengelenme zamanı, BİS'le çok az gecikme ile tespit edilebilmektedir[96]. Benzer bulgular Pilge ve ark. tarafından da bildirilmiştir; bu çalışmada da BİS değerlerinin sevofluran indüksiyonu sırasında progressif olarak azaldığı ortaya konmuştur. BİS değerleri daha derin anestezi düzeylerinde (%3'ün üzerinde sevofluran konsantrasyonları) stabilize olma eğilimi gösterir ve 40 değeri

civarında plato çizer. Yine bu çalışmada BİS'te kişisel hata oranının %9,45 olduğu sonucuna varılmıştır[97]. Rodriguez ve ark., 4 ay-14 yaş arası 87 çocukta yaptıkları çalışmada anestezi derinliğini değerlendirmede kullanılan klinik parametrelerle BİS arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada anestezi derinliğini değerlendirmek için solunum paterni, pupil refleksi ve büyüklüğü, göz hareketleri gibi parametreler kullanılmıştır. BİS'in anestezi indüksiyonunda bu klinik belirtilerle paralel olduğu, ancak insizyona yanıtta aralarında bir korelasyon olmadığı ve BİS'in kötü bir belirleyici olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada derlenmede bilinç düzeyini değerlendirmede BİS'in sensitivitesi %71-81 arasındadır. BİS'in bilinci değerlendirmek için pozitif prediktif değeri %53-63 arasındadır. Bu çalışmada kaudal bloğun etkileri araştırılmış, ancak çalışmada birçok verinin karşılaştırılmasından dolayı net bir sonuca varılamamıştır[98]. Kern ve ark.'nın yaptıkları çalışmada endtidal sevofluran konsantrasyonu ve BİS değerleri arasında özellikle spontan ventilasyonda negatif korelasyon olduğu görülmüştür[99].

Çalışmamızda, özellikle sevofluran grubunda hemodinamik yanıt, otonomik refleksler , endtidal sevofluran konsantrasyonu ve BİS arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. McCann ve ark. ise çalışmalarında tonsillektomiler ve adenoidektomilerde endtidal sevofluran konsantrasyonu ile BİS değerleri arasında önemli bir korelasyon olmakla birlikte, kalp atım hızı ve kan basınçları arasında bir ilişki bulamamışlardır[100]. Hastalarımızda endtidal sevofluran konsantrasyonu yükselirken BİS değerlerinin düştüğü saptanmıştır. Eş zamanlı olarak hemodinamide stabilite sağlanmış ve terleme, gözyaşı gibi otonom reflekslerde artış gözlenmemiştir. Anestezi derinliği monitörizasyonu, yüzeysel anesteziyi engellemek için yardımcı olabilir. Pediatrik anestezide yüzeysel anestezinin majör komplikasyonu laringospazmdır. Birçok çalışmada bu monitörizasyonun hava yolu reflekslerinin uyarılmasını tahmin etmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Davidson ve ark.'nın yaptığı kör gözlemsel çalışmada sevofluran kullanıldığında stimülasyondan sonra BİS ve glottisin kapanması arasında bir ilişki olmadığı, ancak halotan kullanılan hastalarda BİS ve glottisin kapanması arasında mükemmel bir ilişki olduğu gösterilmiştir[101]. Oberer ve ark., yaptıkları çalışmada propofol veya sevofluranla anestezi alan çocuklarda BİS'i 40-60 değerleri arasında tutarak laringeal reflekslerle ilişkisini değerlendirmişlerdir. Apnede ve vokal kordların kapanmasında sevofluran ve propofolde BİS değerleri

arasında fark bulunamamış, ancak propofol grubunda BİS değerleri düşükken öksürme ve ekspirasyon reflekslerinin daha az olduğu görülmüştür. Sevofluran uygulanan hastalarda böyle bir bulgunun varlığı bildirilmemiştir[102]. Bir çalışmada laringeal mask yerleştirilmesinde komplikasyonlarla ilgili öngörüde BİS'in bir araç olup olamayacağı araştırılmıştır. Sonuçta zayıf ve indirekt bir yöntem olabileceği, ancak yine de komplikasyonların tahmininde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır[103,104]. Çalışmamız süresince ıkınma ve öksürme gibi havayolu reflekslerinde bir artış gözlemedik. Hastalarımızın tümünde BİS'in 40-60 değerleri sağlanarak endotrakeal entübasyon sağlandı. Bu durumun entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanmasında yardımcı olduğunu söyleyebiliriz. Rigouzza ve ark., 49 hastada yaptıkları çalışmada propofol veya sevofluran anestezisini remifentanille birlikte alan hastalarda atraküryum kullanılan ve kullanılmayan hastaların BİS değerlerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak sadece düşük doz propofol alan hastalarda BİS değerlerinin atraküryumla daha düşük olduğunu gözlemişlerdir[105].

Davidson ve Czarnecki, 2-15 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada izofluranın ve halotanın 1 MAK konsantrasyonu arasındaki BİS değerlerini karşılaştırmışlar ve halotan grubunda BİS değerlerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada BİS'in uyanıklık değerleri her iki grupta aynıdır[106]. Aynı sonuç halotanın sevofluran ve desfluranla karşılaştırıldığı çalışmalarda da ortaya çıkmıştır[107,108,109]. Bu sonuçlar, halotanın diğer volatil ajanlara göre daha fazla anti-nosiseptif etki göstermesiyle ilgilidir. Taivainen ve ark.'nın çalışmasında 1 MAK halotan ve sevofluranın BİS üzerine etkisi karşılaştırıldığında, bireysel değişiklikler halotan için 46-66 arasında iken sevofluran için 33-66 arasındadır[110]. Endtidal sevoflurandaki artış, BİS değerlerinde progressif azalmaya neden olmaz. Edwards ve ark., anestezi idamesi sırasında halotan ve sevofluranın BİS değerlerini karşılaştırmış ve halotanla daha yüksek değerler bulmuşlardır. Bu çalışmada cerrahi stimülasyon için uygun halotan ve sevofluran dozları titre edilmiş, N2O uygulanmamıştır. Endtidal konsantrasyonlar halotanla %1,1, sevofluranla %2,1 olarak ortaya çıkmıştır[107]. Biz çalışmamızda sevofluran konsantrasyonlarını otonom ve kardiyak yanıtları göz önüne alarak izledik. Bu çalışmanın bulguları özellikle sevofluran indüksiyonu sırasında BİS'in anestezi derinliğinin bir göstergesi olarak izlenmemesini ortaya koymaktadır. Taivainen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sevofluran ve halotan BİS değerleri açısından

karşılaştırılmıştır. İndüksiyonda kullanılan sevofluranın, halotana göre BİS değerlerinde çok daha hızlı depresyon oluşturduğu görülmüştür. İndüksiyon sırasında sürekli olarak beyinde sevofluran konsantrasyonu artmasına rağmen sevofluranla indüksiyona başlandıktan 1,5 dakika sonra en düşük BİS değerlerine ulaşılmakta ve daha sonra bu değerler daha fazla azalmamaktadır. Bu çalışma sevofluranın indüksiyonda yüksek dozlarda (%7) kullanıldığında BİS değerlerinin sensitif ve güvenilir olmadığını göstermiştir[110].

Malviya ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 6 aydan büyük çocuklarda kloral hidrat, midazolam, propofol ve pentobarbital kullanılarak sağlanan sedasyon durumunda sedasyon düzeyi arttıkça BİS değerinin azaldığı görülmüştür. Ketamin ve opioidler eklendiği zaman hastaların otonomik yanıtlarının azalmasına rağmen BİS değerleri yüksek kalmaktadır[111]. Bu veriler BİS değerleri baz alınarak sedasyon uygulanan durumlarda opioid ve ketamin kullanılan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda da hastalar hemodinamik olarak ve otonom yanıtlar açısından stabildi. Ancak BİS değerleri remifentanil kullanılmayan gruba göre daha düşüktü. BİS, serebral aktivitenin bir göstergesidir. Bilinç kaybı oluşturan ajanların etkisi kortikal depresyon oluşturmaksızın ortaya çıkamaz ve bu durum da BİS değerlerine yansır. BİS'in, sedatif ve hipnotikler için duyarlı olmadığı söylenmekle beraber birçok çalışmadan elde edilen veriler bazı ajanların ve bazı durumların hipnozun derinliğini yanlış yansıtacağını ortaya koyar[112,113,114,115,116,117].

Birçok çalışma göstermiştir ki, opioidlerin eklenmesi hastaların sözlü veya ağrılı uyaranlara yanıt düzeyini değiştirmekte ancak BİS değerlerinde düşmeye neden olmamaktadır. Ek olarak BİS değerleri remifentanil konsantrasyonundaki azalma veya artmalarla değişmemektedir[116,117,118]. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu bulguları destekler yöndedir. Propofolle birlikte adjuvan olarak opioid kullanıldığında bilinç kaybı oluşturmak için kullanılan propofol dozunun azaldığı; agonist opioidlerin, anesteziklerin hipnotik etkilerini arttırdığı, ancak BİS değerlerini değiştirmediği bildirilmiştir[118,119]. Opioidlerin analjezik konsantrasyonları, serebral kortekste minimal elektrofizyolojik değişiklikler oluşturmakta, primer etkileri muhtemelen locus ceruleustaki noradrenerjik sistem gibi nonkortikal yapılarda ortaya çıkmaktadır.. Weber ve ark, remifentanil infüzyonunun, sevofluran anestezisi sırasında BİS değerlerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, remifentanilin BİS değerlerine etkisi olmadığını

göstermişlerdir[120]. Çalışmamızda, remifentanil uygulanması ile hemodinamik yanıtlar baskılanmış ve sevofluran konsantrasyonu düşürülmüştür. Sevofluran konsantrasyonundaki düşüşle birlikte BİS değerleri yükselmiştir. Bu da remifentanilin BİS değerlerini etkilemediğinin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamız süresince N2O' da kullanıldı. Azot protoksitin BİS üzerine etkisi bazı çalışmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak biz de bu ajanın iki grupta da kullanılmış olması nedeniyle BİS değerlerini etkilememiş olabileceğini düşündük. Işık ve ark.'nın yaptığı çalışmada %40 N2O + %60 O2 karışımı diş hekimliği girişimleri için sedasyon amaçlı kullanılmıştır. Bu oranda kullanılan N2O düzeylerinin minimal invaziv girişimlerde BİS düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır[121].

6. SONUÇ

Çalışmamızda sevofluran ve remifentanil uygulanan grupta, sadece sevofluran uygulanan gruba göre BİS değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat endtidal sevofluran konsantrasyonlarının daha düşük olduğu saptandı. Sonuçta; remifentanilin BİS değerleri üzerine bir etkisi olmadığı, sadece hemodinamik parametrelerden kalp atım hızını baskıladığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Kissin I.** General anesthetic action: An absolute notion. *Anesth Analg.* **1993**; 76: 215-8

2. **Glass PSA**. Anesthetic drug interactions. *Anesthesiology.* **1998**; 88: 5-6

3. **Coloma M, Chiu J.W, White P.F.** The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanil During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg.* **2001**; 92(2): 352-7

4. **Heinen T, Sten PA.** Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* **1996**; 40(9):1087-100

5. **Shapiro BA.** Bispectral index: Beter information for sedation in the intensive care unit? *Crit Care med* **1999;** 27:1663-4

6. **Kears LA Jr, Manberg P, Chamaun N, deBros F, Case C.** Bispectral analysis of the encephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology* **1994;** 81: 1365-70

7. **Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P.** Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* **1997**; 86: 836-47.

8. **Sebel PS.** Central nervous system monitoring during open surgery: An update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **1998;** 12:3-8

9. **Burrow B, McKenzie B, Case C.** Do anaesthetised patients recover beter after bispectral index monitoring? *Anaesth İntensive Care* **2001;** 29:239-45.

10. **Cravero CP, Rice LC**. Pediatric anaesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK eds. Philadelphia*: Lippincott Williams & Wilkins* ; **2001**. p.1195.

11. **Therese M, Pilchak MS,** Anatomy and Physiology of the Pediatric Population. In: Zaglaniczyn K, Aker J, eds. Clinical guide to pediatric anesthesia. Philadelphia: *WB Saunders Company;* **1999.** p.3-26.

12. **Scieber RA.** Cardiovascular physiologyin infantsand children. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds. Smiths Anesthesia for infants and Children. St Louis: CV *Mosby Co;* **1990.** p.77.102.

13. **Katz J, Steward DJ.** Anesthesia and uncommon pediatric diseases. Philadelphia: WB Saunders; **1993, 5.**

14. Ward CF. Diseas of infants, in: Anaesthesia for Uncommon Diseases. Katz JB et al eds. Philadelphia: WB Saunders Co: **1990.** p.172-218

15. Krishna G, Emhardt JD. Anaesthesia for the newborn and ex-preterm infant. *Sem Ped Surg* **1992;**1:32.

16. Dunnill MS. Postnatal growth of the lung. *Thorax* **1962**; 17: 329.

17. McMechan FH. American Year Book of Anesthesia and Analgesia. New York: Yearbook Medical Publishers; **1920.** p. 245.

18. Warner MA, Warner ME, Warner DO, Warner LO, Warner EJ. Perioperative pulmonary aspiration in infants and children. *Anesth* **1999;**90:66-71

19. Cote CJ. Pediatric Anesthesia. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone; **2005:** 2367-407.

20. George A. Gregory. Pharmacology George A. Gregory. ed. Pediatric Anesthesia. New York Chircill Livingstone. **1994:** 13-46

21, G Edward Morgan JR, Maged S Mikhail. Clinical Anesthesiology. New York Appleton&Lange. **1996:** 726-742.

22. Paul G Barash. Pediatric Anesthesia. Handbook of Clinical Anesthesia. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia **1997:** 433-441

23. Charles J Cote. Pediatric Anesthesia. Roland D Miller ed. Anesthesia. New York Churchill Livingstone; **2000-** 2088-2118.

24. Gregory GA. Monitoring during surgery in pediatric anesthesia, In: Gregory G ed. Pediatric Anesthesia. New York; Churchill Livingstone: **1994.** p.261-80.

25. Sarti A, Savron F, Rofani L, et al. Comparison of three sites to check the pulse and count heart rate in hypotensive infants. Pediatr Anesth.**2006:**16:394-8.

26. Esener ZK. Pediatrik Anestezi, Monitörizasyon: Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; **1995.** s. 71-90.

27. George A Gregory. Anesthesia for Premature Infants. George A Gregory ed. *Pediatric Anesthesia.* New York: Churchill Livingstone**. 1994:** 351-373.

28. Scheller MS. New volatil anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *Seminars in Anesthesia* **1992**;11(2):114-22

29. Loscar M, Conzen P. Volatile Anesthetics. Anaesthesist. **2004**;53(2):183-98

30. Kathy W, Clarke MA. Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents. Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. **1999**;29(3):793-810.

31. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta.Anaesth. Scand*. **2003**;47(8):917-31.

32. O'Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents. *Pharmacol Ther*. **1999**;84(3):233-48.

33. Goldberg ME, Cantillo J, Larijani GE et al. Sevoflurane versus isoflurane for maintenance of anaesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concerns? *Anesth&Analg* **1996**;82:1268

34. Hughes M.A, Glass P.S.A, Jacobs J.R: Context-1993sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anestesiology* **1992**;76:334-341

35. James M.K, Vuong A, et al. Hemodynamic effects of 6187084 B, an ultrashort acting μ-opioid analgesic, in anesthetised dogs. *J.pharmacol Exp.Ther*. **1992**;263:84-91

36. James M.K, Feldman PI, Shuster SV, et al. Opioid reseptör activity of 6187084B, a novelultrashort acting analgesic in isolated tissues. *Journal of Pharmacolgy and Exp.Ther* **1991**;259:712-718

37. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology* **1993** ; 79:A1203

38. Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* **1993**;79:893-903

39. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, et al. Effects of remifentanil;a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrousoxide. *Anesthesiology* **1993**;79:107-113

40. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. İn vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract). *Anesthesiology* **1995**;83:A 381

41. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comperative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**;281:226-232

42. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, etal. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (6187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* **1993**; 79:881-892

43. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B). *Anesth Analg*.**1993**, 77:1031-1040

44. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* **1996**;84:812-820

45. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology* **1997**;87:531-541

46. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development.*Anesthesiology* **1997**;86:10-23

47. Camu F, Sneyd JR, Holgersen JH. 11.th World Congress of Anaesthesiologists, 14-20April **1996**, abstract P645

48. Cartwright DP, Kwalsuik O, Cassuto J, et al. *Anaesth Analg* **1997**;83:1014-1019

49. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. *Anesthesiology* **1996**;85:721-728

50. Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, et al. *Anesthesiology* **1994;**81

51. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetised children 2-12 years of age (abstract) *Anaesth Analg* **1995**;80:593

52. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst RL,et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* **1997**;87:253-259

53. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth. Analg* **1995**;81:619-623

54. Randel G.L, Fragen R.J, Librojo ES, et al. Remifentanil blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanil (abstract). *Anesthesiology* **1994**;81:A375

55. Glass PSA, Kapila A, Muir K, et al. A model to determine the relative potency of μ- opioids: alfentanyl versus remifentanil (abstract) *Anesthesiology* **1993**;79:A378

56. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveoler concentration by remifentanil. *Anesthesiology* **1996**;54:721-728

57. Mc Ewan Al, Smith C, Dyar O, et al. İsoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* **1993**;78:864-869

58. Brunner MD, Breithwaite P, Jhaveri R, et al. The MAC reduction of isoflurane by sufentanil *Br.J.Anaesth* **1994**;72:42-46

59. Westmoreland CL, Sebel PS, Grapper A. Fentanyl or alfentanil decreases the MAC of isoflurane in surgical patients. *Anaesth. Analg* **1994**;78:23-28

60. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg***. 1995**;80:990-993

61. Mc Ewan Al, Smith C, Dyar O, et al. İsoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* **1993**;78:864-869

62. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. İntracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* **1996**;83:348-353

63. Rayston D, Kirkham A, et al. Remifentanyl based total intravenous anesthesia (TİVA) in primary CABG surgery patients: use as a sole induction agent and hemodynamic responses through surgery (abstract) *Anesthesiology* **1996**;85:A83

64. Vuyk J, Mortens MJ, Glofsen E, Bovill JG. Opioid selection affects the propofol concentration that assures both adequate anesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* **1996**;85:A345

65. Rosow C and Manberg D. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin N Am* **1998**; 2: 89-107.

66. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia In*: Miller RD (ed). Anesthesia*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone Inc; **2000**, 1087-116.

67. Babacan A, Akçalı DT. Nöroanestezide Monitörizasyon*. Nöroanestezi*. Keçik Y. (ed) 1.baskı. Ankara. Atlas Kitapçılık; **2000**, 65-103.

68. Sigl JC, Chamoun NC. An introduction to bispectral analysis for the EEG. *J Clin Monit* **1994**; 10: 392-404.

69. Todd MM. EEG Processing and the Bispectral Index. *Anesthesiology* **1998**; 980-1002.

70. Abke J, Nahm W, Stockmanns Get al. Detection of inadequate anesthesia by EEG power and bispectral analysis. *Anesthesiology* **1996;** 85: (suppl 3A): A477.

71. Veselis RA, Reinsel R, Wranski M. Analytical Methods to differentiate similar EEG spectra: Neural network and discriminant analysis**.** *J Clin Monit* **1995**; 83 (suppl 3A): A 503.

72. Bard JW (2001) The BIS Monitor: a review and technology assessment. AANA J **2001;**69:477-483.58

73. Gan TJ, Glass PS, Windsor A,Payne F. BIS monitoring allows faster emergence and improwed recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia.BİS Utility Study Group. *Anesthesiology*; **1997;**87: 808-815.

74. Trope RM, Silver PC, Sagy M. Concomitant assessment of depth of sedation by changes in BIS and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest* **2005;** 128: 303-307.

75. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. B Role of the BIS in sedation monitoring in the ICU. Ann Pharmacother **2006;** 40: 490-500.

76. Alkire MT. Quantative EEG correlations with brain glucose metabolic rate doring anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* **1998**; 89: 323-33.

77. Elar Z. Kas Gevseticiler. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3.Baskı. Đstanbul: Logos Yayıncılık. **1999**;139-150

78. Baldini G, Bagry H, Carli F. Depth of anaesthesia with desflurane does not influense the endocrine-metabolic response the pelvic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* **2007** Nov 1, Epub ahead of print.

79. Song D, Grish PJ, White PF. Titration of volatil anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* **1997;** 87:842-8.

80. Kawaraguchi Y, Fukumitsu K, Kinouchi K, et al. Bispectral index (BIS) in infants anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide and oxygen. *Masui* **2003;** 52:389–393.

81. Davidson AJ, McCann ME, Devavaram P, et al. The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg* **2001**; 93:326–330.

82. Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C. Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth* **2005;** 95:674–679.

83. Klockars JG, Hiller A, Ranta S, et al. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology* **2006;** 104:708–717.

84. Wallenborn J, Kluba K, Olthoff D. Comparative evaluation of Bispectral Index and Narcotrend Index in children below 5 years of age. *Pediatr Anesth* **2007;** 17:140–147.

85. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, et al. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* **2001;** 92:877–881

86. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork RC, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg PJ. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis of monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg.* **1997;** 84:891-9.

87. Erdine S. *Sinir Blokları.* İstanbul: Emre Matbaacılık **1993.**

88. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* **2007;** 17(4): CD003843.

89. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, et al. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* **2000;** 90:872–877.

90. McCann ME, Bacsik J, Davidson A, et al. The correlation of bispectral index with endtidal sevoflurane concentration and haemodynamic parameters in preschoolers. *Paediatr Anaesth* **2002;** 12:519–525.

91. Brosius KK, Bannister CF. Effect of oral midazolam premedication on the awakening concentration of sevoflurane, recovery times and bispectral index in children. *Paediatr Anaesth* **2001;** 11:585–590.

92. Brosius KK, Bannister CF. Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents. *Anesth Analg* **2002;** 94:31–36.

93. Cortinez LI, Troconiz IF, Fuentes R, Gambus P, Hsu YW, Altermatt F, Munoz HR. The influence of age on the dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations and bispectral index. *Anesth Analg.* **2008** Nov; 107(5):1566-72.

94. Liu JS, Zhang JM, Yue Y. Variation of BİS monitoring in paediatric patients undergoing propofol-remifentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* **2008** Oct; 25(10):821-5

95. Whyte SD, Booker PD. Bispectral index during isoflurane anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg* **2004;** 98:1644–1649.

96. Fuentes R, Cortinez Li, Struys MM, Delfina A, Munoz H. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations, BİS and cerebral state index in children. *Anesth Analg.* **2008** Nov.; 107(5):1573-8.

97. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EE. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral and narcotrend indices. *Anesthesiology.* **2006** Mar; 104(3):488-94.

98. Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth* **2004;** 51:472–480.

99. Kern D, Fourcade O, Mazoid JX, Minville V, Chassery C, Chausseray G, Galinier P, Sami K. The relationship between bispectral index and end-tidal concentration of sevoflurane during anesthesia and recovery in spontaneouslyventilating children. *Pediatric Anaesthesia* **2007** 17:249-254.

100. McCann ME, Bacsik J, Davidson A, Auble S, Sullivan L, Laussen P. The correlation of BİS with end-tidal sevoflurane concentration and haemodynamic parameters in preschoolers. *Paediatr Anaesth* **2002;** 12:519–525.

101. Davidson A. The correlation between bispectral index and airway reflexes with sevoflurane and halothane anaesthesia. *Paediatr Anaesth* **2004**; 14:241–246.

102. Oberer C, Von Ungern-Sternberg BS, Frei FJ, Erb TO. Respiratory reflex responses of the larynx differ between sevoflurane and propofol in pediatric patients. *Anesthesiology* **2005;** 103:1142–1148.

103. Lim SI, Chambers NA, Somerville NS. Can Bispectral Index aid laryngeal mask placement in children*? Paediatr Anaesth* **2006**; 16:1244–1250.

104. Sinha A, Sood J. Safe removal of LMA in children – at what BIS? *Paediatr Anaesth* **2006;** 16:1144–1147.

105. Rigouzzo A, Figueiredo S, Veronique P, et al. Effect of muscle relaxant on bispectral index in anesthetized children: propofol versus sevoflurane. *Anesthesiology* **2006;** 105:A549.

106. Davidson AJ, Czarnecki C. The Bispectral Index in children: comparing isoflurane and halothane. *Br J Anaesth* **2004;** 92:14–17.

107. Edwards JJ, Soto RG, Bedford RF. Bispectral Index values are higher during halothane vs. sevoflurane anesthesia in children, but not in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* **2005;** 49:1084–1087.

108. Tirel O, Wodey E, Harris R, et al. The impact of age on bispectral index values and EEG bispectrum during anaesthesia with desflurane and halothane in children. *Br J Anaesth* **2006;** 96:480–485.

109. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, et al. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg* **2006;**102:383–388.

110. Taivainen T, Klockars J, Hiller A, Wennervirta J, Gils MJ van, Suominan P. The performance of bispectral index in children during equi-MAC halothane vs. sevoflurane anaesthesia. *Eur J of Anaesth* **2008;** 25:933-939.

111. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Watcha MR, Sadhasivain S, Friesen RH. Effect of age and sedative agent on the accuracy of bispectral index in detecting depth of sedation in children. *Pediatrics* **2007;** 120;e461-e470.

112. Wodey E, Tirel O, Bansard JY, et al. Impact of age on both BIS values and EEG bispectrum during anaesthesia with sevoflurane in children. *Br J Anaesth.* **2005;**94:810–820

113. Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical in creases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth.* **2000;**84:33–37

114. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. *anaesthesia. Br J Anaesth.* **1999;** 82:827–830

115. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg*. **2005**;101:765–773

116. Mi WD, Sakai T, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. Performance of bispectral index and auditory evoked potential monitors in detecting loss of consciousness during anaesthetic induction with propofol with and without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol.* **2004;**21:807–811

117. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanil: a comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth.* **2004;**93:645–654

118. Kodaka M, Okamoto Y, Handa F, Kawasaki J, Miyao H. Relation between fentanyl dose and predicted EC50 of propofol for laryngeal mask insertion. *Br J Anaesth.* **2004;**92:238–241

119. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* **2001;**86:523–527

120. Weber F, Füssel U, Gruber M, Hobbhahn J. The use of remifentanyl for intubation in paediatric patients during sevoflurane anaesthesia guided by BİS monitoring. *Anaesthesia.* **2003** Aug;58(8):749-55.

121. Işık B, Tüzüner T, Tezkirecioğlu M, Öztaş N. Nitrous oxide sedation and bispectral index. *Eur J Dent.* **2007;**1:240-245.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Feride KARACAER
Doğum tarihi ve Yeri	: 03.01.1978 / ADANA
Medeni Durumu	: Evli, bir çocuk annesi
Adres	: Toros mah. 84. Sok. Murat Apt. Kat:3 Daire:5 Çukurova / ADANA
Tlf	: 0 506 262 84 16
E-Mail	: feridekaracaer@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Çukuruva Üniversitesi Tıp Fakültesi- ADANA
Görev Yerleri	: Fevzi Çakmak Sağlık Ocağı Osmaniye Kurtuluş Sağlık Ocağı Osmaniye Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD / ADANA
Dernek Üyeliği	: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
Alınan Burslar	: -
Yabancı Dil	: İngilizce