

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ OLGULARINDA GENEL ANESTEZİ
YÖNETİMİNDE SURGICAL PLETH INDEX VE PUPİLLOMETRİ
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyye DUŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ OLGULARINDA GENEL ANESTEZİ
YÖNETİMİNDE SURGICAL PLETH INDEX VE PUPİLLOMETRİ
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyye DUŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ

KONYA-2021

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen ve mesleğimi kazanmamda emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmalarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım, bana her zaman yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye, tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Öğr.Üyesi Şule Arıcan'a;

Tez verilerinin toplanma aşamasında bana yardımcı olan asistan ve tekniker arkadaşlarıma ve ameliyathane derlenme hemşirelerine;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Anestezi yoğun bakım ekibine, Poliklinik ve Ağrı Bilim Dalı ekibine, tüm anestezi teknisyen ve teknikerleri dahil olmak üzere tüm ameliyathane personeline;

Sevgisini ve desteğini hep hissettiren canım aileme en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Ocak

Dr. Sümeyye DUŞ

ÖZET

ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ OLGULARINDA GENEL ANESTEZİ YÖNETİMİNDE SURGICAL PLETH INDEX VE PUPİLLOMETRİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI, SÜMEYYE DUŞ, UZMANLIK TEZİ KONYA, 2021.

Amaç: Bu çalışmamızın amacı;genel anestezi altında abdominal histerektomi planlanan hastalarda intraoperatif ağrı yönetimi açısından pupillometri ve SPI monitörizasyonunun karşılaştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmaya, abdominal histerektomi operasyonu geçirecek en az 60 dakikalık işlem süresi olan, 35-65 yaş arası, Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologists: ASA) I-II grubunda olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, SPI kullanılan grup ve Pupillometri kullanılan gruplara 35'er kişi olacak şekilde randomize olarak atandı. Pupillometri (grup P, n=35) ve SPI (grupS, n=35) grubu. Standart monitörizasyon olarak EKG (Elektrokardiyogram),NIBP (Noninvaziv kan basıncı) ölçümü, puls oksimetre, TOF (Train Of Four)(GE Datex, Ohmeda TOF modülü), entropi(GE Datex, Ohmeda Entropy Modülü), endtidal karbondioksit monitörizasyonu uygulandı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ, yanı sıra; hemodinamik parametrelerin belirlenen zaman aralıklarındaki verileri kaydedildi. Anestezi idamesinde remifentanil infüzyon hızı, pupil çapı ile izlenen Grup P'de pupil çapı değişiklikleri (bazal değerin %30 üzeri-%5 altı olacak şekilde), Surgical Pleth İndeks (SPI) ile izlenen Grup S'de SPI değeri (20-50 olacak şekilde) kriter alınarak ayarlandı. Operasyon süresi, derlenme süresi, toplam kullanılan ilaç dozu, ağrı skorları (NRS) ve postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: İki grup arasında demografik veriler, anestezi ve cerrahi süreleri, tüketilen remifentanil miktarları, derlenme süreleri, postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar ve oranları, NRS skorları, analjezik ihtiyaçları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Literatürde standart monitörizasyon yöntemine göre her açıdan üstün olduğu gösterilen bu iki yöntemi karşılaştırdığımız çalışmamızın bulgularına göre birbirlerine üstünlükleri olmadığı görülmüştür. SPI ve Pupillometri yönteminin ağrı monitörizasyonunda birbirlerinin yerine kullanılabileceği ve bu monitörizasyonlar sayesinde ağrı yönetiminin etkin şekilde yapılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Surgical pleth indeks, Pupillometri, anestezi derinliği, intraoperatif ağrı monitörizasyonu, analjezi, opioide bağlı hiperaljezi.

ABSTRACT

COMPARISON OF SURGICAL PLETH INDEX AND PUPILLOMETRY METHODS IN GENERAL ANESTHESIA MANAGEMENT IN ABDOMINAL HYSTERECTOMY CASES, SÜMEYYE DUŞ, SPECIAL PROJECT, KONYA,2021.

Background: The aim of this study is to compare pupillometry and SPI monitoring in terms of intraoperative pain management in patients scheduled for abdominal hysterectomy under general anesthesia.

Methods: In this study, Patients in the American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II group, aged 35-65, with a minimum procedure time of 60 minutes to undergo abdominal hysterectomy were included. The patients included in the study were randomly assigned to the group using SPI and to the groups using Pupillometry as 35 people each. Pupillometry (group P, n = 35) and SPI (groupS, n = 35) group. ECG (Electrocardiogram), NIBP (Noninvasive blood pressure) measurement, pulse oximetry, TOF (Train Of Four) (GE Datex, Ohmeda TOF module), entropy (GE Datex, Ohmeda Entropy Module), endtidal carbon dioxide monitoring were applied as standard monitoring. Age, gender, height, body weight, BMI of the patients as well; The data of hemodynamic parameters at specified time intervals were recorded. In the maintenance of anesthesia, remifentanyl infusion rate, pupil diameter changes in Group P followed by pupil diameter (30% above-5% below baseline value), in Group S monitored by Surgical Pleth Index (SPI), the SPI value (to be 20-50) was adjusted according to the criteria. Operation time, recovery time, total drug dose, pain scores (NRS) and postoperative complications were recorded.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of demographic data, duration of anesthesia and surgery, amount of remifentanyl consumed, recovery times, postoperative complications and rates, NRS scores, and analgesic needs.

Conclusion: According to the findings of our study in which we compared these two methods, which were shown to be superior to the standard monitoring method in every aspect in the literature, it was observed that they did not have any superiority to each other. It was concluded that SPI and Pupillometry methods can be used interchangeably in pain monitoring and pain management can be performed effectively by means of these monitors.

Keywords: Surgical pleth index, Pupillometry, the depth of anesthesia, intraoperative monitoring of pain, analgesia, opioid-induced hyperalgesia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi	4
2.1.1.Klinik Değerlendirme	4
2.1.2.İzole Ön Kol Tekniği	4
2.1.3. Alt ÖzofagusKontraktilitesi Ölçümü	4
2.1.4.Fasiyal Sinir Elektromiyografi	4
2.1.5.Kalp Atım Hızı Değişkenliği	5
2.1.6.Elektroensefalogram	5
2.1.6.1Bispektral indeks	5
2.1.6.2.Entropy	5
2.1.7.Surgical Pleth İndeks	6
2.1.8.Pupillometri	7
2.1.8.1.Pupil fizyolojisi ve ağrı değerlendirmedeki yeri	8
2.2. Remifentanil	10
2.2.1 Farmakokinetik özellikleri	11
2.2.2 Farmakodinamik özellikleri	12
2.3. Postoperatif Ağrı	13
2.4. Opioid İlişkili Hiperaljezi	14
2.5. Ağrının Değerlendirilmesi	14
2.6. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Multimodal Analjezi	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	27
6.SONUÇ	34
7.KAYNAKLAR	35

TABLÖLAR

Tablo 1: Hastaların gruplara göre demografik özellikleri

Tablo2:Gruplara göre kalp atım hızı (KAH) değerleri

Tablo3: Gruplara göre ortalama arter basıncı (OAB) değerleri

Tablo 4: OAB'lerin kontrol değerine göre farklarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 5:Her iki grubun SPI değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6:Pupillometri grubuna ait ortalama, minimum ve maksimum pupil çapı değerleri

Tablo 7 : Pupillometri grubunda, pupil çaplarında anlamlı artış azalış gösteren hastalar

Tablo 8:Anestezi süresi, remifentanil tüketimi, ekstübasyon süresi ve derlenme sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 9:Postoperatif komplikasyon, ek medikasyon, ek analjezik ihtiyacı ve NRS değerlerinin karşılaştırılması

GRAFİKLER

Grafik 1: Gruplara göre kalp atım hızı (KAH) grafiği

Grafik 2: Gruplara göre ortalama arter basıncı (OAB) değerleri grafiği

ŞEKİLLER

Şekil 1:Entropy'nin klinik kullanımı

Şekil 2:Normal Entropy değerleri ve EEG yansıması

Şekil 3: SurgicalPlethİndeks'in klinik kullanımı

Şekil 4: NeurOptics NPİ-200 Pupillometre ve ölçüm örnekleri

Şekil 5:Pupil anatomisi ve farmakolojik etkileşimler

Şekil 6: Pupillinnervasyonu

Şekil 7: Remifentanilin kimyasal yapısı

Şekil 8: VAS cetveli

Şekil 9: VDS cetveli

Şekil 10: Yüz ifadesi skalası

Şekil 11: Numeric Rating Scale (NRS)

Şekil 12: Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi

KISALTMALAR

BİS : Bispektral indeks

EEG : Elektroensefalografi

EKG : Elektrokardiyografi

EMG : Elektromiyografi

FEMG: Frontal Elektromiyografi

İV : İntravenöz

KAA : Normalleştirilmiş kalp atım aralığı

KAH : Kalp atım hızı

MAC : Minimum Alveoler Konsantrasyon

MAS : Modifiye Aldrete Skoru

NİBP : Noninvaziv kan basıncı

NMT : Nöromusküler Monitörizasyon

NRS : Numeric Rating Scale- Sayısal değerlendirme skalası

NSAİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

OAB : Ortalama arter basıncı

PNG : Pletismografik nabız genliği

RE : Response entropy

SE : State entropy

SPI : Surgical Pleth İndeks

TOF : Train of four

VAS : Vizüel analog skala

VKİ : Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi, hipnoz, anti-nosisepsiyon ve hareketsizliğin bir kombinasyonu olarak tanımlanabilir (Eger II & Sonner, 2006). Merkezi sinir sisteminin ağırlı bir uyarana yanıt verme yeteneği, son zamanlarda 'nosisepsiyon' olarak tanımlanmıştır ve 'anti-nosisepsiyon' ise analjezik tekniklerin bu yanıtı önleme potansiyeli olarak adlandırılmaktadır. Anestezide ana hedef, 'nosisepsiyon ve anti-nosisepsiyon' arasında yeterli bir denge elde etmektir, çünkü böyle bir dengenin olmaması, hipnotik ilaç etkisinin (uyarılma), hümorale ve otonomik stres tepkilerinin veya istemsiz hareketlerin karşılığına neden olabilir (Gruenewald et al., 2009).

Cerrahi işlemler sırasında anestezi derinliğinin optimum düzeyde tutulmasının önemi büyüktür. Anestezi derinliğinin artışı santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde mortalite riskini artırabilen depresyona, azalışı ise farkındalık ve hemodinamik instabilite gibi risklerde artışa yol açar (Bergmann et al., 2013). Uygulanan yüksek doz opioid miktarı, solunum depresyonu, bulantı, kaşıntı veya idrar retansiyonu gibi genel yan etkilerin görülme sıklığı ile ilgilidir. İntraoperatif remifental miktarı aynı zamanda kronik ağrı ile de ilişkili olabilen, postoperatif remifentanil ile indüklenen hiperaljezi ile ilişkilidir (Kim, Stoicea, Soghomonyan, & Bergese, 2015). Bu nedenle, her hasta için minimal etkili intraoperatif opioid dozunun belirlenmesi önemlidir.

Anestezi pratiğinde optimal anestezi derinliğinin sağlanması için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bazıları hasta hareketlerinin, otonomik değişikliklerin, göz yaşarmasının ve terlemenin takibi ile objektif olmayan klinik deneyimlerden faydalanmaktır (Liu, Thorp, Graham, & Aitkenhead, 1991). Fakat bu yöntemler anestezi derinliği konusunda güvenilir olarak değerlendirilemezler(Shukry & Miller, 2010).

Nosisepsiyon ve antinosisepsiyon arasındaki intraoperatif dengeyi izlemek için son 10 yıl içinde farklı fizyolojik yaklaşımlarla birkaç noninvaziv araç araştırılmış ve kullanıma hazır hale getirilmiştir. Bu yöntemlerin amaçları; intraoperatif opioid dozunu bireyselleştirip, uygulanabilecek çok düşük ve yüksek dozlardan kaçınmayı sağlamaktır (Isabelle Constant & Sabourdin, 2015). Bu kapsamda pupillometre cihazı ile yapılan pupil değerlendirmelerinin ve Surgical Pleth İndeks (SPI) yönteminin anestezinin analjezik komponentinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (Ahonen, Jokela, Uutela, & Huiku, 2007; Rouche et al., 2013).

Bu monitörizasyonlar ile hasta takibinde, standart yöntemlerle hasta takibine kıyasla, total intraoperatif remifentanil tüketiminin daha az olacağına dair çalışmalar vardır (Gruenewald et al., 2009; Sabourdin et al., 2017). Bu çalışmalar genellikle kontrol grubu ile yalnızca SPI ya da pupillometri kullanılarak yapılmıştır. Literatüre baktığımızda, bu iki yöntemi kıyaslayan bir çalışma bulunamamıştır.

Biz bu çalışmamızda ; genel anestezi altında abdominal histerektomi yapılan hastalarda pupillometri ve SPI monitörizasyonlarını kullanarak intraoperatif ve postoperatif opioid tüketimlerini , derlenme sürelerini ve nümerik ağrı skorlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Genel anestezi; ilaçların merkezi sinir sisteminde kortikal merkezler, bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis boyunca oluşturduğu depresyon sonucunda ortaya çıkan;

- Mental blok

- Refleks yanıt blokajı

- Duyusal blok

-Motor blok ile karakterize durum olarak tanımlanmaktadır(Bischoff & Rundshagen, 2011)

Anestezi amacıyla uygulanan ilaçların her biri farklı bölgelerde etki gösterir. Bazıları bu dört komponenti de sağlamak amacıyla kullanılsa da, daha çok analjezik ya da sedasyon etkisi oluşturlar(Guignard, 2006).

Ağrının olmaması anlamına gelen analjezi, normalde ağrı oluşturan uyarıya ağrı şeklindeki cevabın oluşmaması olarak tanımlanır. Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (International Association for Study of Pain) ağrıyı ‘mevcut ya da potansiyel doku hasarıyla ilişkili rahatsız edici emosyonel ve duysal bir deneyim’ şeklinde tanımlamış; şiddeti, mental durum ve geçmişteki deneyimlerle kolaylıkla değişebildiğinden, ağrının objektif olmadığı vurgulanmıştır (Guignard, 2006).

Nosisepsiyonun, sempatik sinir sistemini uyararak hipofizer ve sürrenal hormonların salınımını arttırdığı, katekolaminlerin artışı ile taşikardi ve hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir. Nosisepsiyonun taşikardi ve hipertansiyon dışındaki klinik bulguları arasında lakrimasyon artışı, terleme ve hareket etme sayılabilir. Antinosisepsiyeon sağlanması ise optimum anestezi derinliğinin ifadesidir(Kehlet, 1997).

Optimum anestezi derinliğinin sağlanması; hastanın intraoperatif farkındalık riskini en aza indirmek, hem yüzeyel anestezi hem de aşırı derin anestezinin yan etki ve komplikasyonlarından korunmak adına çok önemlidir.

2.1.Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi

2.1.1.Klinik Değerlendirme

Anestezi derinliğinin belirlenmesinde en eski ve en yaygın kullanılan yöntemdir.Bu yöntemde kirpik refleksi ve kornea refleksi, pupilin çapı ve ışığa reaksiyonu, göz hareketleri ve yaşarması, sistemik arter basıncı, kalp atım hızı (KAH), cerrahi uyarıya hemodinamik ve solunumsal yanıt, terleme gibi somatik ya da otonomik yanıtlara bakılarak karar verilir(I. Russell, 1993; I. F. Russell, 1989). Bu yöntemler, hastanın aldığı diğer ilaçlardan (rneğin antikolinerjik ajanlar, beta blokerler, kas gevşeticiler vb.) etkilenir. Özgünlüğü ve hassasiyeti düşüktür.

2.1.2.İzole n Kol Tekniği

Bu teknikte, kas gevşetici ilacımız verilmeden önce, uyuyan hastanın bir koluna pnömatik manşon bağlanıp sistolik basıncın üzerine çıkılacak şekilde şişirilir. Hastaya kolunu hareket ettir komutu verilir. Hastanın szlu emirleri yerine getirip getirmemesi intraoperatif farkındalık ve uyanıklığı hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Fakat hasta kolunu hareket ettirse de uyandıktan sonra hatırlamayabilir ya da hareket ettirmese de cerrahi sırasındaki olayların farkında olabilir. Bu nedenle güvenilirliği sınırlıdır(Tunstall, 1977).

2.1.3. Alt zefagus Kontraktilitesi lm

Uyanıklık durumunda otonom sinir sisteminin etkisi ile özefagusta spontan kontraksiyonlar olur ve stres etkisi ile artar. Anestezi derinliğinin artması ile alt özefageal kontraksiyonların frekansı ve amplitüdleri azalır (Evans, Bithell, & Vlachonikolis, 1987; Isaac, 1989)

2.1.4.Fasiyal Sinir Elektromiyografi

Frontal kas, fasiyal sinirin visseral eferent lifleri tarafından inerve edilir ve kas gevşeticilere diğer kaslara göre daha az duyarlıdır. Frontal kasın elektromiyogramı; anestezi derinliği artışı ile azalır ve uyanmaya yakın artış gösterir.

2.1.5.Kalp Atım Hızı Değişkenliği

Respiratuar sinüs aritmileri, vagal tonusun göstergesi olan ve beyin sapı tarafından ayarlanan kalp hızındaki değişimlerdir. Anestezi derinliğinin sağlanmasının bu aritmileri azalttığı görülmüştür.

2.1.6.Elektroensefalogram

Alın bölgesine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla, beyin dalga aktivitesinin kaydedilmesi işlemidir. Uzun zamandır nosiseptif stimülasyonların EEG üzerindeki etkileri çalışılmaktadır. Cerrahi nosiseptif uyarıya yanıt olan bazal EEG değişiklikleri hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle EEG'nin anestezi monitörizasyonunda kullanımı sınırlıdır(Guignard, 2006). EEG monitörizasyonu ile sadece kortikal aktivite değerlendirilebilmektedir. Fakat kortikal aktivite hastanın nosiseptif uyarıya vereceği cevabı tahmin ettiremez. Ayrıca EEG monitörleri ile değişik uyanıklık düzeyleri birbirinden ayırt edilemez.

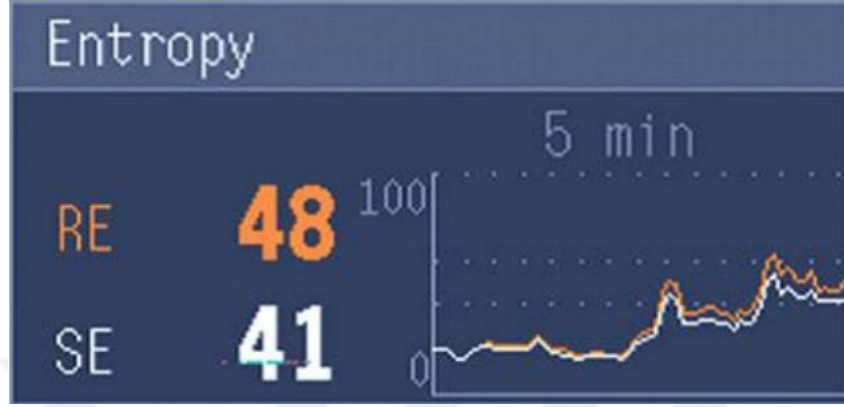
2.1.6.1.Bispektral indeks

Bu yöntem ile EEG bulguları sayısal olarak ortaya konulur. Farklı frekanstaki dalga bileşenlerinin spektral analiz ile birleştirilmesinden oluşur. Hastada uyanıklık derecesi 0 ile 100 arasında sayısal olarak değerlendirilir. BİS inhalasyon veya intravenöz anestezi ajanlarının doz yanıt ilişkilerini gösterir ve bu ilişkiler uyanıklık derecesinin belirlenmesinde kullanılır. Opioidler anestezi derinliğini değiştirmesine rağmen, BİS değerlerini etkilemez.

2.1.6.2.Entropy

Genel anestezi sırasında anestezi derinliği arttıkça , EEG daha düzenli bir paterne değişir. Benzer şekilde, anestezi derinliği arttıkça Frontal Elektromiyografi dalgaları da giderek yatışır. Entropy modülü EEG ve FEMG sinyallerindeki düzensizlik olarak adlandırılan bu değişiklikleri ölçer. Klasik EEG frekansları ile yüz kaslarının EMG' si birbiriyle örtüştüğünden kortikal aktivitenin analizinde problemler meydana gelir. Bu karışıklığı gidermede Entropy modülü faydalıdır. Entropy modülü State Entropy ve Response Entropy olmak üzere iki farklı parametreyi hesaplar. EEG dalgaları SE tarafından, EMG dalgaları ise RE tarafından ölçülür. Hasta kas gevşetici etkisi altında iken RE değeri düşük olur ve SE hipnozun derecesini gösterir. SE değerinin 0 olması izoelektrik EEG, 91 olması ise tam uyanıklık göstergesidir. Bu değer 40 - 60 arasında olması yeterli

anestezi derinliğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Lysakowski et al., 2009). SE değeri bu aralığın dışındaysa hipnotik ajanın dozunun artırılması ya da azaltılması gerekmektedir. SE değeri 40 - 60 arasında iken RE değeri SE değerinden 10 birimden fazla yüksekliği ise hastada artmış müsküler aktivite göstergesidir (Viertio-Oja et al., 2004).



Şekil 1. Entropy'nin klinik kullanımı

RE	SE	EEG
100	90	Uyanık
60	60	Düşük hatırlama ihtimali
40	40	Birçok operasyon için yeterli klinik seviye Derin anestezi
0	0	Baskılanmış EEG

Şekil 2:Normal Entropy değerleri ve EEG yansıması

2.1.7.Surgical Pleth İndeks

Ağrılı uyarılara cevap olarak otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikleri ölçmek amacıyla fotopletismografik dalga formu amplitüdü ve kalp atım aralığı kullanılarak geliştirilmiştir. Dalga formu amplitüdü, arteriyel kandaki pulsatil olan değişikliklerden kaynaklanır ve sempatik sistem aktivasyonu sırasında vazokonstriksiyona bağlı olarak azalır (Hamunen et al., 2012).

Surgical Pleth İndeksinin hesaplanması; her ikisi de sempatik ve parasempatik tonus arasındaki denge tarafından kontrol edilen, normalleştirilmiş kalp atım aralıklarının (KAA) ve pletismografik nabız dalga genliğinin (PNG) toplamına dayanır (Ahonen et al., 2007).

$$SPI = 100 - (0,33 \times KAA_{norm} + 0,67 \times PNG_{norm})$$

SPI değeri 0-100 arasında değişir ve yüksek değerinin yüksek stres düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. En uygun değer aralığı henüz tespit edilememiştir, fakat 50 değerinin SPI için dengeli ortalama stres seviyesini yansıttığı düşünülmüştür (İlies et al., 2012).

İntravasküler volüm durumu, diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon ve anti hipertansif ilaç kullanımı SPI değerinin güvenilir olamayabileceği durumlar arasında sayılabilir (Bonhomme et al., 2011).



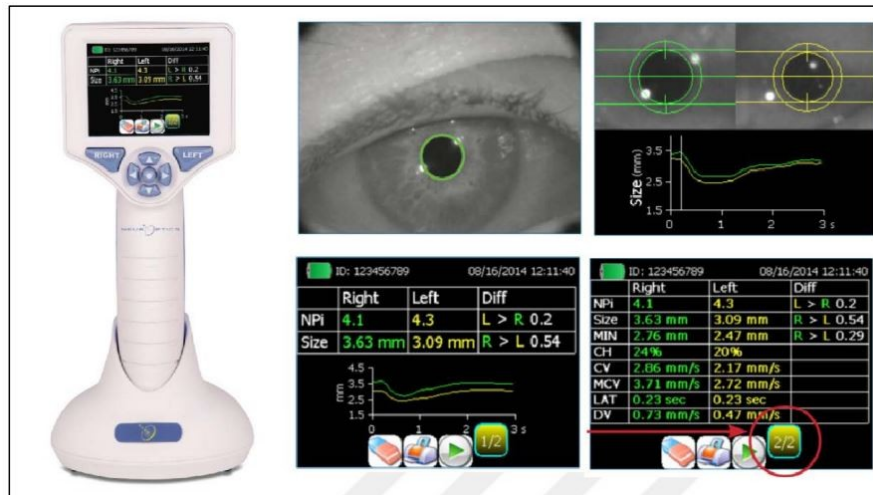
Şekil 3: Surgical Pleth İndeks'in klinik kullanımı

2.1.8. Pupillometri

Bu cihaz (Pupillometer NPi-200, NeuroOptics, USA) nörolojik hasar ve kritik hastalık durumlarında pupil çapında olan değişim trendinin objektif ve standart şekilde ölçümünü sağlayan ergonomik ve portatif bir araçtır (Şekil 4).

Pupil boyutlarının ölçümü, ortam ışığı ve hasta bakışlarının odaklandığı noktaya göre farklılık gösterebildiğinden ölçümlerin optimizasyonu için skotoskopik koşullar sağlanmalıdır. Çalışmamızda kullanılan pupillometrik ölçüm cihazının ışık yalıtımlı silikon yakası ölçüm yapılan gözü ortam ışığından izole ederken, karşı taraf göz ise kalın steril bir örtü ile kapatılmıştır.

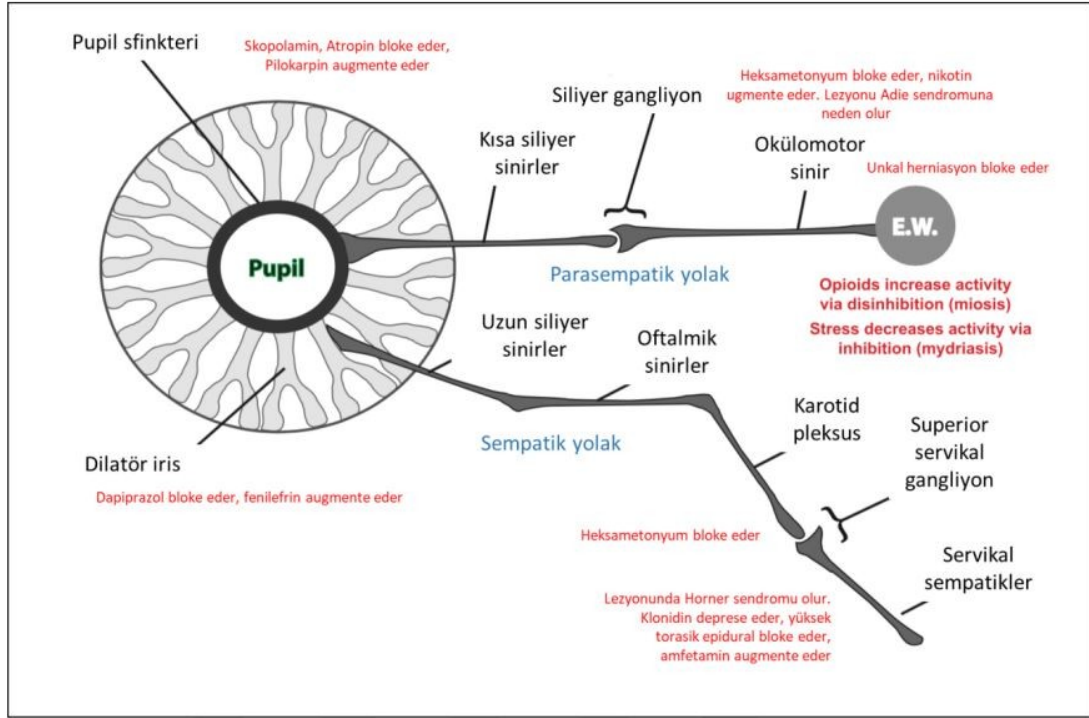
Ölçülen pupil çapı, tüm ölçüm süresindeki (yaklaşık 3-4 saniye) ortalama çaptır. Pupillometre ile standart bir yöntem kullanılarak ölçüm yapıldıktan sonra, ölçümleri etkileyebilecek olan geriye kalan faktörler hasta yaşı ve eşzamanlı olarak kullanılan opioidlerdir. Pupillerin dinlenme anındaki çapı 16 yaşından itibaren yaşamın her dekadında yaklaşık olarak 0,4 mm daralmaktadır(Larson & Behrends, 2015). Bunlar dışında hastaların emosyonel durumları da pupil çapını ve ışık refleksini etkileyebilmektedir, ancak mental durumlara bağlı ortaya çıkabilecek değişikliklerin etkileri, yaş ve opioid tedavilerine göre oldukça düşüktür(Steinhauer & Hakerem, 1992). Pupil çapı ölçümü sırasında dikkatli olmamız gereken diğer durumlar arasında pupil çapını doğrudan etkileyen Horner sendromu, Adie pupili, Argyll-Robertson pupili, senilmiyozis ve tonik pupiller gibi klinik durumlar yer alır.



Şekil 4: NeuroOptics NPi-200 Pupillometre ve ölçüm örnekleri

2.1.8.1. Pupil fizyolojisi ve ağrı değerlendirmedeki yeri

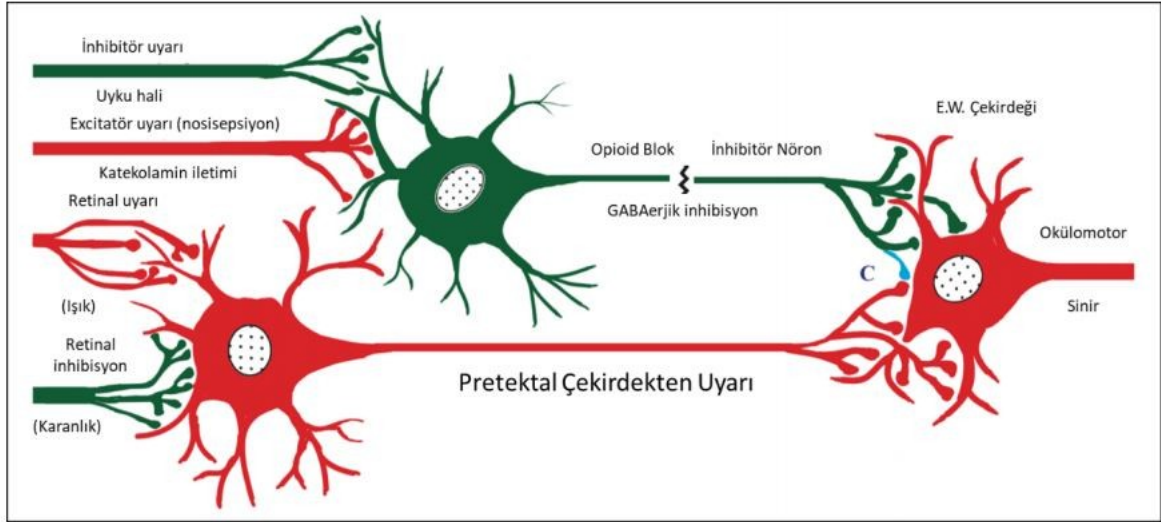
Pupil çapı, irisin iki kası olan ve birbirine zıt çalışan sphincter pupillae ve dilatator pupillae tarafından kontrol edilmektedir. Sfinkter kas parasempatik sistemin kolinerjik lifleri ile innerve edilir ve kasılarak pupili küçültür. Buna karşın dilatatör kas ise sempatik sistemin adrenerjik lifleri ile innerve edilir ve gevşeyerek pupilin genişlemesini sağlar.



Şekil 5:Pupil anatomisi ve farmakolojik etkileşimler

İrisin sempatik nöromusküler sinapsı $\alpha 1$ -adrenerjik yapıdadır. Topikal olarak uygulanan $\alpha 1$ -adrenerjik agonistlerden fenilefrin, norepinefrin ve efedrin ile aktive olurken, $\alpha 1$ -adrenerjik antagonistlerden dapiprazol ile bloke olur(Larson, Tayefeh, Sessler, Daniel, & Noorani, 1996). Rutin anestezi pratiğinde kan dolaşımındaki katekolaminler irisin radial kasını uyaracak kadar yüksek plazma düzeylerine ulaşmazlar. Fakat feokromasitoma varlığında, serum epinefrin, norepinefrin ve dopamin düzeylerindeki yükseklikler belirgin şekilde pupil dilatasyonuna neden olurlar ve hatta pupil dilatasyonu, pupi sfinkterlerini aktive eden opioidlerin uygulanmasına rağmen devam edebilmektedir. Bu nedenle, anestezi sırasında intravenöz opioid uygulanmasına rağmen dilate durumdaki pupil varlığında altta yatan bir feokromasitoma varlığı araştırılmalıdır(Tauzin-Fin, Hilbert, Krol-Houdek, Gosse, & Maurette, 1999). Pupilin kasılmasını sağlayan sfinkter kasların tonusları ise Edinger-Westphal nöronları olarak isimlendirilen ve okülomotor çekirdeğin sefalik kısmı içinde yerleşmiş olan bir grup parasempatik nöron tarafından kontrol edilmektedir. Bu nöronlar retinadan eksitator uyarı alır ve ışık refleksi yolları retinanın

melanopsin içeren ganglion hücrelerinden başlar, optik siniri çaprazlar ve pretektal bölgede sinaps yapar (Gamlin et al., 2007). Edinger-Westphal çekirdeğini, pupil sfinkterlerinin tonusunu kontrol eden ve beynin farklı merkezlerinde yer alan diğer birçok faktör kontrol etmektedir (Şekil 5).



Şekil 6: Pupil innervasyonu

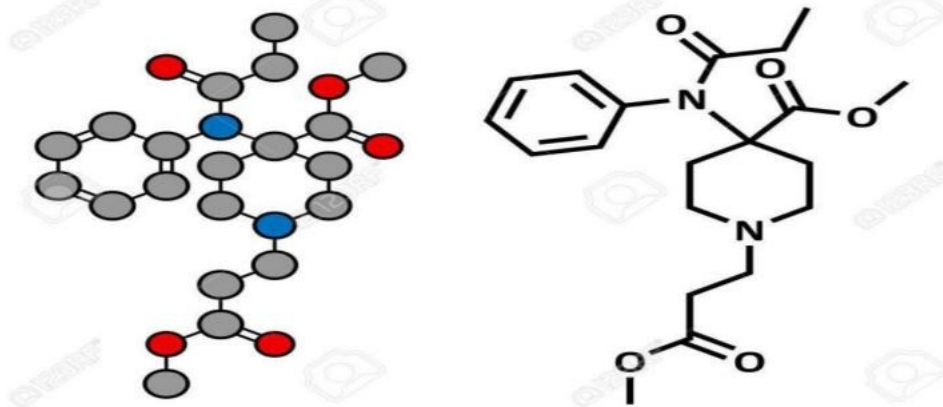
Pupil sfinkteri ve Edinger-Westphal çekirdeği arasında iki kolinerjik sinaps yer alır. Siliyer ganglion içindeki tipik bir nikotinik sinapstır ve ganglion blokörü ilaçlar (heksametonyum gibi) ile bloke olabilmektedir. Günümüzde kullanılan nöromusküler blokör ajanların siliyer ganglion veya sfinkter kasın nöromusküler bileşkesi üzerine belirgin bir etkisi olmadığı için ışık reaksiyonuna veya pupil genişliğine herhangi bir etkisi yoktur(Gray, Krejci, & Larson, 1997).

Mental bozuklukların ya da psikotrop ilaçların etkilerinin pupil fizyolojisi ile ilişkili mekanizmalara bağlı olarak değerlendirilmesinde, otonom sinir sistemi reaktivitesinin bir belirteci olarak pupil çapı ölçümleri kullanılabilmektedir(Grünberger, Linzmayer, Grünberger, & Saletu, 1992). Ağrı değerlendirilmesi, pupil çapı ölçümlerinin kullanıldığı diğer bir alandır. Ağrılı uyarılara karşı gösterilen davranışsal, affektif, ve duyuşsal yanıtlar dışındaki diğer bir bileşen de otonomik cevaplardır(Benarroch, 2001). Ağrılı uyarın varlığında otonom sinir sisteminin diğer değişiklikleri ile eş zamanlı olarak pupil dilatasyonu gerçekleşmektedir(Tassorelli, Miceli, Osipova, Rossi, & Nappi, 1995). Bu temel mekanizmalar doğrultusunda pupil çapının klinik olarak ağrı ile ilişkili olduğu ve ölçümlerinin anestezi pratiğinde analjezi değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceği tespit edilmiştir (I Constant et al., 2006).

2.2. Remifentanil

Remifentanil, etkisi hızlı başlayan μ reseptör agonisti ve çok kısa etkili bir opioiddir. Analjezik etkisi fentanille benzerdir. Remifentanil; hidroklorid şeklinde, beyaz liyofilize toz şeklinde bulunur. Şu anda mevcut olan form glisin içerdiği için epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir. Remifentanilin plazma proteinlerine bağlanma oranı %92'dir (Holford & Sheiner, 1981).

Remifentanilin, μ reseptörlerine daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Nalokson tarafından kompetitif olarak antagonize edilebilir. Remifentanil asit ana metabolitidir. Remifentanil asit, benzer şekilde μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanmaktadır, fakat afinitesi remifentanile göre daha azdır. Bununla birlikte çalışmalar, remifentanile göre bu metabolitin potensinin 800-1200 kat daha az olduğunu göstermektedir (P. S. Glass, Gan, & Howell, 1999).



Şekil 7: Remifentanilin kimyasal yapısı

2.2.1 Farmakokinetik özellikleri

Remifentanil yapısında, piperidin derivativesi olan diğer opioidlerden farklı olarak ester bağı mevcuttur. Bu bağ, remifentanilin kan ve diğer dokulardaki non-spesifik esterazlarca yıkılmasını sağlar (Özyalçın, Yücel, & Erdine, 1997). Bu nedenle düşük dağılım hacmine, hızlı etki başlangıcına ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal yarı ömrü 8 dakikadır. Klirens 3-4 lt/dk'dır ve kolinesteraz inhibitörlerinin (neostigmin gibi) varlığından etkilenmez. Klirensin organ işlevlerinden bağımsız olması, etkisinin çok hızlı

şekilde sonlanmasını ve geniş kullanım endikasyonlarının oluşmasını sağlar. Remifentanil, psödokolinesteraz için çok iyi bir substrat değildir. Bu nedenle, kolinesteraz eksikliği olan hastalarda farmakokinetik etkilenmemektedir (P. S. Glass et al., 1999). Remifentanilin kandan hızlı eliminasyonu, intravenöz infüzyon şeklinde uygulamayı gerektirmektedir. Yarılanma ömrü, klirensi ve distribüsyonu, infüzyon süresinin uzun olmasından ve tüketim miktarından etkilenmez. Üç saat infüzyon süresinden sonra bile, remifentanilin plazma konsantrasyonunun %50'ye inmesi 5-7 dakika içerisinde olmaktadır. Oysa bu süre, alfentanilde 50-60 dakikaya kadar uzamaktadır. Diğer piperidin grubundaki opioidler gibi plasentadan geçer, fakat diğer opioidlerin tersine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder(P. S. Glass et al., 1999) (P. Glass, 1995).

2.2.2 Farmakodinamik özellikleri

Remifentanilin analjezik etkisi doza bağımlı olarak artar. Yapılan çalışmalarda, remifentanilin alfentanile göre 20-30 kat daha etkili bir analjezik olduğu gösterilmiştir(P. S. Glass et al., 1999). Fakat infüzyon kesildikten sonra, hiçbir rezidüel etki kalmaksızın etkisinin geriye dönmesi 3-6 dakika kadar sürer. Bu nedenle remifentanil infüzyonu kesildiğinde veya kesilmeden önce analjezik verilmiş olmalıdır.

İntraoperatif remifentanil uygulaması, bazı yazarlar tarafından remifentanile bağlı hiperaljezi olarak tanımlanan bir fenomen olan postoperatif morfin gereksinimlerinde artışa neden olabilir. Bu etkinin daha çok yüksek dozlarda oluşabileceği öngörülmüştür ve gereksiz yüksek dozlardan kaçınılması gerekmektedir(Fletcher & Martinez, 2014).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: Remifentanilin kalp atım hızı ve kan basıncını azalttığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(P. S. Glass et al., 1999). İnfüzyon sırasında görülebilen bradikardi ve hipotansiyon, doza bağımlı değildir ve kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi ile birlikte ortaya çıkar. Oluşan bradikardi ve hipotansiyon tedavisinde yaklaşım, remifentanil infüzyon hızının azaltmak, kullanılan diğer anestezi ajanlarının azaltmak, intravenöz sıvı replasmanı ve vazopresör ajanları uygulamak şeklinde kademeli olmalıdır.

Solunum Sistemi Etkileri: Remifentanil, doza bağımlı olarak solunumu deprese edebilir. Diğer opioidlerden farklı olarak, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi infüzyon süresinin artması ile değişmez. Tek anestezi ajanı olarak kullanıldığında, kan konsantrasyonu 4-5 µg/ml'ye ulaştığında respiratuar değişiklikler görülür (P. Glass, 1995).

Kas Rijiditesi: Remifentanil, doza ve infüzyon hızına bağlı olarak kas rijiditesine sebep olabilmektedir. Periferik kas rijiditesi düşük dozlarda kullanımlarında meydana gelebilmektedir. İnfüzyon hızını azaltarak veya keserek, hipnotik ajan kullanarak kas rijiditesi engellenebilmektedir(P. S. Glass et al., 1999).

Histamin Salınımı: Remifentanilin 30 µg/kg dozda kullanılması halinde bile plazma histamin seviyelerinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir(P. Glass, 1995).

Serebrovasküler Etkiler: Remifentanil ve nitroz oksit kullanılan hastalarda, karbondioksite verilen serebrovasküler yanıt değişmemiştir. Remifentanil uygulanan hastalarda 8 µg/kg doza kadar, EEG’de epileptiform değişiklikler görülmemiştir(P. S. Glass et al., 1999).

2.3. Postoperatif Ağrı

Akut postoperatif ağrı, cerrahi geçiren bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen akut hasarın iyileşmesine kadar devam eden ağrı olarak tanımlanır. Cerrahinin sebep olduğu bölgesel doku hasarı, aljezik maddelerin (histamin, prostaglandin, serotonin, bradikinin, substans-P, 5-hidroksitriptamin) salınımına yol açar. Bu maddeler nosiseptörlere bağlanarak, A Delta ve C sinir lifleri aracılığı ile iletilerek etkili hale gelirler. Aynı zamanda bazı impulslar medulla spinaliste, anterior ve anterolateral köklerden geçerek segmental refleks yanıt oluşumuna neden olurlar. Bazıları da spinotalamik ve spinoretiküler trakt yolu ile yüksek merkezlere iletilerek, suprasegmental ve kortikal yanıtlara sebep olur (Miller, 2000).

Postoperatif ağrı şiddetini etkileyen pek çok neden vardır. Bu nedenlerler;

- Hastanın yaş, cinsiyet, fizyolojik ve psikolojik özellikleri,
- Cerrahi operasyonun tipi, opere edilen bölgenin yeri ve cerrahi süresi,
- Premedikasyon, preemptif analjezi, intraoperatif ve postoperatif dönemde verilen anestezi ve analjezik tedavi yöntemleridir.

Ağrının doku hasarının göstergesi olan bir uyarı şekli olması ve iyileşme sürecince hareketsizliği sağlaması gibi olumlu etkileri varken, postoperatif dönemdeki stres yanıt tüm fizyolojik sistemlere olumsuz yönde etki etmektedir.

Toraks ve üst batin cerrahisi sonrası akut ağrının yetersiz tedavisi solunum hareketlerini azaltır, öksürük refleksi ve sekresyonların atılmasını engelleyerek atelektazi ve pulmoner komplikasyon riskinde artışa sebep olur. Ağrı katekolamin salımı ile myokardın oksijen tüketimini ve sistemik vasküler direnci artırır. Aritmiler, hipertansiyon ve miyokard iskemisine neden olabilir. Sempatik aktivite artışı ve hareket kısıtlanması ile alt ekstremitelerde derin ven trombozu riskini artırır, gastrointestinal motiliteyi ve splanknik kan akımını azaltır. Bu nedenle hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına ve ciddi kronik ağrı gelişmesine neden olabilir.

Akut ağrının 60-90 günü aşan bir sürede ısrar etmesi, kronik bir döneme geçişin göstergesidir ve kronik postoperatif ağrı olarak sınıflandırılmaktadır. Kronik postoperatif ağrının insidansı ile ilgili olarak farklı oranlar (%3-85) bildirilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir Avrupa anket çalışmasında bu oran % 11.8 (%9.7-13.9) olarak belirtilmiştir (Fletcher et al., 2015). Bu oran histerektomilerde % 5-32 arasında değişmektedir (Ji, Chamessian, & Zhang, 2016).

2.4. Opioid İlişkili Hiperaljezi

İntraoperatif olarak kullanılan opioidler, NMDA reseptörleri ve glial hücrelerin aktivasyonuna sebep olarak postoperatif hiperaljeziye neden olabilirler. Son zamanlarda postoperatif ağrının gelişmesi ve şiddetinin artmasında opioidlerin potansiyel rolüyle ilgili olarak kanıtlar artmaktadır (Glare, Aubrey, & Myles, 2019). Suzan E ve ark. preoperatif dönemde kullanılan kronik opioidlerin, akut postoperatif ağrıyı kötüleştirdiğini ve bu sebeple multimodal analjezik yöntemlerin postoperatif analjezide daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (Suzan, Pud, & Eisenberg, 2018). Hatta günümüzde artık opioid free anesteziden bahsedilmeye başlanmıştır.

2.5. Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı, subjektif deneyimlere bağlıdır ve tanımlanması kişiseldir. Bu sebeple, ağrıyı oluşturan faktörlerin katkılarını değerlendirirken; bunların göz önüne alınmasını sağlamak ve hastanın ağrısının tanımını yapmasını kolaylaştırabilecek yardımcı anahtar kelimeleri, cümleleri, örnekleri hastaya açıklamak gereklidir (Karlsten & Gordh, 1997). Subjektif bir

duyu olan ve hastadan hastaya farklılıklar gösteren ağrıyı, objektif olarak belirleyebilmek çok kolay değildir. Ağrının ölçümünde yardımcı olarak kullanılan yöntemler, genel olarak tek boyutlu ve çok boyutlu yöntemler olarak ikiye ayrılır.

A) Tek Boyutlu Yöntemler: Ağrı şiddetini belirlemek amacıyla kullanılır (Kategori, sayısal ve görsel skalalar gibi) (Özatamer, Alkış, Batislam, & Yörükoğlu, 2002)

1.Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale – VAS): Ağrının şiddetini ölçmede ve ağrının takibinde kullanılır. Vizüel Analog Skaladır (VAS) en sık kullanılan şeklidir. Hastadan 10 veya 100 cm’lik yatay bir çizgi üzerinde ağrının yerini göstermesi istenir. Çizginin sol tarafı ağrısızlığı, sağ tarafı ise dayanılamayacak kadar şiddetli olan ağrıyı gösterir (Türkoğlu, 1993).



Şekil 8: VAS cetveli

2. Sözel Tarif Skalaları (Verbal Descriptor Scales-VDS): Ağrı şiddeti hafiften, dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoridir;

• Şiddetli • Orta • Hafif • Yok

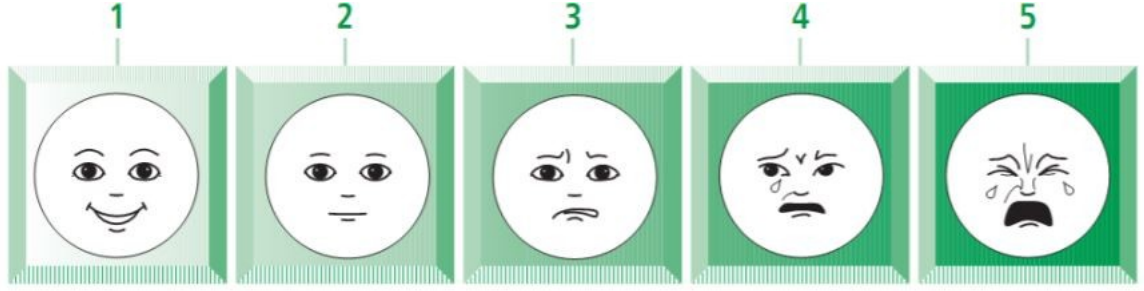
Sözel skalada, ağrı şiddetini tanımlayan sözcükler sırayla dizilmiştir. Hasta listeden kendisine uyanı seçer. Bu skala yeterli ayrıntı vermez. Tüm hasta popülasyonuna hitap edemez (Kalkman et al., 2003).



Şekil 9: VDS cetveli

3. Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale-NRS): Sayısal Skalalara, Numeric Rating Scale (NRS) en iyi örnektir. Hasta ağrı yoğunluğunu, 0 (hiç ağrısı yok) ile 10/100 (dayanılmaz ağrı) arasında puanlar. Kolay anlaşılabilir, yazılı veya sözlü olarak uygulanabilir.

4. Yüz İfadesi Skalası (Face Scale – FS): Yüz ifadeleri resimlenerek oluşturulmuştur. Genellikle çocuklarda ve kendini ifade edemeyen yaşlı hastalarda kullanılır.



Şekil 10. Yüz ifadesi skalası

5. Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Chromatic Continous Scale –ACCS): Sonuçlar VAS ile benzerdir ve çocuklarda daha etkilidir. Görsel ve sayısal skalalar (VAS, NRS) ağrı şiddetini daha hassas şekilde ve yeterli ayrıntıda verirler. Bu yüzden birçok ağrı kliniğinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Bisgaard, Klarskov, Rosenberg, & Kehlet, 2001).

B) Çok Boyutlu Yöntemler: Kronik ağrılı hastalar için kullanımı uygundur (Mc Gill ağrı skalası gibi)

C) Kantitatif Sensoriyal Testler (QST): Yarı objektif bir yöntemdir. Farklı uyarıları ve yanıtları değerlendirme olanağı sağlar. Nörosensoriyal bozuklukların tanısında, en doğru yöntemdir. Nöropatik ağrının tanısında ve tedavisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (Shy et al., 2003).

2.6. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Multimodal Analjezi

Multimodal analjezi, akut postoperatif ağrı kontrolünde opioid dozunu azaltmak, analjezik etkiyi güçlendirmek ve yan etki riskini en aza indirebilmek için sinerjik, eş zamanlı olarak birbirinden farklı ağrı kontrol mekanizmalarının kullanılmasını içerir (Gritsenko, Khelemsky, Kaye, Vadivelu, & Urman, 2014). Multimodal analjezi ile opioid kullanımından kaçınmayı ya da gerekli olan opioid dozlarını ve hastaların iyileşme sürecinde gecikmelere kadar gidebilen yan etki riskini azaltmak amaçlanmaktadır. Analjezik etkiyi sağlamak için farklı teknikler; santral ve periferik sinir blokları, farklı reseptör ve ağrı iletim yollarına etki eden farmakolojik ajanların [Nonsteroid Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), parasetamol, NMDA reseptör antagonistleri, opioidler,

antidepresanlar, α -2 reseptör agonistleri vb] pre-perioperative ve postoperatif dönemlerde kombine edilerek yeterli sürede kullanılmalıdır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 21.02.2020 tarih 2020/2319 sayılı etik kurul onayı alınmasını izleyen ilk altı aylık dönemde yapıldı. Çalışmaya bu dönemde abdominal histerektomi operasyonu geçirecek en az 60 dakikalık işlem süresi olan, 35-65 yaş arası, Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologists: ASA) I-II grubunda olan ve bilgilendirilmiş onamı alınan hastalar dahil edildi. Kronik ağrısı olan, preoperatif analjezik ve nöroleptik ilaç kullanan, herhangi bir madde kötüye kullanımı ve psikiyatrik hastalık öyküsü olan , herhangi bir oftalmolojik, nörolojik veya metabolik hastalığı olan ve otonom sinir sistemine (ör. β blokerler) müdahale edebilecek ilaçlar altında olan veya kontrol altında olmayan diabetes mellitusu, hipertansiyonu olanların yanı sıra, gebeler, vücut kitle indeksi (VKİ) $> 35 \text{ kg.m}^{-2}$ olanlar kardiyak (antiaritmik kullanan, pacemaker, implante kardiyak defibrilatör [İCD] bulunan) hastalığı olan kişiler kapsam dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, SPI kullanılan grup ve Pupillometri kullanılan gruplara 35'er kişi olacak şekilde randomize olarak atandı. Pupillometri(grup P, n=35) ve SPI(grupS, n=35) grubu. Tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış onamları alındı. Hastalar operasyon öncesi premedikasyon ünitesine alındı. Postoperatif ağrı değerlendirmek amacıyla kullandığımız NRS (Numeric rating scale) skoru (NRS 0(ağrısız)-10(çok ağrılı))(Şekil 11) öğretildi. Sedasyon sağlamak amacıyla her hastaya venöz damaryolu açılarak intravenöz (İV) 1 mg midazolam uygulandı.

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra standart monitörizasyon olarak EKG (Elektrokardiyogram), NIBP (Noninvaziv kan basıncı) ölçümü, puls oksimetre, NMT (Nöromüsküler monitörizasyon)(GE Datex, Ohmeda TOF modülü), entropi(GE Datex, Ohmeda Entropy Modülü), endtidal karbondioksit monitörizasyonu uygulandı. Monitörizasyon için invaziv bir işlem uygulanmadı. İndüksiyon öncesi hemodinamik veriler bazal değer olarak kaydedildi. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar hasta dosyasından kayıt edildi. Açılan venöz damar yolundan 2-4 ml/kg/sa kristaloid infüzyonuna başlandı. 3 dakika boyunca preoksijenizasyon (%100 oksijen ile) sonrasında anestezi indüksiyonuna 0,1 $\mu\text{g/kg/dk}$ remifentanil infüzyonu ile başlandı. 1 $\mu\text{g/kg}$ remifentanil bolus, 1 mg/kg lidokain ve 1 mg/kg propofol ile indüksiyona devam edildi. Entropy değeri 40-60 değerleri arasında olacak şekilde propofol ilave edildi.

0,6 mg/kg roküronyum bromür verilerek TOF(Train of Four) değeri %0, Count değeri 2 olana kadar maske ventilasyonu uygulandı. Uygun koşullar sağlandıktan sonra hastalara trakeal entübasyon işlemi uygulandı. Desfluran inhalasyon anesteziği olarak tercih edildi. 0,5 MAC başlangıç dozu olarak ayarlandı. Entropy değeri 40-60 arasında olacak şekilde desfluran dozu ayarlandı. Endtidal karbondioksit 35-45 arasında olacak şekilde solunum sayısı ve tidal volüm 6-8 lt/kg olacak şekilde ayarlandı. Cerrahi süre boyunca (cilt sütürasyonuna kadar) TOF count değeri 2 üzerine çıkması durumunda 0,15 mg/kg iv bolus roküronyum bromür ek doz verildi. Entübasyon ağırlı uyaran olduğu için, 5 dk sonrasında ağırlı uyaran etkisini yitirmesi nedeniyle hastaların kalp atım hızı, kan basıncı ölçümleri, oksijen saturasyonu, entropy, endtidal karbondioksit , pupil çapı ölçümleri ve SPI değerleri ölçülerek kayıt edildi. Pupil çapı ölçümleri taşınabilir kızılötesi pupillometri (Pupillometer NPİ-200, NeurOptics, USA) cihazı ile ölçüldü. Cihaz göze asla değdirilmedi. Her ölçüm için göz yaklaşık 5 sn açık bırakıldı ardından göz tekrar kapatıldı. Her 30 dk.da bir ölçüm yapılan göze oftalmik steril salin uygulandı. Ölçümler cerrahi süre boyunca aynı gözden tek taraflı olarak yapıldı. Her ölçüm anlık kaydedildi. Ortalama alınmadı. Surgical Pleth Index değeri ise parmağa takılan pulsoksimetre probu ile elde edildi. Probun olduğu koldan noninvaziv kan basıncı ölçümü yapılmadı. Hasta konforu açısından bazal değer entübasyon sonrası alınması tercih edilerek, bu dakikada ölçüle SPI ve pupil çapı değeri bazal değer olarak kabul edildi. Cerrahi uyaran sonrası (cilt insizyonu) 0. dakikada ve her 5 dakikada bir ölçümler tekrarlanarak kaydedildi. SPI değerinin 20-50 değerleri arasında olması(Park et al., 2015), pupillometri ile ölçülen bazal pupil çapı değerinin (ağırlı uyaran verilmeden önce alınan ölçüm) %5 altı - %30 üzeri değerler arasında olması (Sabourdin et al., 2017) ağrı düzeyinin normal aralıkta olduğunun göstergesi olarak kabul edildi. Bu değerlerin altında kalan değerlerde remifentanil dozu 0,05 µg/kg azaltıldı, üzerinde kalan değerler için 0,05 µg/kg olarak artırıldı. SPI değeri labil bir değer olması nedeniyle, remifentanil doz değişimi için 20'nin altı, 50'nin üzerindeki değerlerin dikkate alınabilmesi için bu değer en az 2 dk süre ile sebat etmesi beklendi. SPI'da 20-50 dışındaki değerlerinin olduğu dk.larda pupillometre ile ölçüm yapılması planlandı. Pupillometri grubunda ise SPI kolay bir monitörizasyon olduğu için pupil ölçümü yapılan tüm dk.larda SPI değerleri kaydedildi. Pupil çapındaki ve SPI değerindeki değişiklikler ile hemodinamik varyasyonlar arasındaki olası uyumsuzlukları yönetmek için algoritmamıza çeşitli güvenlik maddeleri eklendi. Kan basıncı bazal değerine kıyasla %20 den fazla artarsa ve pupillometri grubunda pupil çapında bazal değerine göre %30'unun altında ise, SPI grubunda SPI değeri 50 nin altındaysa, bu değişikliklerin ağrıya bağlı olduğu

düşünülmediği için hemodinamik stabilite amacıyla hastalara 0,1 mg nitrogliserin IV bolus verildi. Bu tablo düzelene kadar 5 dk'da bir tekrarlandı. Bunun tersine kan basıncı bazal değere göre %30 düşerse ve pupillometri grubunda pupil çapı bazal değere göre %5in üzerindeyse ve SPI grubunda SPI değeri 20 nin üzerindeyse, bu değerler anestezi derinliğine bağlanmadığı için hemodinamik stabilite amacıyla hastalara 5 mg IV efedrin bolusu uygulandı ve kan basıncı düzelene kadar 500 ml ringer laktat çözeltisi verildi. Cerrahi işlem bitmeden yaklaşık yarım saat öncesinde analjezik olarak 0,1 mg/kg morfin ve 15 mg/kg parasetamol uygulandı. Uyandırmadan önce, cerrahi işlem batın cerrahisi olduğu ve bulantı-kusma insidansı yüksek olduğu için 0,1 mg/kg ondansetron tedaviye eklendi. Hastalarımız uyandırıldıktan sonra toplam tüketilen remifentanil dozları ve ekstübasyon süreleri kaydedildi. Derlenme ünitesine alınarak ağrı düzeyini gösteren NRS (Nümerik ağrı skalası) skorları, postoperatif komplikasyonları, derlenme düzeyini gösteren Modifiye Aldrete Skorları(0-10 arası değerler; ≥ 8 derlenme ünitesinden taburcu edilebilir) kaydedildi (Şekil 12). NRS skoru > 4 olan hastalara 0,5 mg/kg Meperidin IV yavaş puşe verildi. Bulantısı Ondansetron tedavisine rağmen olan hastalara da metoklopramid 20 mg IV yavaş puşe verildi. Verilen ilaç tedavileri de kaydedildi. NRS ≤ 4 ve Modifiye Aldrete Skoru ≥ 8 olan hastalar derlenme ünitesinden taburcu edildi. Derlenme ünitesinde kaldıkları süre kaydedildi. Her iki yöntem sonucunda kaydedilen vital bulgular, ekstübasyon süreleri, remifentanil tüketimleri, SPI değerleri, pupil çapları, NRS skorları , derlenme süreleri ve postoperatif komplikasyonlar karşılaştırıldı. Hastaların 4 ay sonra kronik ağrı açısından değerlendirilmesi amacıyla, telefonla ulaşılması planlandı. Hastaların onayı alınarak telefon numaraları kaydedildi.



Şekil 11: Numeric Rating Scale (NRS)

Aktivite	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı $\pm$ 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı $\pm$ 20-50 mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı $\pm$ 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Bilinç	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O2 satürasyonu	Oda havasında > %92	2 puan
	%90 SpO2 için O2 inhalasyonu gerekli	1 puan
	O2 desteği ile < %90	0 puan

Total skoru < 8 ise hasta tekrar değerlendirilmeli, skor < 6 ise hasta stabil oluncaya kadar monitörize edilmelidir. Hastanın taburcu olabilmesi için total skoru $\geq$ 8 olmalı ve oral sıvıları kusmadan tolere edebilmelidir. Mental, motor retardasyonu yoksa yardımsız oturabilmeli veya yürüyebilmelidir.

Şekil 12: Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi

3.1. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler tablo ve grafik yardımıyla gösterildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Demografik değişkenler sıklık yüzdeleri (%) ve sayı şeklinde verildi. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Güvenilirlik aralığı %95 kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma, SPI grubunda 35 ve Pupillometri grubunda 35 olmak üzere toplam 70 hastada gerçekleştirildi. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri Tablo 1’de sunulmuştur. Gruplar arasında yaş, boy,ağırlık, ek hastalık ve ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1: Hastaların gruplara göre demografik özellikleri(ort $\pm$ ss), (n = hasta sayısı)

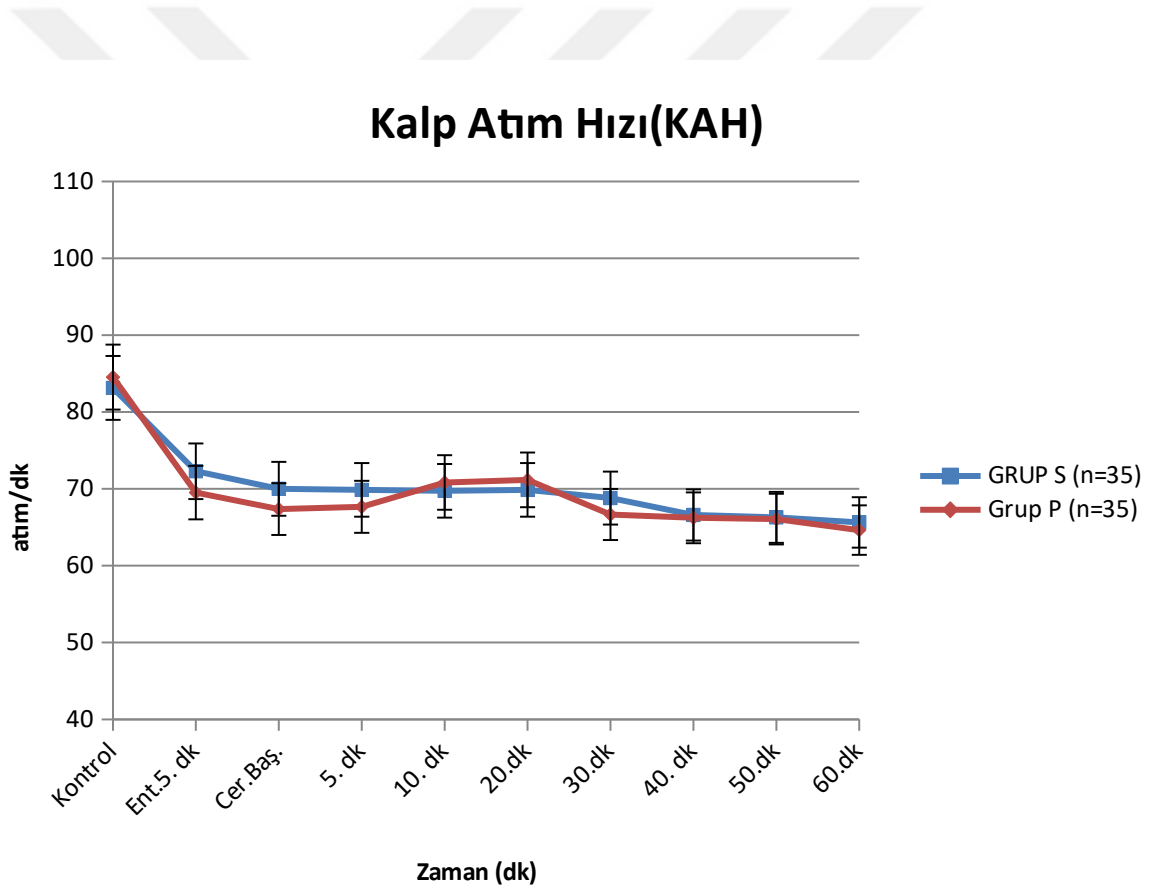
	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Yaş (yıl)	46,46 $\pm$ 6,57	49,06 $\pm$ 6,80	0,109
Vücut Ağırlığı (kg)	71,34 $\pm$ 7,26	72,63 $\pm$ 7,36	0,598
Boy (cm)	160,69 $\pm$ 4,83	160,06 $\pm$ 5,07	0,465
VKI (kg.m-2)	27,65 $\pm$ 2,91	28,35 $\pm$ 2,66	0,32
Ek Hastalık	12 (%34,3)	11 (%31,4)	0,799
Hipertansiyon	6 (%17,1)	5 (%14,3)	0,743
Diabet	4 (%11,4)	6 (%17,1)	0,495
Astım	4 (%11,4)	5 (%14,3)	0,721
Hipotroidi	9 (%25,7)	4 (%11,4)	0,124
İlaç Kullanımı	12 (%34,3)	11 (%31,4)	0,799

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait indüksiyon öncesi (kontrol), entübasyondan 5 dk sonra, cerrahi insizyondan sonra ve girişim boyunca 10 dk aralıklarla operasyonun 60. dakikasına kadar kaydedilen hemodinamik veriler (kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, SPO2)değerlendirildi. Elde edilen KAH değerleri Tablo-2’de verilmiştir. Gruplar arasında KAH açısından anlamlı fark gözlenmemiştir OAB değerleri Tablo-3’de, entübasyon 5.dk, cerrahi insizyon, 5.dk,10.dk, 20.dk,30.dk,40.dk, 50.dk,60.dk OAB’lerin kontrol değerine göre farkları Tablo-4 te verilmiştir. Cerrahinin 10., 20.,30. ve 40. dakikalarında OAB açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüş olup OAB değerleri bu dakikalarda Grup P’de daha yüksek seyretmiştir. Kontrol değerine göre farkları karşılaştırıldığında ise cerrahinin 20.dksında pupillometri grubundaki değişim SPI grubuna göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

İntraoperatif dönemde izlenen ve kaydedilen SpO2 değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo2:Gruplara göre kalp atım hızı (KAH) değerleri

Kalp Atım Hızı (KAH)	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Kontrol	83,14±15,35	84,54±16,73	0,716
Entübasyon 5. Dk.	72,29±12,58	69,51±8,82	0,29
Cerrahi Başlangıç	70±12,86	67,37±10,89	0,36
5. Dk.	69,86±14,38	67,66±10,42	0,466
10. Dk.	69,74±10,96	70,83±9,09	0,653
20. Dk.	69,86±11	71,17±9,08	0,588
30. Dk.	68,8±11,1	66,66±10,03	0,4
40. Dk.	66,6±10,86	66,23±10,38	0,884
50. Dk.	66,29±10,66	66,06±10,03	0,927
60. Dk.	65,63±11,25	64,63±9,99	0,695

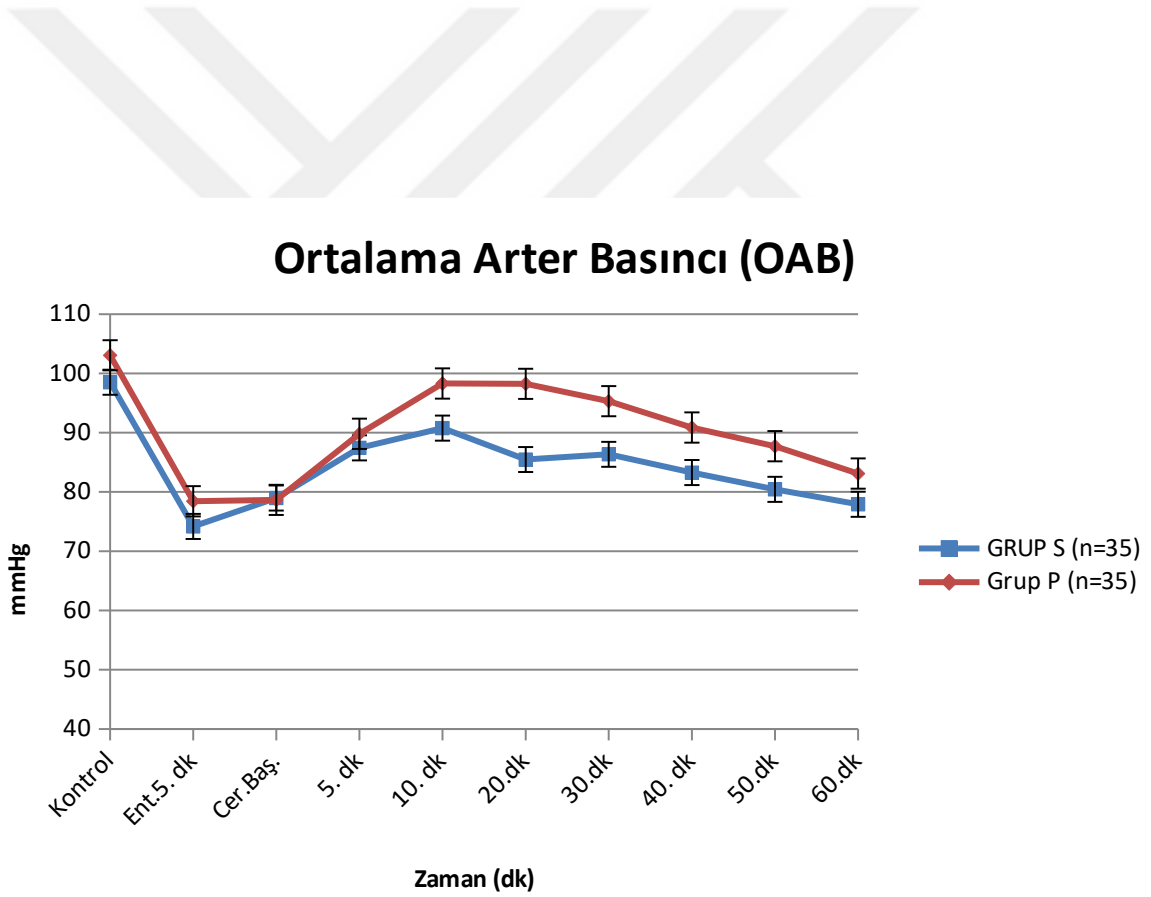


Grafik 1: Gruplara göre kalp atım hızı (KAH) grafiği

Tablo3: Gruplara göre ortalama arter basıncı (OAB) değerleri

Ortalama Arter Basıncı (OAB)	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Kontrol	98,51±14,12	103,06±12,12	0,153
Entübasyon 5. Dk.	74,17±9,55	78,43±13,1	0,125
Cerrahi Başlangıç	78,97±13,17	78,66±12,2	0,918
5. Dk.	87,43±14,87	89,8±13,04	0,481
10. Dk.	90,77±14,46	98,03±14,51	0,04*
20. Dk.	85,46±12,8	98,23±11,2	0,00*
30. Dk.	86,34±13,95	95,31±11,84	0,005*
40. Dk.	83,26±12,5	90,86±13,67	0,018*
50. Dk.	80,43±11,88	84,71±11,34	0,127
60. Dk.	77,91±10,39	83,09±12,31	0,062

*p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Grafik 2: Gruplara göre ortalama arter basıncı (OAB) değerleri grafiği

Tablo 4: OAB'lerin kontrol değerine göre farklarının gruplar arası karşılaştırılması

Ortalama Arter Basıncı (OAB)	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Kontrol-Entübasyon 5.Dk	24,34±14,92	24,62±13,85	0,934
Kontrol-Cerrahi Başlangıç	19,54±16,69	24,4±15,09	0,206
Kontrol-5. Dk.	11,08±15,56	13,25±15,37	0,559
Kontrol-10. Dk.	7,74±12,32	5,02±17,92	0,463
Kontrol-20. Dk.	13,05±12,17	4,82±13,76	0,01*
Kontrol-30. Dk.	12,17±12,05	7,74±13,04	0,145
Kontrol-40. Dk.	15,25±12,50	12,2±14,93	0,356
Kontrol-50. Dk.	18,08±13,75	18,34±13,64	0,938
Kontrol-60. Dk.	20,6±13,34	19,97±16,57	0,862

*p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Her iki gruba ait entropy, surgical pleth indeks verileri ve pupillometri grubuna ait pupil çapı ölçüm değerleri ; entübasyonun 5. dakikası, cerrahi insizyon ve cerrahinin 5. dakikası ve 60. Dakikaya kadar her 10 dakikada bir kaydedilen veriler değerlendirildi. Her iki grup arasında entropy değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. SPI değerleri Tablo-5'te verilmiştir. Gruplar arasında SPI değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Grup P'nin pupil çapı ölçüm değerleri Tablo-6'te verilmiştir. Pupil çapında anlamlı artış (bazal değerinin %30 fazlası) sadece insizyon sırasında 2 hastada görülürken, anlamlı azalma (bazal değerinin %5 eksiği) cerrahi insizyon sırasında 2, 5.dkda 2, 10.dkda 3, 20.dkda 2, 30.dkda 3, 40.dkda 2, 50.dkda 3, 60.dkda 3 hastada olduğu gözlenmiştir(Tablo-7).

Tablo 5:Her iki grubun SPI değerlerinin karşılaştırılması

SurgicalPleth Index (SPI)	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Entübasyon 5. Dk.	25,17±11,56	23,46±10,96	0,527
Cerrahi Başlangıç	34,69±16,33	29,63±12,74	0,153
5. Dk.	36,03±16,3	38,69±12,7	0,45
10. Dk.	31±11,29	30,23±12,81	0,79
20. Dk.	33,09±13,53	35,66±13,6	0,431
30. Dk.	31,4±10,47	34,23±12,41	0,306
40. Dk.	29,63±13,12	30,89±13,18	0,691
50. Dk.	33,26±11,82	33±17,25	0,942
60. Dk.	35,31±15,09	29,74±14,67	0,122

Tablo 6:Pupillometri grubuna ait ortalama, minimum ve maksimum pupil çapı değerleri

Pupil Çapı	OrtalamaÇap	Minimum	Maksimum
Entübasyon 5. Dk.	1,93±0,28	1,28	2,61
Cerrahi Başlangıç	2,12±0,34	1,43	2,91
5. Dk.	2,05±0,35	1,34	2,77
10. Dk.	1,99±0,3	1,31	2,52
20. Dk.	2,03±0,33	1,34	2,94
30. Dk.	2,01±0,3	1,43	2,77
40. Dk.	1,99±0,27	1,47	2,76
50. Dk.	2,03±0,3	1,41	2,63
60. Dk.	2,04±0,3	1,39	2,69

Tablo 7 : Pupillometri grubunda, pupil çaplarında anlamlı artış azalış gösteren hastalar

	Pupil Çapı Artışı (Bazalin %30'u) n(%)	Pupil Çapı Azalışı (Bazalin %5'i) n(%)
Entübasyon 5. Dk.	-	-
Cerrahi Başlangıç	2 (%5,7)	2 (%5,7)
5. Dk.	-	2 (%5,7)
10. Dk.	-	3 (%8,6)
20. Dk.	-	2 (%5,7)
30. Dk.	-	3 (%8,6)
40. Dk.	-	2 (%5,7)
50. Dk.	-	3 (%8,6)
60. Dk.	-	3 (%8,6)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların anestezi süresi, remifentanil tüketimi, ekstübasyon süresi ve derlenme süreleri hesaplanarak kaydedildi (Tablo-8). Grup S ve Grup P'de anestezi süresi, remifentanil tüketimi, ekstübasyon ve derlenme sürelerinde anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 8:Anestezi süresi, remifentanil tüketimi, ekstübasyon süresi ve derlenme sürelerinin karşılaştırılması

	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Anestezi Süresi (dk)	74,71±8,13	78,14±7,08	0,064
Remifentanil Tüketimi (µg)	770,17±181,4	779,18±154,76	0,824
Ekstübasyon Süresi (sn)	369,03±127,33	380,54±76,46	0,648
Derlenme Süresi (dk)	24,31±4,65	23,57±8,15	0,641

Her iki gruba ait tüm hastalar MAS 8 olana kadar derlenme odasında takip edilmiştir. Bu süre zarfında gelişen komplikasyonlar, ek medikasyon ihtiyacı ve postoperatif NRS değerleri kaydedilmiş ve Tablo-9 da sunulmuştur.

Tablo 9:Postoperatif komplikasyon, ek medikasyon, ek analjezik ihtiyacı ve NRS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup S (n=35)	Grup P (n=35)	P
Postoperatif Komplikasyon	22 (%62,9)	20(%57,1)	0,626
Ek Medikasyon	22 (%62,9)	19 (%54,3)	0,467
Ek Analjezik İhtiyacı	18(%51,4)	17(%48,6)	0,811
NRS	5,26±1,59	5,23± 1,61	0,685

Her iki gruptaki hastalara, operasyondan 4 ay sonra kronik ağrı sorgulamak amacıyla telefonla ulaşıldı. Grup S 'de 24 hastanın 4'ünde, Grup P'de 23 hastanın 2'sinde kronik ağrı geliştiği öğrenildi. Ağrı şiddeti sorgulandığında NRS<4 olduğu görülmüştür. Ulaşılan hasta verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Genel anestezi altında total abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalarda gerçekleştirilen bu çalışmada, intraoperatif remifentanil dozunun belirlenmesinde ölçüt olarak SPI ve Pupillometri kullanılan hastalarda ortalama remifentanil tüketiminin, ağrı skorlarının (NRS), postoperatif komplikasyonların, derlenme süresinin ve ek analjezik gereksiniminin birbirine benzer olduğu, anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Literatüre baktığımızda SPI ve Pupillometri monitörizasyonunun intraoperatif analjezi seviyesini değerlendirmede standart monitörizasyonlara göre daha üstün olduğu gösterilmiş, fakat pupillometri ve SPI yöntemini kıyaslayan bir çalışma bulunamamıştır. Biz bu çalışmamızda; Pupillometri ve SPI yöntemlerinin intraoperatif analjezi değerlendirme açısından birbirlerine olan üstünlüklerini kıyaslamayı amaçladık.

Remifentanilin intraoperatif dönemdeki standart yönetimi temel olarak hemodinamik varyasyonların değerlendirilmesine dayanır. Gerçekte, nosiseptif bir uyarım, sempatik aktivitede bir artış ve parasempatik aktivitede bir azalma ile karakterize edilen, her ikisi de kalp hızında ve kan basıncında bir artışla sonuçlanan otonomik bir tepkiye neden olur. Bununla birlikte, genel anestezi altında, bu hemodinamik yanıtlar, hipovolemi, laparoskopik pnömoperitoneum veya eş zamanlı ilaç tedavileri gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. İntraoperatif opioidlerin dozları ile ilgili titiz olmak için giderek daha fazla neden ortaya çıkmıştır. Yetersiz analjezinin, stres hormonlarının kandaki düzeyini artırarak, örneğin taşikardi veya hipertansiyona yol açarak zararlı hale gelebileceği bilinmektedir. Buna karşın yüksek doz intraoperatif remifentanil uygulaması, bazı yazarlar tarafından remifentanile bağlı hiperaljezi olarak tanımlanan bir fenomen olan postoperatif morfin gereksinimlerinde artışa neden olabilir(Fletcher & Martinez, 2014)

Pupillometri, intraoperatif nosisepsiyonun değerlendirilmesi için ticarileştirilen cihazlardan biridir(Isabelle Constant & Sabourdin, 2015).Pupilboyutu, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri tarafından innerve edilen iristeki düz kasların zıt hareketinden kaynaklanır. Muskarinik reseptörlerin aracılık ettiği irisin parasempatik sistemi, daraltıcı bir etkiye sahiptir. Alfa-1 adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği sempatik sistem pupili genişletir. Uyanık deneklerde, uyarının neden olduğu genişleme, esas olarak sempatik sinir aktivitesindeki artıştan kaynaklanır. Aksine, genel anestezi altında, pupil çapı dilatasyonuna esas olarak otonom sinir sisteminin parasempatik etkisinde azalma aracılık ediyor gibi görünmektedir(Larson et al., 1993; Larson et al.,

1996). Nosisseptif uyarıma pupiller refleks dilatasyon (PRD), nosisepsiyon ve antinosisepsiyon arasındaki dengenin anlık ve bireysel durumunu yansıtır. Uyanık ve anestezi uygulanmış deneklerde, PRD'nin yoğunluğu, nosisseptif uyarının yoğunluğu (sabit bir analjezi için) (Chapman, Oka, Bradshaw, Jacobson, & Donaldson, 1999) veya analjezik miktarı (sabit bir uyarı için) ile ilişkilendirilmiştir (Barvais et al., 2003). Pupil genişlemesinin önemi nosisseptif bir stimülasyondan sonra kalp atış hızındaki artışla aynı şekilde yorumlanmalıdır. Kalp ve pupil, beynin subkortikal bölgelerinde bulunan merkezler olan otonom sinir sisteminin efektörleridir. Aradaki fark, bu bağlamda pupiller genişlemenin kalp hızından daha hassas olduğunun gösterilmiş olmasıdır: pupiller genişleme taşikardiden daha erken gerçekleşir ve varyasyonları daha geniştir (Larson et al., 1993) (Bourgeois et al., 2012)

Asıl sorun, yetersiz veya aşırı analjeziyi karakterize etmek için klinik olarak ilgili pupiller dilatasyon eşiklerini belirlemek gibi görünmektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, uyanık hastalarda % 23'lük bir pupiller genişlemenin, % 91 duyarlılık ve % 94 özgüllük ile 4 puanlık bir ölçekte 1'den fazla sözel ağrı skoru öngördüğünü bildirdi (Aissou et al., 2012). Ek olarak, bir ön çalışmada, Ketamin ile anestezi uygulanan çocuklarda nosisseptif stimülasyona yanıt olarak hareketin % 32'den fazla pupil genişlemesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (N. Sabourdin, MD, I. Constant, Ph.D., Anestezi Bölümü, Armand Trousseau Hastanesi, Paris, Fransa; kişisel veriler). Sabourdin ve ark. (Sabourdin et al., 2017) bu bulgulara dayanarak, remifentanil doz artışı için pupiller dilatasyon eşiğini % 30 olarak, Algiscan, 2.0 mm bazal çapının % 5'ine karşılık gelen 0,1mm'lik bir hassasiyete sahip olduğu için de pupiller dilatasyon % 5'ten az olduğunda pupiller yanıtın önemsiz olduğunu belirlemişler. Biz de çalışmamızda pupiller dilatasyon eşiğini doz artışı için pupil çapının %30 artışı, dozu azaltmak için de eşik değerini pupil çapının %5 azalışı olarak belirledik.

Pupillometri, remifentanil infüzyonuna rehberlik etmek için test edilen ilk monitör değildir. Yeni geliştirilen cerrahi pleth indeksi (SPI), cerrahi stres reaksiyonlarını izler ve nabız fotopletismografik genliği (PPGA) ve nabız oksimetresi ölçümlerinden gelen kalp hızı verilerini kullanarak anestezi sırasında uygun analjezik uygulamaya rehberlik eder. Çeşitli çalışmalar, SPI'nın nosisepsiyon-antinosisepsiyonu standart monitörizasyon yöntemlerine göre daha güvenilir bir şekilde izlediğini göstermektedir (Huiku et al., 2007). SPI kullanımının hedef aralığının tespiti için Stryus ve ark. (Struys et al., 2007) 40 hasta içeren çalışmalarında standardize edilmiş cerrahi uyarına karşı SPI değişimlerini

göstermişlerdir. Bu çalışmanın ışığında çalışmamızda remifentanil infüzyon dozunun ayarlanmasında SPI için 20-50 hedef aralığı seçilmiştir.

Pratikte klinik parametreler kullanılarak opioid dozunun ayarlanmasında, hemodinamik stabilizasyonunun sağlanmasının daha zor olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(Bonhomme et al., 2011). Sabit bir cerrahi uyarana karşı farklı remifentanil dozlarının karşılaştırıldığı, 30 hastalık bir çalışmada KAH ve OAB incelendiğinde hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasında SPI kullanımının yararlı olacağı gösterilmiştir. Park ve arkadaşlarının (Park et al., 2015) çocuklarda yaptığı başka bir çalışmada da remifentanil tüketiminin SPI grubunda azaldığı fakat bu grupta hemodinamik unstabilitenin olduğu, tansiyon değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Bunu da; pediatrik yaş grubunun yetişkinlere kıyasla farklı kardiyovasküler yapıları ve işlevleri nedeniyle gerçek nosisepsiyon düzeyini yansıtmayan daha düşük SPI değerlerine sahip olma olasılığına bağlamışlardır. Bu nedenle pediatrik yaş grubunda hemodinamik stabilizasyon ve derlenme ajitasyonu nedeniyle SPI takibini kullanışlı bulmamışlardır. Pupillometri monitörizasyonunun standart monitörizasyona göre karşılaştırıldığı bir çalışmada ise pupillometri grubunda hipertansiyon nedeni nikardipin kullanım oranının daha yüksek olduğu görülmüş, fakat hastaların takibinde olumsuz hemodinamik etki bildirilmemiştir(Sabourdin et al., 2017). Bizim çalışmamızda KAH açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki hasta grubunda da hemodinamiyi etkileyecek taşikardi veya bradikardi gözlenmemiştir. Pupillometri grubunda cerrahinin 10., 20.,30. ve 40. dakikalarında OAB değerleri SPI grubuna göre anlamlı olarak yüksek seyretmiştir. Fakat intraoperatif kaydettiğimiz tüm dakikaların OAB'lerinin kontrol değerlerine göre farklarını karşılaştırdığımızda, yalnızca cerrahinin 20.dakikasındaki değişimin pupillometri grubunda anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Her iki grupta 20.dakikadaki OAB'lere baktığımızda bu değerleri hipotansiyon ve hipertansiyon olarak değerlendirmedik. Bu dakikadaki kalp atım hızlarında da artış olmamasından dolayı iki grup arasındaki bu fark, ağrı göstergesi olarak değerlendirilmedi. Her iki grupta da hemodinami stabil seyretmiştir. Cerrahi süresince iki grupta da nitrogliserin ve efedrin ihtiyacı olmamıştır.

İntraoperatif remifentanil infüzyon dozunu belirlemek için, otonom sinir sisteminin ağrılı uyaranlara cevabını yansıtan ve analjezinin yeterliliğini gösteren SPI kullanımının, klinik parametrelerle takibe göre ağrıyı değerlendirmede daha üstün olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur(Ahonen et al., 2007; Struys et al., 2007). Bu çalışmalarda SPI' nın

cerrahi stres seviyesini yansıttığı gösterilmiş ve intraoperatif opioidlerin kullanımına kılavuzluk edebileceği belirtilmiştir. SPI, propofol ve remifentanil ile anestezi uygulanan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada da değerlendirilmiş ve her ikisi de SPI, analjezik uygulamayı yönlendirmek için kullanıldığında, standart uygulamaya kıyasla intraoperatif remifentanil tüketiminde azalma olduğunu göstermiştir(Bergmann et al., 2013; Chen et al., 2010). Sabourdin ve ark ise jinekolojik cerrahi geçiren hastaları standart grup ve pupillometri grubu olarak remifentanil tüketimi açısından incelemişler. Pupillometri grubunda remifentanil tüketiminin standart takip edilen gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda her iki yöntemi remifentanil tüketimi açısından üstünlüklerini belirlemek amacıyla kıyasladık. Her iki grup arasında remifentanil tüketimi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Pupillometri grubundaki hastaların remifentanil düzeyi pupil çapına göre ayarlanmasına rağmen beraberinde SPI değerleri de kaydedilmiştir. Her iki grubun SPI değerlerini karşılaştırdığımızda da gruplar arasında SPI değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yani bu durum bizim çalışmamızda kullandığımız pupillometri monitörizasyonda %5-%30 aralığının bu cerrahiyi geçirecek hasta grubunda efektif olduğu kanaatini güçlendirmiştir. Bu açıdan yöntemlerin birbirlerine üstünlüğü görülmemiştir.

Postoperatif ağrı yönetimi zor ve özellikle biz anestezi uzmanları için önemli bir konudur. Eğer, postoperatif akut ağrı hemen ve yeterli oranda kontrol altına alınamazsa, nörohumoral yanıtlar meydana gelir ve bu yanıtlar sonucunda akut ağrı, birkaç ay süren uzamış durumdan, kalıcı kronikleşen bir ağrı durumuna dönüşebilir. Postoperatif analjezinin etkin olarak uygulanması, hastanın memnuniyetini arttırmasının yanı sıra postoperatif gelişen komplikasyonların azalması, tedavi süresinin kısalması gibi birçok fayda sağlamakta ve önemi giderek artmaya devam etmektedir(Ip, Abrishami, Peng, Wong, & Chung, 2009).

Abdominal histerektomi sonrası gelişen ağrı; insizyon hattında hissedilen ve visseral yapılardan kaynaklanan ağrı ile mobilizasyon ve öksürme gibi rahatsızlıklardan kaynaklanan dinamik ağrıdan oluşmaktadır. Bu ağrının postoperatif dönemde farklı zamanlarda hissedilmesi ile birlikte ağrı şiddeti de değişebilmektedir. Abdominal histerektomi orta ve şiddetli postoperatif ağrı ile ilişkilidir ve tedavide birçok farklı analjezik ilaç kullanılmaktadır (Zohar, Fredman, Phillipov, Jedeikin, & Shapiro, 2001) . Bu analjezikler; parasetamol, NSAİ ilaçlar, narkotik analjezikler ve lokal anestezi olarak sıralanabilir.

Postoperatif ağrıda narkotik analjezikler, yan etkileri ne kadar fazla olsa da hasta memnuniyetini arttırmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı yönetiminde en sık kullanılan narkotik analjezikler tramadol, morfin ve fentanil'dir. Ünlügeç ve ark. (Unlugenc, Vardar, & Tetiker, 2008) abdominal histerektomide tramadol, morfin ve meperidin'i karşılaştırdıkları çalışmalarında bu üç ilacın analjezik etkinlik ve yan etkilerinin benzer olduğunu, ancak tramadol ile ek analjezik ilaç ihtiyacının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenlerle çalışmamızda postoperatif ağrı tedavisi için morfin tercih edilmiştir. Son yıllarda postoperatif ağrı yönetiminde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yönetimi önerilmektedir (Jin & Chung, 2001). Bu yöntem ile analjeziklerin additif ve sinerjik etkisinden yararlanılarak daha düşük dozda analjezik kullanılmakta, dolayısı ile opioid tüketimi azaltılmakta ve bu sayede daha az yan etki ile birlikte etkin analjezi sağlanmaktadır (Julius & Basbaum, 2001). Bu amaçla çalışmamızda morfin ile beraber parasetamol kullanmayı uygun bulduk.

Bergmann ve ark (Bergmann et al., 2013) artroskopik omuz cerrahisi uygulanan 170 hastayı içeren çalışmalarında kontrol ve çalışma gruplarındaki remifentanil doz ayarlamalarını, klinik bulgular ve SPI ile belirlemişler, cerrahi işlemin bitiminden hastanın gözlerini açmasına ve ekstübasyona kadar geçen sürenin SPI kullanılan hastalarda anlamlı olarak daha kısa olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde pupillometri ile yapılan çalışmalarda ekstübasyon süresi ile ilgili bir istatistiğe rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da, her iki grubun ekstübasyon süresi ile ilgili anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Postoperatif analjezide opioidler oldukça sık kullanılmaktadır. Opioid miktarları arttıkça görülen komplikasyon oranları da artmaktadır. Opioid analjeziklerin bulantı-kusma başta olmak üzere bradikardi, kaşıntı, üriner retansiyon ve ileus gibi yan etkileri vardır. Bu yan etkiler hasta memnuniyetini postoperatif dönemde azaltabilmektedir. SPI ve Pupillometri yöntemi ile komplikasyon sıklıkları incelenmiştir. Bergman ve ark. (Bergmann et al., 2013) yaptıkları çalışmada SPI kullanımı ile komplikasyon sıklığının azaldığını belirlemiş fakat komplikasyon oranlarından bahsetmemişlerdir. Komplikasyon olarak en sık ağrı, daha az olmak üzere bulantı ve titreme gözlemlemişler. Sabourdin ve ark (Sabourdin et al., 2017) , pupillometri grubunu standart grupla karşılaştırdıkları çalışmalarında ise komplikasyon görülme sıklıkları arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlar, komplikasyon olarak en sık ağrı, daha az olmak üzere bulantı-kusma ve kaşıntı gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da komplikasyon görülme sıklıkları arasında fark

gözlenmedi. Gözlenen komplikasyonlar bulantı-kusma ve ağrı idi. Her iki grupta da gözlenen en sık komplikasyon ağrıydı. Grupların her ikisinde de ağrı ve analjezik ihtiyacı olan hasta sayısının birbirine yakın olduğu görüldü.

Bergman ve ark da (Bergmann et al., 2013) yaptıkları çalışmada VAS skolarını karşılaştırmış fakat anlamlı fark görmemişler. Opioid analjezik ihtiyacı ile ilgili bir veri yoktur. SPI ile kronik ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma da göremedik. Sabourdin ve ark da (Sabourdin et al., 2017) çalışmalarında VAS skorları ve derlenme ünitesindeki opioid analjezik ihtiyaçları arasında anlamlı fark gözlemlememişlerdir. Postoperatif 12 saatlik takip sonrası VAS skorlarında yine anlamlı fark olmadığı fakat 12 saatlik toplam opioid tüketiminin, pupillometri grubunda anlamlı olarak daha az olduğunu belirlemişlerdir. Kronik ağrı açısından postoperatif 3. ay değerlendirmesinde pupillometri grubunda VAS skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. İntraoperatif remifentanil tüketimi ile postoperatif morfin gereksinimleri arasındaki ilişki çok sayıda yazar tarafından sorgulanmıştır. Gerçekten de, benzer prosedürler için, daha yüksek intraoperatif remifentanil tüketiminin, daha yüksek postoperatif opioid gereksinimleri ile ilişkili olduğu görülmektedir (Guignard et al., 2000; Joly et al., 2005). Bu fenomen şu anda remifentanile bağlı hiperaljezinin gelişmesine atfedilmektedir(Fletcher & Martinez, 2014). Remifentanil ile indüklenen ilk kısa vadeli sonuç; ameliyat sonrası hiperaljezi, ameliyat sonrası potansiyel olarak yan etkilerin görülme sıklığının artmasına yol açan morfin gereksinimindeki artıştır. Remifentanille indüklenen hiperaljeziyle olası bir başka ilişki, potansiyel kronik ağrı gelişimi riski ile birlikte cerrahi bölgede ağrının devam etmesidir. Bu ilişki, kolorektal cerrahi geçiren yetişkinlerde De Kock ve ark.(De Kock, Lavand'homme, & Waterloos, 2001) tarafından da gösterilmiştir. Ameliyattan üç ay sonra, standart gruptaki kadınlar pupillometri grubundakilere göre daha sık kronik ağrı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da iki grup arasında NRS skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. Postoperatif opioid tüketimleri de benzerdi. Operasyondan 4 ay sonra tüm hastalara ulaşılmaya çalışıldı. Çeşitli sebeplerden ötürü 47 hastaya ulaşılabilirdi (Grup S 24 hasta, Grup P 23 hasta). Grup S de 4 hastada, Grup P’de 2 hastada kronik ağrı geliştiği görüldü. Ağrı gelişen tüm hastalarda NRS skoru < 4’tü. Her iki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmada kontrol grubu olmadığı için SPI ve Pupillometri gruplarındaki gözlenen ağrı skorları kontrol grubu ile karşılaştırılamamıştır. Fakat De Kock ve arkadaşlarının çalışmasında Pupillometri gruplarında kronik ağrı sıklığı daha az bildirilmiştir.

Bergmann ve ark (Bergmann et al., 2013) yaptığı çalışmada günlük olarak yaklaşık 15 hastanın operasyona alındığını ve SPI kullanılarak hızlı derlenmenin sağlandığını, bunun da gün içerisinde 49 dakikalık zaman kazandırdığını göstermişlerdir. Sabourdin ve ark (Sabourdin et al., 2017) ise standart grup ile pupillometri grubu arasında, derlenme süreleri açısından anlamlı fark gözlemlememişlerdir. Çalışmamızda ise Pupillometri grubu ile SPI grubu derlenme süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızdaki sınırlamalara bakıldığında, çalışmaya sadece kadınlar dahil edildi. Önceki çalışmalar, anestezi gereksinimi ile ilgili olarak cinsiyetin olası bir rolü olduğunu göstermiştir(Gan et al., 1999). Çalışmamıza sadece kardiyovasküler hastalığı olmayan nispeten genç ve sağlıklı hastaları dahil ettik. Bu nedenle sonuçlarımız daha yaşlı veya daha kırılgan hastalara uyarlanamaz. İntraoperatif hemodinamik veriler, SPI ve pupil çapı değerleri 5 dakikada bir kaydedilmiştir. Bu nedenle ara dönemlerde gelişen hipertansiyon ve hipotansiyon, SPI ve pupil çapı değişimleri tespit edilememiş olabilir. Çalışmamızda kontrol grubu takibi pandemi nedeniyle çalışmaya ara verildiği için yapılamamıştır. Bu nedenle elimizdeki veriler kontrol grubu ile karşılaştırılamamıştır.

6.SONUÇ

Genel anestezi altındaki abdominal histerektomi olgularında SPI ve Pupillometri yöntemlerini karşılaştırdığımız bu çalışmamızda; her iki yöntemin remifentanil tüketiminin, ekstübasyon süresinin, postoperatif komplikasyon, ek analjezik gereksinimi, derlenme süresinin ve kronik ağrı sıklığının benzer olduğu, anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Literatürde her iki monitörizasyon yönteminin de standart monitörizasyon yöntemine göre her açıdan üstün olduğu gösterilmiştir. Bu iki yöntemi karşılaştırdığımız çalışmamızın bulgularına göre ise birbirlerine üstünlükleri olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak; SPI ve Pupillometri yönteminin ağrı monitörizasyonunda birbirlerinin yerine kullanılabileceği ve bu monitörizasyonlar sayesinde ağrı yönetiminin etkin şekilde yapılabileceği kanısına varılmıştır.

7.KAYNAKLAR

- Ahonen, J., Jokela, R., Uutela, K., & Huiku, M. (2007). Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *British journal of anaesthesia*, 98(4), 456-461.
- Aissou, M., Snauwaert, A., Dupuis, C., Atchabahian, A., Aubrun, F., & Beaussier, M. (2012). Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(5), 1006-1012.
- Barvais, L., Engelman, E., Eba, J., Coussaert, E., Cantraine, F., & Kenny, G. (2003). Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *British journal of anaesthesia*, 91(3), 347-352.
- Benarroch, E. E. (2001). Pain-autonomic interactions: a selective review. *Clinical Autonomic Research*, 11(6), 343-349.
- Bergmann, I., Göhner, A., Crozier, T., Hesjedal, B., Wiese, C., Popov, A., . . . Hinz, J. (2013). Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 110(4), 622-628.
- Bischoff, P., & Rundshagen, I. (2011). Awareness under general anesthesia. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(1-2), 1.
- Bisgaard, T., Klarskov, B., Rosenberg, J., & Kehlet, H. (2001). Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*, 90(3), 261-269.
- Bonhomme, V., Uutela, K., Hans, G., Maquoi, I., Born, J., Brichant, J.-F., . . . Hans, P. (2011). Comparison of the Surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 106(1), 101-111.
- Bourgeois, E., Sabourdin, N., Louvet, N., Donette, F., Guye, M., & Constant, I. (2012). Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *British journal of anaesthesia*, 108(4), 648-654.
- Chapman, C. R., Oka, S., Bradshaw, D. H., Jacobson, R. C., & Donaldson, G. W. (1999). Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*, 36(1), 44-52.
- Chen, X., Thee, C., Gruenewald, M., Wnent, J., Illies, C., Hoecker, J., . . . Bein, B. (2010). Comparison of Surgical Stress Index-guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General AnesthesiaA Pilot Study. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 112(5), 1175-1183.
- Constant, I., Nghe, M.-C., Boudet, L., Berniere, J., Schraye, S., Seeman, R., & Murat, I. (2006). Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 96(5), 614-619.

- Constant, I., & Sabourdin, N. (2015). Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Pediatric anesthesia*, 25(1), 73-82.
- De Kock, M., Lavand'homme, P., & Waterloos, H. (2001). 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *PAIN®*, 92(3), 373-380.
- Eger II, E. I., & Sonner, J. M. (2006). Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 20(1), 23-29.
- Evans, J., Bithell, J., & Vlachonikolis, I. (1987). Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *British journal of anaesthesia*, 59(11), 1346-1355.
- Fletcher, D., & Martinez, V. (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 112(6), 991-1004.
- Fletcher, D., Stamer, U., Pogatzki-Zahn, E., Zaslansky, R., Tanase, N., Perruchoud, C., . . . Meissner, W. (2015). euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 32(10), 725-734.
- Gamlin, P. D., McDougal, D. H., Pokorny, J., Smith, V. C., Yau, K.-W., & Dacey, D. M. (2007). Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision research*, 47(7), 946-954.
- Gan, T. J., Glass, P. S., Sigl, J., Sebel, P., Payne, F., Rosow, C., & Embree, P. (1999). Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 90(5), 1283-1287.
- Glare, P., Aubrey, K. R., & Myles, P. S. (2019). Transition from acute to chronic pain after surgery. *The Lancet*, 393(10180), 1537-1546.
- Glass, P. (1995). Remifentanil: a new opioid. *Journal of clinical anesthesia*, 7(7), 558.
- Glass, P. S., Gan, T. J., & Howell, S. (1999). A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*, 89(4S), 7.
- Gray, A. T., Krejci, S. T., & Larson, M. D. (1997). Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans. *Archives of neurology*, 54(5), 579-584.
- Gritsenko, K., Khelemsky, Y., Kaye, A. D., Vadivelu, N., & Urman, R. D. (2014). Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 28(1), 59-79.
- Gruenewald, M., Meybohm, P., Ilies, C., Höcker, J., Hanss, R., Scholz, J., & Bein, B. (2009). 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 anaesthesia*, 103(4), 586-593.
- Grünberger, J., Linzmayer, L., Grünberger, M., & Saletu, B. (1992). Pupillometry in clinical psychophysiological diagnostics: Methodology and proposals for applications in psychiatry. *Israel journal of psychiatry and related sciences*.

- Guignard, B. (2006). Monitoring analgesia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 20(1), 161-180.
- Guignard, B., Bossard, A. E., Coste, C., Sessler, D. I., Lebrault, C., Alfonsi, P., . . . Chauvin, M. (2000). Acute Opioid Tolerance Intraoperative Remifentanyl Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(2), 409-417.
- Hamunen, K., Kontinen, V., Hakala, E., Talke, P., Paloheimo, M., & Kalso, E. (2012). Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *British journal of anaesthesia*, 108(5), 838-844.
- Holford, N. H., & Sheiner, L. B. (1981). Understanding the dose-effect relationship. *Clinical pharmacokinetics*, 6(6), 429-453.
- Huiku, M., Uutela, K., Van Gils, M., Korhonen, I., Kymäläinen, M., Meriläinen, P., . . . Viertiö-Oja, H. (2007). Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 98(4), 447-455.
- Ilies, C., Ludwigs, J., Gruenewald, M., Thee, C., Hanf, J., Hanss, R., . . . Bein, B. (2012). The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia*, 67(5), 508-513.
- Ip, H. Y. V., Abrishami, A., Peng, P. W., Wong, J., & Chung, F. (2009). Predictors of postoperative pain and analgesic consumption a qualitative systematic review. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 111(3), 657-677.
- Isaac, P. A. (1989). Lower oesophageal contractility and depth of anaesthesia. *Baillière's clinical anaesthesiology*, 3(3), 533-545.
- Ji, R.-R., Chamessian, A., & Zhang, Y.-Q. (2016). Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, 354(6312), 572-577.
- Jin, F., & Chung, F. (2001). Multimodal analgesia for postoperative pain control. *Journal of clinical anaesthesia*, 13(7), 524-539.
- Joly, V., Richebe, P., Guignard, B., Fletcher, D., Maurette, P., Sessler, D. I., & Chauvin, M. (2005). Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 103(1), 147-155.
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.
- Kalkman, C., Visser, K., Moen, J., Bonsel, G., Grobbee, D., & Moons, K. (2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, 105(3), 415-423.
- Karlsten, R., & Gordh, T. (1997). How do drugs relieve neurogenic pain? *Drugs & aging*, 11(5), 398-412.
- Kehlet, H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesia*, 78(5), 606-617.

- Kim, S. H., Stoicea, N., Soghomonyan, S., & Bergese, S. D. (2015). Remifentanyl—Acute Opioid Tolerance and Opioid-Induced Hyperalgesia: A Systematic Review. *American journal of therapeutics*, 22(3), e62-e74.
- Larson, M. D., & Behrends, M. (2015). Portable infrared pupillometry: a review. *Anesthesia & Analgesia*, 120(6), 1242-1253.
- Larson, M. D., Sessler, D. I., Washington, D. E., Merrifield, B. R., Hynson, J. A., & McGuire, J. (1993). Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 76(5), 1072-1078.
- Larson, M. D., Tayefeh, F., Sessler, D. I., Daniel, M., & Noorani, M. (1996). Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 85(4), 748-754.
- Liu, W., Thorp, T., Graham, S., & Aitkenhead, A. (1991). Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia*, 46(6), 435-437.
- Lysakowski, C., Elia, N., Czarnetzki, C., Dumont, L., Haller, G., Combescure, C., & Tramèr, M. (2009). Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *British journal of anaesthesia*, 103(3), 387-393.
- Miller, R. D. (2000). *Anesthesia*, Churchill Livingstone. Inc, Philadelphia, Pennsylvania, 63.
- Özatamer, O., Alkış, N., Batislam, Y., & Yörükoğlu, D. K. (2002). *Anesteziye güncel konular: Nobel Tıp Kitabevi*.
- Özyalçın, S., Yücel, A., & Erdine, S. (1997). Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanyl ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*, 25, 207-213.
- Park, J. H., Lim, B. G., Kim, H., Lee, I. O., Kong, M. H., & Kim, N. S. (2015). Comparison of Surgical Pleth Index–guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in ChildrenA Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 122(6), 1280-1287.
- Rouche, O., Wolak-Thierry, A., Destoop, Q., Milloncourt, L., Floch, T., Raclot, P., . . . Cousson, J. (2013). Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 5.
- Russell, I. (1993). Midazolam–alfentanyl: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 70(1), 42-46.
- Russell, I. F. (1989). Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guides to depth of anaesthesia. *Baillière's clinical anaesthesiology*, 3(3), 511-532.
- Sabourdin, N., Barrois, J., Louvet, N., Rigouzzo, A., Guye, M.-L., Dadure, C., & Constant, I. (2017). Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanyl Administration versus Standard Practice Influences Opioid UseA Randomized Study. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 127(2), 284-292.

- Shukry, M., & Miller, J. A. (2010). Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures. *Therapeutics and clinical risk management*, 6, 111.
- Shy, M., Frohman, E., So, Y., Arezzo, J. C., Cornblath, D., Giuliani, M., . . . Weimer, L. (2003). Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 60(6), 898-904.
- Steinhauer, S. R., & Hakerem, G. (1992). The pupillary response in cognitive psychophysiology and schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 658(1), 182-204.
- Struys, M., Vanpeteghem, C., Huiku, M., Uutela, K., Blyaert, N., & Mortier, E. (2007). Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol–remifentanyl infusion. *British journal of anaesthesia*, 99(3), 359-367.
- Suzan, E., Pud, D., & Eisenberg, E. (2018). A crucial administration timing separates between beneficial and counterproductive effects of opioids on postoperative pain. *Pain*, 159(8), 1438-1440.
- Tassorelli, C., Micieli, G., Osipova, V., Rossi, F., & Nappi, G. (1995). Pupillary and cardiovascular responses to the cold-pressor test. *Journal of the autonomic nervous system*, 55(1-2), 45-49.
- Tauzin-Fin, P., Hilbert, G., Krol-Houdek, M., Gosse, P., & Maurette, P. (1999). Mydriasis and acute pulmonary oedema complicating laparoscopic removal of pheochromocytoma. *Anaesthesia and intensive care*, 27(6), 646-649.
- Tunstall, M. (1977). Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *British Medical Journal*, 1(6072), 1321.
- Türkoğlu, M. (1993). Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ed. İ. Yegül, *Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir*, 19-27.
- Unlugenc, H., Vardar, M. A., & Tetiker, S. (2008). A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine, and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 106(1), 309-312.
- Viertio-Oja, H., Maja, V., Sarkela, M., Talja, P., Tenkanen, N., Tolvanen-Laakso, H., . . . Merilainen, P. (2004). Description of the Entropytm algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 tm Entropy Module. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(2), 154-161.
- Zohar, E., Fredman, B., Phillipov, A., Jedeikin, R., & Shapiro, A. (2001). The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 93(2), 482-487.