

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

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONU VE İDAMESİNDE ANESTEZİ
DERİNLİĞİNİN BİSPEKTRAL İNDEKS VE SPECTRAL
EDGE FREQUENCY İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Elvan TERCAN

103031

103031

Dr. Günhan GÖKAHMETOĞLU
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ-2001

T.C. ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	30
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	56
ÖZET.....	58
SUMMARY.....	60
KAYNAKLAR.....	62

ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Genel anestezinin komponentleri	1
Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı	14
Şekil 3. Halotanın kimyasal yapısı	19
Şekil 4. BIS indeksinin elde edilmesi	28
Tablo I. MAC değerini etkileyen faktörler	8
Tablo II. Halotan ve sevofluranın fiziksel ve kimyasal özellikleri	22
Tablo III. Sedatif, hipnotik ajanların BIS değerlerinde yaptığı değişiklikler	28
Tablo IV. Pino'nun skalasına göre laringoskopi skorları	32
Tablo V. Aldrete'in postanestezik derlenme skoru	33
Tablo VI. Grupların demografik özellikleri ile induksiyon, ameliyat, ekstübasyon ve derlenme süreleri	34
Tablo VII. Olgularda uygulanan ameliyatlar	36
Tablo VIII. Gruplarda induksiyon sırasında gözlenen komplikasyonlar	36
Tablo IX. Gruplarda kaydedilen SAB değerleri	37
Tablo X. Gruplarda kaydedilen DAB değerleri	38
Tablo XI. Gruplarda kaydedilen KAH değerleri	39

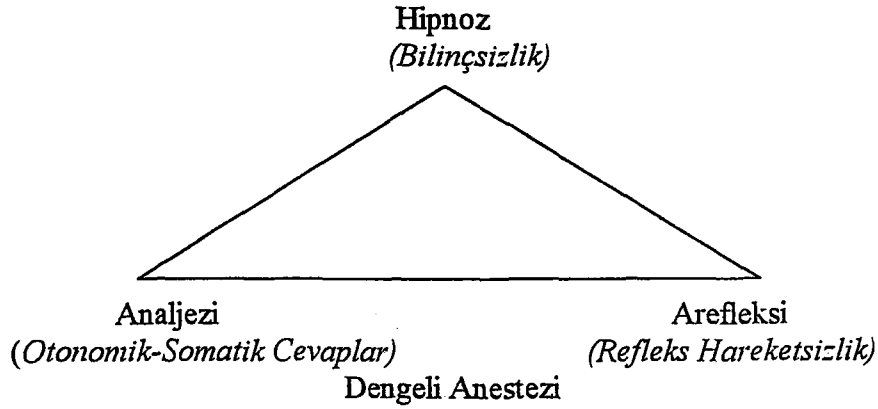
Tablo XII. Olgulardaki SpO₂ değerleri	40
Tablo XIII. Gruplarda kaydedilen SEF değerleri	41
Tablo XIV. Gruplardaki BIS indeksi değerleri	42
Grafik 1. Gruplardaki indüksiyon süreleri	34
Grafik 2. Gruplarda gözlenen ekstübasyon süreleri	35
Grafik 3. Gruplarda Aldrete'in derlenme skoru > 8 olma süreleri	35
Grafik 4. Gruplarda kaydedilen SAB değişimi	37
Grafik 5. Gruplarda kaydedilen DAB değişimi	38
Grafik 6. Gruplarda kaydedilen KAH değişimi	39
Grafik 7. Gruplarda kaydedilen SpO₂ değişimi	40
Grafik 8. Gruplardaki SEF değişimi	41
Grafik 9. Gruplardaki BIS indeksi değişimleri	42
Grafik 10. Grup I olgularda anestezi derinlik indeksleriyle kardiyovasküler cevaplar arasındaki ilişki	43
Grafik 11. Grup II olgularda anestezi derinlik indeksleriyle kardiyovasküler cevaplar arasındaki ilişki	43

KISALTMALAR

ASA:	American Society of Anesthesiologists
BIS :	Bispectral indeks
DAB:	Diastolik arter basıncı
EEG:	Elektroensefalografi
EMG:	Elektro miyelografi
ETCO ₂ :	Endtidal karbondioksit
GABA:	Gama amino bütirik asit
HFİP:	Hekza fluoro izopropanol
İV:	İntravenöz
KAH:	Kalp atım hızı
MAC:	Minimal alveolar konsantrasyon
N ₂ O:	Azot protoksit
O ₂ :	Oksijen
SAB:	Sistolik arter basıncı
SpO ₂ :	Periferik oksijen satürasyonu
SSS :	Santral sinir sistemi
SEF :	Spectral edge frequency
TEF :	Trifluoro asetik asit

GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezinin amaçları; hipnoz (uyku, farkına varamama, hatırlamama), analjezi ve uygun cerrahi ortam (hareketsizlik, kas gevşemesi) sağlamaktır. Son çalışmalar bu komponentlerin anlaşılması ve özellikle hipnoz ve analjezi arasındaki farkın belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Ne yazık ki bu iki komponent arasındaki fark, operasyon odasında silinmekte ve hasta cevaplarının (hipertansiyon ve hareket gibi) analjezik ya da hipnotik ihtiyacını gösterdiği söylenememektedir (1) (Şekil 1).



Şekil 1. Genel anestezinin komponentleri

Anestezik ve sedatif kullanan anesteziistler, hastalarının hipnotik durumunu yönlendirmek ihtiyacındadır. Hipnoz, bilincin ve hafızanın bozulması veya eksternal uyarılardan haberdar olmamak şeklinde tanımlanır. Anesteziinin santral sinir sistemi (SSS)'ne etkilerini objektif, güvenilir bir biçimde monitörize etmek yıllardır anesteziyoloji için bir amaç olmuştur (1).

Beynin elektriksel aktivite ürettiğinin keşfedilmesiyle, anestezik ilaçların elektroensefalografiyi (EEG) değiştirdiği gerçeğine geri dönüldü. Anestezik ilaçlar hem serebral fizyolojiyi hem de EEG paternlerini etkiler. Yetersiz anestezi genellikle EEG aktivasyonuna yol açar. EEG, pek çok sebeple anestezi derinliğinin bir ölçütü olarak düşünülebilir (2).

Biz bu çalışmada erişkin hastalarda eski ve yeni iki inhalasyon anesteziği olan halotan ve sevofluranla sağlanan genel anestezi indüksiyonu, idamesi ve uyanma dönemlerinde henüz kliniğimizde kullanıma giren bispectral (BİS) indeks ve spectral edge frequency (SEF) olarak isimlendirilen parametrelerin kullanımı ile anestezi derinliğinin değerlendirilmesini; sağlanan anestezi derinliği ile gözlenen hemodinamik değişimler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Genel anestezi uygulaması, indüksiyon, idame ve ayılma dönemlerinden oluşan üç aşamada gerçekleştirilir. Erişkin hastaların anestezi indüksiyonunda genellikle uygulanan yöntem, intravenöz (iv) indüksiyon yöntemidir. İv indüksiyon ajanlarının potent etkileri ve bir takım istenmeyen etkileri ya da iv yol sağlanamayan bazı olgularda volatil anestezi inhalasyonu ile anestezi indüksiyonu sağlanması da uygulanabilen yöntemlerden biridir.

Bu yöntemin yeni volatil anesteziklerin gelişimiyle birlikte kullanılabilirliği artmıştır. İndüksiyon anında görülebilen nefes tutma, öksürük, laringospazm, bronkospazm, sekresyon artışı, eksitasyon, kardiyak aritmiler vb yan etkiler bilim adamlarını yeni inhalasyon anesteziklerini bulmaya yöneltti. Halotan iv anestezi indüksiyonuna alternatif olarak kullanılan eter inhalasyonunda iyileştirmeler bildirdiği için dikkate değer bir gelişme kaydetti. Halotan, etere kıyasla hızlı etkiliydi ve hoş kokuluydu. Aynı zamanda indüksiyon anında kusma ile birlikteliği yoktu. Halotan çoğu anestezi için inhalasyonla anestezi indüksiyonunda esas ajan oldu ve yayıldı. Çocuk anesteziinde olduğu kadar erişkin anesteziinde de önemli yer tuttu. Keşfedilen izofluran, enfluran ve desfluran, inhalasyon indüksiyonunun ne konforunu, ne de güvenliğini iyileştirmedi (3,4).

Genel anestezinin inhalasyon yolu ile indüksiyonunda indüksiyon süresinin uzaması, anesteziistleri tedirgin eder, hastalarda korku, endişe ve paniğe sebep olabilir. Buna ek olarak, anesteziist hava yolunun devamlılığını sürdürmekte ve hasta telaşlandığında onu kontrol etmekte zorlanabilir. İntravenöz indüksiyon bu komplikasyonlardan kaçınıldığı için popülerdir. Bununla birlikte venöz yolun açılmasının mümkün olmadığı hastalarla, kısa süreli cerrahi girişimler sonrası anestezinin uzamasının istenmediği durumlarda iv anestezi indüksiyonu yerine inhalasyonla indüksiyon tercih edilir (4).

Yeni ve güçlü volatil anesteziklerden olan sevofluranın düşük kan:gaz çözünürlük oranının anestezi indüksiyon süresini kısalttığı ve anesteziiden uyanmanın daha çabuk olmasını sağladığı bilinmektedir. Aynı zamanda inhalasyon anestezikleriyle anestezi derinliği daha kolay kontrol edilebilir. Gerek sevofluranın, gerekse halotanın solunum yolları için irritan olmaması, anestezi indüksiyonunun bir yüz maskesiyle gerçekleşmesine olanak verir (5,6,7,8,9).

Jellish ve ark. (10) ile Fredman (11)'ın yaptıkları farklı çalışmalarda bugün kullanımı yaygın olan sevofluran ile propofolün indüksiyon, idame ve günü birlik tedavi alan hastalardaki ambulasyon özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda indüksiyon zamanları birbirine çok yakın bulunmuş, postoperatif bulantı-kusma insidansı eşit bulunmuş, taburcu ve ambulasyon süreleri açısından da fark bulunamamıştır.

Inhalasyon indüksiyonu bazen iv indüksiyonun yerine de kullanılabilir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan sevofluran, inhalasyon indüksiyonunu daha cazip hale getirmiştir. Belki zamanla inhalasyon indüksiyonu, uygun hastalarda, iv indüksiyonun yetişkinlerde kendine has güvenilirliğini yeniden değerlendirmemizi gerektirecektir.

Yeni, ideal özelliklere sahip volatil anesteziğin keşfi, inhalasyon indüksiyonunun daha yaygın kullanımını sağlayabilecektir (3).

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

İnhalasyon anesteziği oda ısısı ve basıncındaki fizik durumlarına göre gaz ve sıvı olarak ikiye ayrılır.

1. Gaz anesteziği: Siklopropan, etilen, azotprotoksit (N_2O).
2. Sıvı anesteziği: Kloroform, eterler, trilen etil klorür, fluroksen, halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran.

İdeal inhalasyon anesteziği ajanının özellikleri (7,12,13):

1. Doğal stabilite.
2. Oksijen (O_2) veya N_2O ile birleştiğinde yanıcı veya patlayıcı olmaması.
3. Yüksek konsantrasyonda O_2 ile kullanıldığında etkili olması.
4. Kandaki düşük çözünürlüğü ile hızlı indüksiyon, anestezi derinliğinde esneklik sağlaması.
5. Hoş kokulu olması ve solunum yolları için irritan olmaması.
6. Vücuttaki metabolizmasının çok sınırlı olması, metabolitlerinin organ toksisitesinin olmaması.
7. Kardiovasküler ve respiratuar yan etkilerinin minimum olması, santral sinir sistemi (SSS) etkilerinin kolayca geri dönebilmesi.
8. Analjezi sağlaması, diğer ilaçlar ile ters etkileşimlerinin olmaması ve kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmaması.
9. Standart buharlaşma teknikleri ile uygulanmasını mümkün kılan bir buhar basıncı ve kaynama noktasına sahip olması, yani uygulama tekniğinin kolay olması .

10. Etkinliğinin yüksek derecede spesifik olması.

11. Emniyet aralığının geniş olması.

12. Bütün yaş gruplarınca kullanılabilmesidir.

Solunum yolu ile alınan anesteziik gaz ve buharlar alveollere, oradan da kana diffüze olur. SSS'ne ulaşan anesteziik madde miktarı belirli seviyeye ulaştığında genel anestezi meydana gelir. İnhalasyon anesteziiklerinin meydana getirdiği genel anestezinin derinliği, doğrudan doğruya bu maddelerin SSS'ndeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim gradientine bağlıdır. SSS'ndeki anesteziik ajan basıncı, hemen daima arteryel kandaki basınca çok yakındır. Bu basıncıları kontrol eden etkenler ise şunlardır (12,13,14) :

1. İnspire edilen gaz karışımı içindeki anesteziik madde yoğunluğu; İnspire edilen gaz karışımı içindeki anesteziik madde yoğunluğu veya basıncı, dolayısı ile alveoler anesteziik madde yoğunluğu ne kadar fazla ise, anestezi indüksiyonu o kadar hızlı olur.
2. Pulmoner ventilasyon; Her inspirasyon ile bir miktar gaz akciğerlere ulaştırılır. Bu gaz, fonksiyonel rezidüel hava ile dilüe olur. Alveoler yoğunluğun, inspire edilen yoğunluğa ulaşması için belli bir süre geçmesi gerekir. Eğer dakika solunum volümü büyük ise, alveolde, dolayısı ile arteryel kanda anesteziik madde basıncı yükselir. Bu şekilde solunumun hızlı olduğu durumlarda indüksiyon hızlanırken, deprese olduğu durumlarda yavaş olacaktır.
3. Anesteziik maddenin alveolden kana transferi; Normal alveolokapiller membran, anesteziik gazların parsiyel basıncılarına göre her iki yönde geçişine olanak verir. Ancak, ventilasyon bozukluğu, ventilasyon-perfüzyon oranındaki bozukluklar

bu geçişi yavaşlatır. Ventilasyon-perfúzyon bozukluğu olmayan durumlarda bu geçişin hızı úç etkene bağlıdır:

- a) Ajanın kanda erirliği.
- b) Pulmoner kan akımı; dolayısıyla kardiyak output ne kadar fazla ise alveolden o kadar çok anesteziik madde almır. Ancak bu etki de ajanın erirliği ile sınırlıdır.
- c) Anesteziik maddenin alveol ve venöz kandaki parsiyel basınçları arasındaki fark. Akciğerlerden anesteziik maddeyi alan kan, dokulara dağılır ve anesteziik madde dokular tarafından tutulur. Ancak bir kısmı venöz kan ile tekrar akciğerlere döner. Bu şekilde alveol ile venöz kan arasındaki anesteziik madde basınçları arasındaki fark giderek azalır ve alveolden geçiş, denge oluşuncaya dek daha yavaş olmak üzere devam eder.

4. Anesteziik maddenin dokulara dağılması. Gazın kandan dokulara geçiş hızı, gazın dokudaki erirliği, dokuların kan akımı ve doku ile kandaki anesteziik ajanın parsiyel basıncına bağlıdır.

Bařta SSS'i olmak üzere, kan-doku anesteziik madde dengesinin oluştuğu vital organlardan, kan akımı daha az olan organlara doğru denge oluşuncaya kadar bir redistribúsyon devam eder (14).

İnhalasyon Anesteziiklerinin İstenmeyen Etkileri:

Solunum, dolaşım, SSS ve böbrek fonksiyonlarındaki depresyon, inhalasyon ajanlarının kesilmesi ile ortadan kalkmaktadır. Nadir olarak ortaya çıkan gerçek organ toksisitesi irreverzibl olup, fatal olarak sonuçlanabilir. Bunlar ilaca akut veya kronik olarak maruz kalınmakla ortaya çıkar. Akut etkilenme, karaciğer ve böbrek yetmezliği,

immüdepresyon ile; kronik etkilenme ise teratojenite, nörolojik hasar, kemik iliği depresyonu ve hepatik nekroz ile sonuçlanabilir (12-16).

Anestezik madde verilmesi kesildikten sonra, pulmoner ventilasyon, kan akımı, kan ve dokulardaki erirliğe bağlı olarak, anestezik gaz dokulardan venöz kana, oradan da alveollere geçer. Bu geçişin hızına bağlı olmak üzere hasta değişik ajanlarla değişik zamanlarda uyanır. Anestezik gazlar subanestezik dozlarda kanda saatlerce, hatta günlerce kalabilir. İnhalasyon ajanlarının büyük bir kısmı akciğerlerden atılırken, az bir kısmı da metobolize olur veya ciltten atılır (13,15).

MINİMUM ALVEOLER KONSANTRASYON (MAC)

Bir MAC; insan ya da deney hayvanlarının yarısında bir atmosfer basıncı altında cerrahi stimülasyona cevapsızlık oluşturan alveoler anestezik madde yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır. Anestezik maddenin alınması, dağılımı ve eliminasyonunu etkileyerek kan düzeyini değiştirebilecek etkenler, MAC değerini etkileyebilirler. MAC'ı etkileyen bir çok faktör vardır (12,17) (Tablo I).

Tablo I: MAC değerini etkileyen faktörler.

MAC'ı Azaltanlar	MAC'ı Artıranlar
İleri yaş	Küçük yaş
Hipotermi	Hipertermi
Alkol (Akut)	Alkol (Kronik)
Hipoksi	Tirotoksikoz
Hipotansiyon	Hipernatremi
Anemi	
Gebelik	
İlaçlar:	
Hipnotikler	Efedrin
Verapamil	Amfetamin
Sedatifler	Antikolinesterazlar
Metil dopa	Kokain
Narkotikler	Nalokson
Lokal anestezikler	İproniazid
Kas gevşeticiler	

İNHALASYON ANESTEZİKLERİNİN SSS'NE ETKİLERİ

İnhalasyon anesteziği SSS'nin belirli bölgelerinde nöral aktiviteyi değiştirerek etki ederler. Beyin sapı retiküler formasyonu motor aktivitenin regülasyonunda, bilinç kaybı ve uyanıklık hallerinin değişiminde rol oynadığı için bu oluşumun anesteziği aktivitenin önemli bir komponenti olduğu düşünülmektedir. Anesteziğin, assendan retiküler sistem aktivasyonunda bir azalma ile sonuçlanabileceği düşüncesi doğru olsa bile, büyük ihtimalle bu bir sadeleştirme olur. Anesteziğin retiküler formasyon içindeki nöral aktivite üzerindeki etkisi çok değişkendir. Kullanılan ajana ve incelenen nöral üniteye göre artabilir, değişmeden kalabilir veya azalabilir (18).

Genel anesteziği, retiküler formasyondan başka, SSS'nin diğer bölgelerindeki transmisyonları da etkilerler. Volatil ajanların klinik konsantrasyonları, memeli serebral korteksi ve hipokampustaki spontan ve uyarılmış aktiviteyi değiştirebilirler. Volatil anesteziği genellikle beyindeki nöronların eksitabilitesini deprese ettikleri halde, anesteziğın eksitabiliteyi artırdığı durumlar da olabilir. Buna ek olarak, inhibitör transmisyon volatil ajanlar tarafından etki altında bırakılabilir. Örneğin: Halotan hipokampustaki gammaaminobütirik asit (GABA) kaynaklı inhibisyonu uzatabilir. Yine volatil anesteziği, inhibitör postsinaptik dalgaların süresini ve amplitüdlerini artırabilir veya selektif olarak inhibitör postsinaptik potansiyelleri deprese edebilirler. Çeşitli beyin bölgeleri ve inhibitör-eksitator komponentlerin birlikteliğinden ibaret olan nöral yollar da volatil ajanlar tarafından etkilenebilirler. Duyusal informasyonun talamustan belirli kortikal bölgelere transferinin anesteziğın karşı oldukça duyarlı olduğu düşünülmektedir (18).

Spinal Kord

Memeli spinal kordundaki eksitatör ve inhibitör nörotransmisyonun her ikisi de volatil anestezikler tarafından değiştirilebilir. Kullanılan ajanın konsantrasyonuna ve spinal korddaki belirli yollara bağlı olan anestezik etkiler araştırılmıştır. Volatil anestezikler, spinal motor nöronları da deprese ederler. Klinikte kullanılan volatil ajanlar, fareler ve insanlarda F dalga amplitüdünü (spinal motor nöron eksitabilitesinin ölçüsü) deprese etmektedirler. Böylece sensoryal yol ve motor nöron eksitasyonunun inhibisyonunun her ikisinde birden olan azalmanın, zararlı bir stimulusa karşı oluşan bir cevabın anestezik kaynaklı hareket kaybı sebebiyle olması muhtemel görülmektedir. Buna ek olarak, spinal kordda direkt bir harekete karşı volatil ajanlar, spinal nöronların aktivitesini, beynin desendan modulatör sistemlerinden alınan tonik inputları artırarak indirekt yoldan etkilemektedir (18,19).

SSS Aksiyon Bölgeleri ve Anestezik Amaçları

Geleneksel olarak birçok araştırmacı, cerrahi anestezinin supraspinal bir olaydan sonuçlandığını kabul etmektedir. Çeşitli beyin bölgeleri ile volatil anesteziklerin etkileşimi amnezi oluşturmak için gereklidir düşüncesi, olur gibi görüldüğü halde, zararlı bir stimülasyona karşı oluşmuş motor cevabı önleyecek anestezik özellik, beyinde değil spinal korddaki anestezik etkisinden kaynaklanmaktadır (18,20).

Eğer anestezi, zararlı bir stimülasyona karşı oluşan amnezi ve immobilité komponentlerinin birleşimi olarak tanımlanabilirse, volatil anestezinin etki ettiği iki farklı anatomik bölge olmak zorundadır. Bunlar; amnezi oluşturmak için gerekli supraspinal bir bölge ve zararlı stimülasyona karşı oluşacak hareketi önlemek için gerekli spinal bölgelerdir (20). İnsan SSS'nin milyarlarca nöron ve bunların yaptığı binlerce sinapstan oluştuğu düşünülürse, anestezik etkinin bu bölgelerdeki gerçek

karacterinin keşfi yenilmesi çok zor bir sorun olarak karışımıza çıkmaktadır. Bu kompleks durumu azaltmak için çabalar, izole nöronal preparatlar üzerindeki deneylere doğru gitmeyi gerektirmektedir (21).

VOLATİL ANESTEZİKLERİN NÖRONAL TRANSMİSYONA ETKİSİ

Periferik Reseptörler

Volatil anesteziğin etkisi, periferik reseptörlerin depresyonu ile açıklanamamıştır. Klinikte kullanılan ajanların anestezi konsantrasyonları dokunmaya karşı oluşan kutanöz reseptör cevaplarını değiştirememektedirler (18).

Yüksek Sensitif Nöronlar

Önceki tartışmaların ışığı altında açıkça görülmektedir ki, volatil ajanlar spinal kordun veya beynin birçok farklı anatomik bölgesinde eksitabiliteyi değiştirebilirler. Ancak, SSS'nin her bölgesinde, anesteziğe son derece sensitif, relatif olarak az sayıda nöron var olabilir. Bu tip yüksek sensitif hücrelerin varlığı endojen aktiviteye sahip yumuşakca ganglionlarında gösterilmiştir (18,21). Bu aktivite, MAC düzeyindeki halotan konsantrasyonlarında tamamen inhibe edilebilir. Bunun yanında, diğer komşu nöronlar, nöronal aktivitelerinde küçük değişiklikler gösterirler. Anestezi indüksiyonu tarafından oluşturulan amnezi ile ilgili, SSS'inde supersensitif bölgeler bile olabilir. Bu bölgeler, MAC'dan daha düşük anestezi konsantrasyonlarında maksimal inhibisyona uğrayabilir (22).

Aksonal-Sinaptik Transmisyon

Sinaptik transmisyonu tipik olarak değiştiren volatil anestezi konsantrasyonları, impuls iletiminden 5 kat daha fazla inhibisyona sensitif olan sinaptik olaylar ile, aksonal transmisyon üzerinde daha az etkiye sahiptirler. Bununla birlikte, yakın klinik konsantrasyonlarda, volatil anesteziğin aksonlar yoluyla transmisyonu değiştirebilirler.

Aksiyon potansiyelindeki parsiyel bir düşüş bile, salınan nörotransmitter miktarını azaltabilir ve bu nedenle sinaptik transmisyonu değiştirebilir. Yani, sinapstaki gözlenebilir bir etki, basitçe aksonal transmisyonun depresyonunu yansıtabilir (18).

Sinapslar

Anestezikler, normal sinaptik transmisyonu, nörotransmitterin presinaptik sinir terminallerinden sinaptik aralığa salınımına engel olarak, salınımını takiben nörotransmitterin geri alınımı değiştirerek, postsinaptik membrandaki reseptör bölgelerine nörotransmitterin bağlanmasını değiştirerek veya nörotransmitter tarafından postsinaptik reseptörde oluşturulan aktivasyonun iyonik iletimini etkileyerek bozabilirler (18).

Presinaptik Etki

Bir volatil anesteziğin presinaptik bölgeye etkisi elektrofizyolojik kayıtlarla gösterilebilir. Bu kayıtlarda, presinaptik stimülasyonlar sonucu elde edilen postsinaptik potansiyelleri, nörotransmitterin direkt tatbiki ile elde edilenlerle karşılaştırılır. Örneğin: Fare hipokampal kesitlerinde, glutamaterjik eksitatör postsinaptik dalgalar ortalama 1 MAC halotan ile %50 oranında azalmışlardır. Ancak 5 MAC konsantrasyonlarda dahi halotan, glutamaterjik agonist uygulamaları tarafından oluşturulan dalgalar üzerinde etkili olmamıştır (23). Böylece nörotransmitter salınımını değiştirmek için gerekli anestezi yeteneği, çalışılan biyolojik preparasyona, nörotransmitter salınımına yol açan metoda, nörotransmitterin kendisine, anesteziğe ve konsantrasyonuna bağlıdır.

Nörotransmitterin presinaptik salınımını etkileyen volatil anestezikler, nörotransmitter aksiyon süresini, nörotransmitterin sinir terminali içine geri alınımını etkileyerek değiştirirler. Halotan ve izofluran, konsantrasyonlarına bağlı olarak, fare beyin sinoptozomlarından kolin, 5-hidroksitripterin ve dopamin geri alınımını inhibe

ederlerken, GABA üzerine etki etmezler. Anesteziğin etkisiyle glutamat geri alınımında meydana gelen artma, eksitatör transmisyonu azalmakta ve volatil ajan etkisine katkıda bulunmaktadır (18).

Postsinaptik Etki (Aksiyon)

Eksitatör ve inhibitör nöronların her ikisi üzerinde de volatil anesteziğin postsinaptik etkileri kanıtlanabilir. Anestezik etkinin postsinaptik bölgesi, postsinaptik membran reseptörleri üzerine direkt etki ettiği düşünülen, sözde transmitter (yalancı) uygulanımı ile çalışabilir. Nöral preparasyon ve çalışılan nörotransmittere göre, anesteziğin postsinaptik cevabı, deprese edebilir, çok az etki edebilir veya artırabilirler (18).

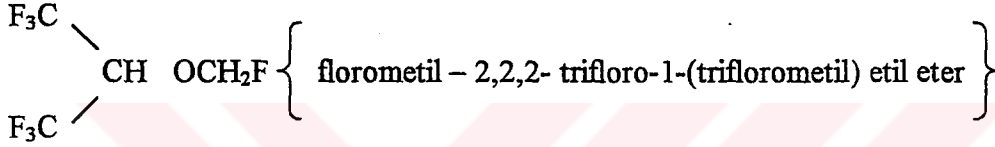
Postsinaptik etki, aynı zamanda postsinaptik membran üzerinde bulunan iyon kanalları yolu ile akışın devamını sağlayan volatil ajanın klinik konsantrasyonuna bağlıdır. Klinik uygulamalarda gözlenen, volatil anesteziğin tarafından oluşturulan nöromusküler blokajdaki artma, muhtemelen postsinaptik motor son plakta asetilkolin etkinliğinin azalmasına bağlıdır (18).

Özet olarak, volatil anesteziğin sinaptik bölgelerde etki ederler. Buna sinir terminalindeki afferent aksonlar da dahildir. Volatil ajanlar, izole mono ve polisynaptik nöral sistemlerde aksonal ve sinaptik transmisyonu değiştirirler. Aynı zamanda hem pre, hem de postsinaptik etkilere sahip olabilirler. Volatil ajanların klinik konsantrasyonları, presinaptik nörotransmitter salınımını ve de postsinaptik cevabı deprese edebilir, değişmeden bırakabilir veya artırabilirler. Etki biyolojik preparasyona, nöral transmisyonun frekansına, nörotransmittere ve de araştırılan anestezik ajana göre değişir (18).

SEVOFLURAN

Sevofluran, ilk olarak 1968'de Regan tarafından sentezlenmiştir. Holaday ve Smith tarafından 1981'de ilk klinik uygulaması bildirilmiş ve 1990'da Japonya'da klinik onay almıştır. Son yıllarda İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bir çok ülkede kullanımına izin verilmiştir. Düşük çözünürlüğü nedeni ile hızlı anestezi indüksiyonu, rahat anestezi derinliği kontrolü ve hızlı derlenme sağlayan potent bir inhalasyon anesteziğidir. Yapı olarak metil propil eterdir (7,8,10,15,16,24-27).

Kimyasal Yapısı



Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı.

Renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, hoş kokulu, solunum yolları için iritan olmayan bir sıvıdır (9). Kaynama noktası, buhar basıncı ve patlayıcı olmayan yapısı konvansiyonel vaporizatör teknolojisinin kullanımına izin vermektedir.

Sevofluran kimyasal olarak stabildir ve en az 24 ay raf ömrü vardır. Güçlü asitler ve ısı mevcudiyetinde farkedilir derecede bir yıkıma uğramazken, güçlü bir baz mevcudiyetinde yıkılma eğilimi gösterir. Sodalime, baralime gibi CO₂ absorbanları ile direk teması, Bileşik A (Pentafloroizopropenil florometil eter) ve çok az miktarda Bileşik B (Pentaflorometoksi izopropil florometil eter) meydana getirebilir (7,15,16).

Sevofluran için MAC değeri, %1.71 ile %2.05 arasında rapor edilmiştir. Erişkinlerde yaklaşık %60 N₂O ile verildiğinde, sevofluranın MAC değeri %0.66'ya düşer. N₂O diğer volatil ajanlarda olduğu gibi sevofluranın da, MAC değerini hem çocuk hem de erişkinlerde azaltır. Sevofluranın MAC değerini azalttığı bilinen faktörler

şunlardır: Barbitüratlar, narkotikler, benzodiazepinler, alkol ve ısı yanında santral ve periferik katekolamin seviyelerini etkileyen rezepin, α -metil dopa gibi ilaçlardır. Yaş arttıkça MAC değeri azalır. Diğer anesteziklerde olduğu gibi sevofluran için de MAC değeri çocuklarda daha yüksektir (7,15,16).

Partisyon katsayıları kan-gaz için 0.63, yağ dokusu-gaz için 47, beyin-kan için 1.7'dir. Bu özellikler alveoler anestezi madde konsantrasyonunun kesin kontrolüne, indüksiyon sırasında alveoler anestezi konsantrasyonunda hızlı yükselmeye ve anesteziden sonra hızlı bir derlenmeye katkıda bulunur (7,12,15,16,28,29).

İzofluran ve halotan gibi diğer volatil anestezi ajanlar ile karşılaştırıldığında, sevofluranın kauçuk ve plastiklerde çözünürlüğü düşüktür. Bu özelliği ajanın anestezide devresinde daha az oranda absorbe edilmesine neden olur (30).

Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Sevofluran diğer volatil anestezi ajanlar gibi negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyonla, doza bağlı olarak kardiyovasküler sistemi ve miyokardı deprese eder. Bu etki halotan için bildirilenden daha azdır (16,31-33) Myokard kontraktilesine etkisi, 2.0 MAC değerine kadar yoktur. Myokard üzerine olan depresan etkisini, kalsiyum akışını bloke ederek yapar ve derin anestezide kollaps görülebilir. Bu etkilerin anestezideki sonucunu, arteriyel kan basıncını doza bağlı olarak düşürmesidir. Sevofluran, diğer volatil anestezi ajanlar gibi konsantrasyonu arttıkça kan basıncında progresif düşüş yapar, fakat bununla birlikte normal anestezide idame dozunda kardiyak output iyi korunur (33).

Sempatik sinir sistemini aktive etmez, kalp hızını genellikle değiştirmez (16). Malan ve ark. (32)'nin sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada uygulanan 1.5 ve 2.0 MAC'lık konsantrasyonlarda kalp hızının değişmediği gösterilmiştir.

Endojen veya eksojen katekolaminleri yüksek olan hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Aritmojenik epinefrin dozları, halotandan yüksektir (16,34). Klinikte kullanılan inhalasyon anesteziikleri içinde, epinefrin ile kombine kullanımlarda sevofluran en güvenilir volatil ajandır (34).

Koroner çalma fenomenine neden olmaz. Kardiyak output ve kan basıncında azalmaya rağmen, 2.0 MAC değerine kadar hepatik arteriyel kan akımı korunur. Ortalama pulmoner arter basıncını düşürür (34).

Solunum Sistemine Etkileri

Sevofluran diğer volatil anesteziikleri gibi doza bağlı olarak solunumu deprese eder. Sevofluranın depresan etkileri halotandan daha belirgindir. Anestezi derinliğinin artmasıyla, tidal volüm düşer, PaCO₂ artar ve hipoksiye solunum cevabı azalır. Sevofluran ve halotan santral respiratuar merkezlerde farklı etkiler gösterir. Sevofluran ile solunum siklusunun süresi daha uzundur. İki ajanın diafragma ve göğüs kafesi kaslarını farklı etkiledikleri görülür. Genellikle inhalasyon anesteziikleri solunum sayısını artırır, tidal volümü ve ekspirasyon sonu volümü azaltır. Diğer volatillerle kıyaslandığında respiratuar parametrelerde en az değişikliği sevofluran yapar (16,34,35). Doi ve Ikeda (36) minör cerrahinin planlandığı çalışmalarda, halotan ile karşılaştırıldığında sevofluran ile respiratuar depresyonun daha hızlı bir şekilde ortadan kalktığını belirlemişlerdir.

Bronkospazmın düzeltilmesinde etkindir ancak histaminin neden olduğu bronkokonstrüksiyonu azaltmaktaki etki mekanizması bilinmemektedir. Sevofluran öksürme refleksini uyarmaz ve diğer inhalasyon anesteziiklerine göre belirgin derecede daha az hava yolu irritasyonuna neden olur (16,34,37). Sevofluranın keskin olmayan,

tolere edilebilir kokusu, düşük kan-gaz çözünürlüğü ve düşük respiratuar iritabilitesi maske indüksiyonu için ideal bir anestezi ajanı olmasını sağlar (9).

Santral Sinir Sistemine etkileri

Sevofluran diğer volatil anestezik ajanlarda görülene benzer bir tarzda, serebral metabolik hızı azaltır, yüksek yoğunlukta serebral kan akımı, dolayısıyla kafa içi basıncını artırır. Bu etkisi halotandan azdır. Sevofluran uygulanan hastaları hiperventile ederek veya normal ventilasyon uygulayarak, intrakraniyal basıncı bazal değerinde sürdürmek mümkündür (16,34,38). hem CO₂ cevabı hem de serebral otonöregülasyon 1.5 MAC sevofluran ile iyi bir şekilde sürdürülür. Sevofluran konvulzif etkiye sahip değildir (38). Genel olarak, sevofluran uygulanan hastalarda, halotan uygulananlar ile karşılaştırıldığında uyanmanın erken olması, sevofluranın kan-gaz çözünürlüğünün daha düşük olması ile açıklanır.

Kaslara etkisi

Kas tonusunu deprese eder, kas gevşeticilerin etkisini potansiyalize eder. Sevofluran kas kan akımını artırırken, akıma rezistansı azaltarak kutanöz dilatasyona neden olur ve ısı regülasyonunu bozar (16,34).

Böbreklere Etkisi

Biyotransformasyonu sırasında, florür iyonu oluşumuna ve karbondioksit absorbanlarının varlığında parçalanmaya bağlı olan muhtemel nefrotoksik etkisinin gerçek olmaktan çok teorik olduğu gösterilmiştir. Böbrek fonksiyonları üzerine klinik olarak önemli bir etkisi yoktur. Daha önceden mevcut olan renal disfonksiyonu alevlendirmez (39-43).

Böbrek kan akımı, eşit anestezik konsantrasyonundaki halotana göre daha iyi korunur (32).

Karaciğere Etkisi

Sevofluran anestezisi sırasında portal venöz kan akımında azalma, hepatik arterlerde vazodilatasyon görülür. Böylece total karaciğer kan akımı halotana göre daha iyi korunmuş olur (16,33,34).

Karaciğer fonksiyonu üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi yoktur, önceden mevcut olan hepatik bozukluğu alevlendirmez. Sevofluran, trifluoroasetik asit veya ilişkili bileşiklere metabolize olmayan ilk florlanmış anesteziktir; bu yüzden trifluoroasetillenmiş araçlardan kaynaklanan immünolojik hepatit büyük ölçüde olanak dışıdır (16,34,44).

Metabolizma ve Toksisitesi

Sevofluranın kan-gaz ve doku-kan çözünürlük katsayılarının çok düşük olması, dokulara hızlı dağılımı ve dokulardan hızlı eliminasyonu, alveoler hava ve sistemik dolaşıma hızlı alınımına neden olur. Pulmoner eliminasyonun hızlı olması metabolize olan anesteziğin miktarını en aza indirir (16,34).

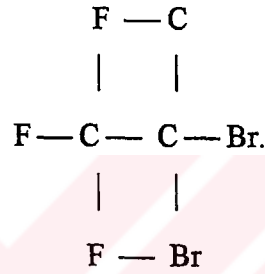
Sevofluranın biyotransformasyonu yaklaşık olarak %3-5 olup, tanımlanan ürünleri sadece hekzafluroizopropanol (HFİP), CO₂ ve inorganik floriddir. HFİP bugüne kadar sevofluranın tanımlanmış tek organik florür metabolitidir, potansiyel olarak hepatotoksiktir, ancak karaciğer makromoleküllerine bağlanma yeteneği düşüktür. Hızlı bir şekilde glukronidlenir ve idrarla elimine edilir. Bu nedenle karaciğer hasarının görülmesi teorik olarak imkansızdır. Hızlı eliminasyon, düşük biyotransformasyon ve renal deflorinasyonun önemli derecede olmaması, organ toksisitesini sınırlar. Sevofluranın klinik konsantrasyonlarının tekrarlanan bir şekilde verilmesinin hiçbir organ disfonksiyonu veya toksisitesine neden olmadığı gösterilmiştir (13,15,16,34).

Alveoler anesteziik madde konsantrasyonunun artış hızı (indüksiyon hızı), N₂O ve desflurandan daha yavaş, izofluran ve halotandan daha hızlıdır (16,34).

Halotan gibi florid üreten volatil anesteziiklerin aksine, sevofluran verilen obez hastalardaki florür konsantrasyonları, normal ağırlıklı hastalarınkinden daha yüksek bulunmamıştır.

HALOTAN

İlk klinik kullanımı 1956 yılında Raventos'a aittir. Kimyasal yapısı,



Şekil 3. Halotan'ın kimyasal yapısı (2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan).

Renksizdir, ışığa duyarlıdır, bunun için sarı-kahverengi renkli şişelerde bulunur ve içine koruyucu olarak %0.01'lik thymol konur. Uzun süre ultraviyole ışıklara maruz kalırsa halojen ve halojen asitleri oluşur. Yanıcı ve patlayıcı özelliği yoktur, hoş kokuludur. Sodalimedan etkilenmez, kapalı sistemlerde kullanılabilir. Molekül ağırlığı 197.5, kaynama noktası 49-51°C, buhar basıncı 20°C'de 243 mmHg, kan:gaz çözünürlük katsayısı 2.35, yağ:gaz çözünürlük katsayısı 224'dür. MAC değeri oksijen içinde 0.75, %70 azot protoksit içinde 0.29'dür. Oldukça potent bir inhalasyon anesteziğidir. Moleküler stabilitesi, etkinliği, kontrolünün kolaylığı nedeniyle ilk zamanlar kullanımı yaygınlaşmıştır (45).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Bu sisteme belirgin etkileri vardır. Myokardı doza bağımlı olarak deprese eder. Sonuçta sistolik basınçta daha belirgin olmak üzere, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçta düşme meydana gelir. İzofluran, desfluran ve sevofluran anestezisi ile ilgili arteriyel kan basıncındaki düşme, sol ventrikül afterloadunun azalması ile ilgili iken halotan ve enfluranın oluşturduğu arteriyel kan basıncındaki düşmeler primer olarak myokardiyal kontraktilite ve kardiyak outputtaki azalmaya bağlanır. Burada myokardiyal kontraktilite ve kardiyak output muhafaza edilmektedir (45).

Halotan baroreseptör refleksi cevabını zayıflattığı için insanlarda kalp hızında takdir edilebilir bir değişiklik yapmamaktadır. Bu nedenle akut kan kaybı gibi durumlarda dolaşım cevabı azalır ve kaybolur (45).

Halotan, siklik adenosin mono fosfat (cAMP)'da azalmaya sekonder olarak myokardda adenilat siklaz kompleksini inhibe eder, böylece katekolaminlerin uyardığı adenilat siklaz aktivitesinin depresyonuyla kontraktilite azalır. Bu azalma ile sol atrium basıncı artar, kardiyak output azalır ve sistolik belirgin olmak üzere arteriyel kan basıncı düşer. Bu azalma myokardiyal membranlarda kalsiyum transportunun bozulmasıyla ilgilidir. Doğrudan sinoatriyal düğüm veya iletim sistemini deprese edebilir (45).

Solunum Sistemine Etkileri

Solunum üzerinde kuvvetli bir deprese edici etkisi vardır. Solunum hızı artar, tidal volüm azalır. Periferik kemoreseptörleri deprese ederek solunumun hipoksi ve hiperkapniye cevabını azaltır. Anestezi derinleştikçe santral depresyon olaya eklenir. Bu nedenle spontan solunumları ancak hipoksik uyarıya bağlı olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar anestezisi altında spontan solunuma bırakılmamalıdır. Bronş düz kaslarında direkt ve vagolitik etki ile gevşeme sağlar. Histaminin neden olduğu bronş

spazmını önler. Bu etki postoperatif dönemde de devam eder. Bu olumlu etkisine karşılık, pulmoner makrofaj aktivitesi ve mukus transportu üzerine olumsuz etkisi pulmoner komplikasyonları artırabilir. Pulmoner vasküler dirençte hafif azalma yapar, sol atrium basıncını hafif artırır (45).

Santral Sinir Sistemine etkisi

Genel olarak SSS iletimi deprese olur, serebral metabolizma ve oksijen tüketimi azalır. Sistemik basınçta düşme olmadıkça doza bağımlı olarak serebral vazodilatasyon ile serebral kan akımını artırır. EEG’de kortikal aktivite ile ilgili hızlı, düşük voltajlı dalgalar yerini yavaş, daha büyük amplitüdü dalgalara bırakır (45).

Kaslara etkisi

Santral depresyon ile kas gevşemesi yapar. Membran fonksiyonundaki periferik etkisi ile non-depolarizan kas gevşeticilerin etkisini artırabilir (45).

Böbreklere etkisi

Böbrek kan akımını, glomerüler filtrasyonu ve idrar çıkışını azaltır (45).

Karaciğere Etkisi

Halotan kardiyak outputu azalttığı nisbette hepatik kan akımında azalmaya sebep olur. Hepatik arterde vasospazm yapabilir. Halotan hepatiti, 35 binde bir görülür. Çok ağır ve öldürücü olabilir. Anesteziden 2-5 gün sonra başlayan ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, cilt döküntüsü, eosinofili ve hepatite ait laboratuvar bulgularıyla başlar. Seyri yavaştır, 6-14 gün içinde klinik durumu ağırlaşır. Mortalite %50’dir. Etyolojide halotan yıkımındaki ara ürünlerin karaciğerin makromolekülleri ile birleşerek hapten oluşturması sorumlu tutulmuştur (45).

Tablo II. Halotan ve Sevofluran'ın fiziksel ve kimyasal özellikleri.

<u>Fizikokimyasal Özellikler</u>	<u>Halotan</u>	<u>Sevofluran</u>
Koku	Hoş	Hoş
Molekül Ağırlığı	197,5	200.05
Solunum sistemine iritan	Hayır	Hayır
Kaynama noktası (760 mHg'da)	49-51	58.6
Özgül ağırlık (25°C / 4°C)	1.86	1.53
Konvansiyonel vaporizatör	Evet	Evet
Kan/Gaz dağılım katsayısı	2.35	0.63
Yağ/Gaz dağılım katsayısı	2.24	47
Beyin/Kan dağılım katsayısı	1.9	1.7
MAC	0.76	2.05
Metallerle reaksiyona girer	Evet	Hayır
UV ışın stabilitesi	Hayır	Stabil
Soda lime stabilitesi	Hayır	Hayır
Antioksidan gerektirir	Thymol	Hayır
Yanıcı ve patlayıcı	Hayır	Hayır
Additiv gerektirir	Thymol	Hayır

Anestezi Derinliğinin Ölçümünde Elektrofizyolojik Yaklaşımlar

Caton, 1875'te gerçekte biyolojik orjinli olan, beyindeki elektriksel osilasyonlara kendisini ikna etmek için kloroform kullandı. Elektronik yükselticilerin, 1920'ler ve 1930'larda, kafatasından bu çok küçük voltajların kaydına izin vermesiyle, Berger EEG'de kloroformun etkisini ölçtü. 1937'de, Gibbs ve arkadaşları anesteziklerin EEG aktivitesini, düşük voltajlı hızlı dalgalardan, yüksek voltajlı yavaş dalgalara değiştirdiğini bildirdi ve EEG'nin anestezi etkilerinin ölçümünde kullanımını şart koştu. Faulconer, 1952'de eterin arteryel konsantrasyonu ile EEG paterninde farkedilmeye dayanan anestezi derinliğinin ilişkili olduğunu gösterdi. Aynı zamanda, bilinen EEG

etkisini oluşturmak için gerekli arteriyel eter konsantrasyonunun nitroz oksit kullanımı ile azaldığını da gösterdi (2).

EEG pekçok sebeple, anestezi derinliğinin bir ölçütü olarak düşünülebilir. Subkortikal talamik nukleuslarca kontrol edilen ve hızlandırılan, toplam eksitator ve inhibitör postsinaptik aktiviteden türetilen kortikal elektriksel aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktivite, anestezi derinliği ile ilgili direkt fizyolojik ilişkilere sahiptir. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma, EEG aktivitesinin derecesiyle ilişkilidir. Anestezik ilaçlar hem serebral fizyolojiyi hem de EEG paternini etkiler (2).

Peroperatif mortalite ve ciddi morbidite nadir olarak anesteziye bağlanmaktadır. Anestezi güvenliğindeki dramatik gelişmelere rağmen, bu faydaların daha yoğun monitörizasyona mı, yoksa daha yeni monitörizasyon standartlarına mı bağlı olduğu henüz tam olarak açık değildir. Bispectral indeks veya BIS ismi verilen yeni bir teknoloji, anestezi uygulayıcılarına hipnotik drug uygulama dozlarını daha iyi ayarlama ve geliştirme imkanı sunmaktadır. Sonuçlar göstermektedir ki, BIS ile beraber anestezik uygulanımı, klinik ve ekonomik olarak bir çok faydalar sağlamaktadır (1).

BIS, anestezik ve sedatiflerin kullanılması sırasında oluşan hasta cevaplarını ölçmek için spesifik olarak geliştirilmiş bir EEG parametresidir.

Tarihsel Perspektif

Anesteziklerin EEG değişiklerine yol açtıklarının tanımlanmasından beri, anestezik dozu ve spesifik EEG paternleri arasındaki belirgin korelasyon çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.

Grundy (1), 1985'de EEG monitörizasyonunun anestezi sırasında kullanımını sınırlayan birkaç faktörü belirlemiştir. Bunlar:

1. Pahalı ve hacimli ekipman,

2. Uzman kullanıcıya ihtiyaç duyulması,
3. Çeşitli anesteziğin değişen etkileri,
4. Klinik uygulamada polifarmasi,
5. Kişisel değişiklikler,
6. Çevresel elektriksel faktörler,
7. Tek bir EEG kanalı kullanımı,
8. Saf EEG içindeki ezici data yoğunluğu,
9. Elektrotların yerleştirilmesinin zaman alması,
10. Kolayca anlaşılacak veri sonuçlarının geliştirilmesinde zorluk,
11. Data eksikliğinin hasta sonuçlarında bir çelişki yaratması.

Teknolojik Gelişmeler

Dijital teknoloji ve elektronik donanımdaki gelişmeler küçük, relatif olarak ucuz, mükemmel sonuç kapasitesine sahip ve operasyon odasında kullanılacak EEG monitörlerinin gelişimini sağlamıştır (1).

Bu cihazlar sinyal düzenleyici software algoritma ile saf EEG içinde toplanan yoğun miktardaki verileri azaltmakta ve istatistiksel olarak karakterize etmektedirler. Aynı zamanda bunları formatlayıp EEG uzmanı olmayan bir kişi tarafından da kolayca anlaşılabilir hale getirmektedirler (1).

Son zamanlara kadar anestezi derinliği monitörlerinin gelişimi üzerindeki çalışmalar çok faydalı olmamıştır. Şu anda bilinmektedir ki hareketliliğin baskılanması büyük oranda anestezi ajanının spinal kord üzerine etkisi ile sağlanmaktadır. Ve non-volatil anesteziğin bir çoğu üst beyin merkezleri ve kord üzerindeki etkiler arasında iyi bir korelasyona sahip değildir. Tiopental, propofol gibi hipnotik ilaçlar hareketi baskılamadan kortikal EEG'de büyük değişiklikler ve uyku oluşturabilirler. Tam aksine

opioid analjezikler çok az EEG etkileri oluşturarak hareketi baskılayabilirler. Bu nedenle BIS üzerinde yapılan son yıllardaki çalışmalar sedasyon-hipnoz, uyanıklık ve hatırlama noktaları üzerine yoğunlaştırılmıştır. Bunlar da büyük oranda kortikal EEG'ye yansımaktadır (1).

BIS'in Teorik Zemini

Görülmüştür ki hipnotiklerin çoğu benzer EEG etkilerine sahiptir. Genel anestezi ortalama EEG frekansında bir azalma ve ortalama power'da bir artma ile bağlantılıdır. Bu bilgi matematiksel olarak kompleks EEG dalga formundan elde edilebilir ve buna "power spectrum" denir. Power spectrumu anestezi etkilerinin ölçülmesi amacıyla kullanmak için birçok deneme yapılmıştır. Bütün power spectrum genellikle tek bir sayıya indirgenmektedir. Bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılmaktadır. Power spectrum, median frekans, relatif delta power, spectral edge frekans gibi bileşenlerden oluşur (1).

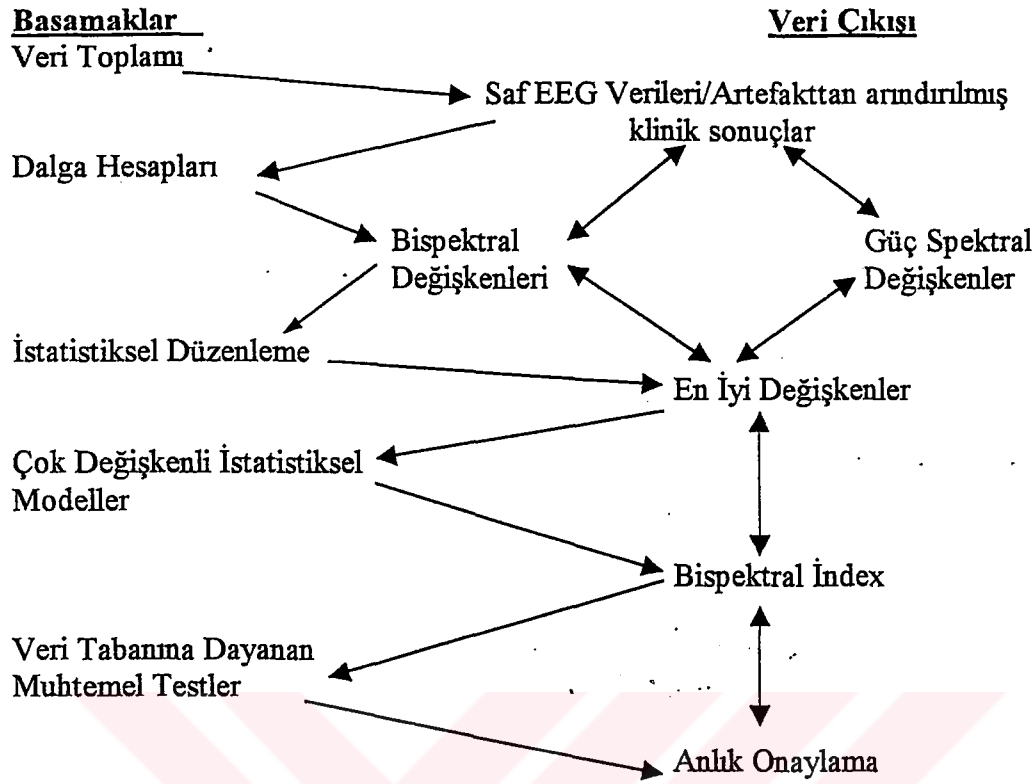
Kısaca, EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan power spectral analiz (Fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spekturumunu üretir. Geleneksel power spektral analizi, sadece frekans ve amplitüd (güç) tahminleri kullanır, faz bilgisi ihmal edilir. Bispektral analiz ise, Fourier analizine göre üst düzeyde bir istatistiksel yaklaşımdır. Bispektral analiz, Fourier transformunun farklı frekansları arasındaki faz ilişkisini karakterize eder (faz eşleşmesi). Faz ilişkileri beyindeki bağımsız EEG pacemaker'larının sayısıyla bağlantılıdır. Faz ilişkilerinin anlamı açık değildir. BIS bu faz ilişkilerini sayısal olarak verir. Böylece, bispektrumun kullanımı EEG parametresini tespit etmekte kullanılmak üzere, Fourier analizinden elde edilen bilginin daha karşılaştırma sağlayıcı bir tanımlayıcı olmasına müsaade eder.

Bispektral analiz, sinüs dalga komponentleri arasındaki ilişkileri veya “eşleşmeyi” inceleyen bir analiz metodudur. Spesifik olarak, bispektral EEG’deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak verir. Aspect medical sistemleri, serebral durumdaki değişimleri izleyen sayısal birleşik bir bispektral indeksi oluşturmak üzere, sofistike bir algoritma kullanılarak bispektral analizden oluşturulan kompleks veri sıralarını azalttı.

Değişik varyasyonlarda anestezi rejimleri alan 2000’den fazla hastadan, EEG kaydı ve klinik kayıtlar, yıllar boyunca toplandı. Bu verilerden geliştirilen veri tabanı, öğrenme ve test etmede kullanılan indeksi geliştirmek ve değerlendirmek için kullanıldı. Kaydedilmiş ve birleştirilmiş EEG segmentinden ibaret gelişmiş veri tabanı klinik olarak hipnotik durum veya sedasyon düzeyini oluşturdu. EEG segmentleri, değerlendirme için aday bispektral ve güç spektral EEG özellikleri setinin sayılmasında kullanıldı. Farklı hipnotik durumlar, sedasyon düzeyleri arasında ayrımı en iyi yapan özellikler, birleşik bir indeks oluşturmak üzere multivaryete istatistik model teknikleri kullanılarak birleştirildi.

BİS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplandı. İlk adım; hareket, EMG (elektromiyografi) veya elektrokoterle oluşan artefaktları içeren segmentleri saniye saniye EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG ön işlemci idi. Suprese EEG segmentleri de tanımlandı. Bu segmentler, ileri aşama işlemlerinin dışında tutuldu. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritma kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz/sedasyon indeksinin hesaplanması idi. Üçüncü adımda; hipnoz/sedasyon indeksi, EEG’deki supresyonun düzeyini daha iyi yansıtacak şekilde modifiye edildi. Supresyon oranı, artefaktsız verilerdeki suprese EEG yüzdesi şeklinde hesaplandı.

BİS 1985'ten bu yana Aspect Medikal Sistemleri tarafından geliştirilmekte olan, kompleks, tescilli bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir versiyonu, beyinde anestezi etkisinin bir göstergesi olarak 1996'da Food Drug Administration (FDA) tarafından onaylandı ve bu endikasyon için FDA onayını alan tek cihazdır. Geniş bir aralıkta anestezi rejim altında bir araya getirilmiş 5000 saatlik EEG sinyali ve 1500 anestezi rejimden elde edilen verileri kapsar. Yaklaşım EEG verilerinin alınması, artefaktların uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılmasını kapsar. İlave olarak eşitlenmiş anestezi konsantrasyon boyunca cilt insizyonuna hareket veya hareketsizlik gibi klinik veriler bir araya getirildi. İstatistiksel veri analizi teknikleri, klinik ve farmakolojik sonuçlarla en iyi uyumu sağladığı görülen EEG bileşenlerini tanımlamak için kullanıldı. BİS algoritmi, Fourier analizi ve bispektral analiz bileşenlerinin optimal kullanımı ve bazı anestezi ilaçlarla görülen EEG'nin başlangıç aktivasyonunun minimize edilmesi için EEG'ye uyarlandı. BİS indeksi, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral subparametrelerin kombinasyonundan oluşan kompleks bir parametredir (2). BİS indeksi, bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değerdir. Bu değer, 30 sn'nin üzerinde EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluşturulur. Bu bilgiler, ortalama her 2 ile 5 sn arasında kaydedilmektedir. Verileri bu şekilde yuvarlama, BİS indeksindeki gereksiz dalgalanmaları önlemektedir. Bu aynı zamanda, sinyal elektrokoter tarafından etkilendiğinde, sayılı bir BİS indeks değerinin devamını sağlar. Hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS indeks değeri hastadaki klinik değişikliğin 5-10 sn sonrasında oluşur.



Şekil 4. BIS indeksinin elde edilmesi.

BIS'in 3 önemli özelliğinin belirtilmesi gerekir (1):

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu komponent uyku sırasında değişmektedir.
2. BIS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BIS, beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Tablo III. Sedatif, hipnotik ajanların BIS değerlerinde yaptığı değişiklikler (1).

BIS Düzeyi	Klinik Durum	EEG'nin Esas Özelliği
100	Uyanıklık Sedasyon	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar supresyon
0	İzoelektrik EEG	Total supresyon

Teorik olarak beyin durumunun monitörizasyonu, diğer monitörize parametreler ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik ajan uygulanımını daha iyi dengeleyebilir. Potansiyel faydalar (1):

- a. Uyanma riskinin azalması.
- b. Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması.
- c. Daha iyi derlenme, derlenme süresinin kısalması.
- d. Anestezik ilaçların daha rasyonel seçimi (hipnotikler, analjezikler, vazoaaktif ilaçlar)

Aspect Medikal Sistemleri, BIS monitörizasyonunun uygulandığı dev bir veri tabanı oluşturmuştur. Bu bilgilere göre yaklaşık 5-10 bin vaka şimdiye kadar monitörize edilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 01.07.2000-1.10.2000 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından elektif ameliyata alınan, yaşları 20-60 arası, ASA I-II grubu 40 olguda etik komite izni alınarak gerçekleştirildi. İki saatten fazla sürmesi muhtemel cerrahi girişimler, kooperasyon güçlüğüne sebep olabilecek zeka problemi olanlar, 6 ay öncesine kadar inhalasyon anestezisi alanlar, bu teknik anlatıldığında kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı. Olguların hiç birine farmakolojik premedikasyon uygulanmadı. Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı.

Her iki gruptaki olgular ameliyathaneye alındıktan sonra el sırtı veya kubital bölgedeki uygun venlerden birine iv sıvı yolu açılarak indüksiyon öncesi serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. Tüm olgulara aynı ekip tarafından anestezi verildi. Tüm hastalar sürekli kalp atım hızı (KAH), noninvaziv arter basıncı, periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), inspirasyon ve ekspirasyon karışımındaki gaz oranları izlenmek üzere monitörize edildi. (Hewlett Packard Monitor and Anaesthesia Viridiazuc). KAH, DII derivasyonundan izlendi. Hastalar aynı zamanda 4 bileşenden meydana gelen A

2000 BIS monitoring System (Hollanda) monitörü ile bilinç durumları izlenmek üzere monitörize edildi. Bu sistemin komponentleri A 2000 gösterge monitörü, sekonder kompütür, ara kablo ve BIS sensöründen oluşuyordu. A-2000 gösterge monitöründe 4 ana pencere vardır. Biz bu pencerelerin birinde anestezik düzeyin nümerik değerini gözlemledik (Tablo III). BIS monitörizasyonu yapılırken önce hastanın cildinin kuru ve temiz olması sağlandı, sensör paketinden çıkarıldı ve sensördeki 3 halkadan 1 no'lu olanı burun kökünden yaklaşık 2-3 cm. yukarda olmak üzere alnın ortasına konuldu. Üç no'lu halka saç deri çizgisi ile göz köşesi arasındaki sağ temporal bölgeye yerleştirildi. Her bir halkaya en fazla 5'er sn süre ile elle bastırılarak cilt-sensör arası ilişki sağlandı. Sekonder kompütür hastanın baş hizasında yanına kondu. Gösterge monitöründe açılan pencerelerden biri olan SQI (Signal Quality Index) göstergesindeki barmın sağa doğru ilerleyip onay vermesi sağlandı. Bu monitörizasyon ile biz volatil anesteziklerin SSS üzerindeki depresan etkisini izledik. Hastalara konvansiyonel spontan inhalasyon indüksiyonu tekniği ile nefes alıp vermelerini söyleyerek volatil anestezik inhalasyonu ile anestezi indüksiyonu sağladık. Grup I (n=20) hastalarda anestezi indüksiyonu, 6L/dk O₂ içerisinde %1'den başlayarak her 3 nefeste %1 artış sağlamak suretiyle en son % 7 konsantrasyona çıkılarak sevofluranla sağlandı. İndüksiyonun başlangıcından, her 10 sn'de bir kontrol ettiğimiz kirpik refleksinin kaybolduğu ana kadar geçen süre, (indüksiyon süresi) olarak kaydedildi. Trakeal entübasyonu kolaylaştırmak için 0.1 mg/kg iv vekuronyum bromid verildi. Sonra volatil anestezik ajan konsantrasyonu her 3 solunumda bir %1 düşürülerek %2 konsantrasyonlarına inildi ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Grup II'deki hastalarda anestezi indüksiyonu, grup I'dekilerle aynı şartlarda başlandı, ama halotan konsantrasyonu %5'e kadar çıkarıldı. Yine indüksiyonun başlangıcından, her 10 sn'de bir kontrol ettiğimiz kirpik refleksinin

kaybolduğu ana kadar geçen süre, (indüksiyon süresi) olarak kaydedildi. Aynı dozlarda kas gevşetici verilerek, volatil anestezi %1 konsantrasyonuna düşürüldü. Indksiyonda ksrk, soluk tutma, laringospazm, bronkospazm, bulantı-kusma, sekresyon artışı, eksitasyon, ajitasyon, kasılma, aritmi gibi komplikasyonlar kaydedildi.

Laringoskopi sırasında laringoskopi derecesi tablo IV'e göre skorlandı. Mkemmел ve iyi entübasyon koşullarının sağlanması klinik olarak yeterli kabul edildi.

Tablo IV. Pino'nun skalasına göre laringoskopi skorları (46).

Skor	Açıklama
1. Mkemmел	ene gevşemesi çok iyi, vokal kordlar açılmış, kord hareketi yok
2. İyi	ene gevşemesi çok iyi, vokal kordlar tam açılmamış ve az hareketli
3. Zayıf	ene gevşemesi tam değil, vokal kordlar hareketli
4. Yetersiz	ene gevşemesi yok, vokal kordlar kapalı.

Entübasyon sonrası, tidal volüm 10-12 ml/kg, end-tidal karbondioksit basıncı (ETCO₂) 30-35 mmHg, N₂O:O₂ oranı 2:1 olmak üzere otomatik ventilatörle kontrollü yapay solunum sağlandı. Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra ve ameliyatın sonuna kadar sistolik arteriyel basıncı (SAB), diastolik arteriyel basıncı (DAB), KAH, BİS indeksi, SEF değeri, SpO₂ ve ETCO₂ değerleri, anestezi indüksiyonu öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1. 2. 3. dk'larda, cilt insizyonundan 1 dk önce, cilt insizyonundan 1 dk sonra, ekstübasyon sonunda kaydedildi.

Cerrahi işlemin sonlanmasının tahmin edildiği son 10-15 dk'da BİS indeksi değeri 55-60 arası olacak tarzda volatil anestezi konsantrasyonları titre edilerek azaltıldı. Son cilt str atıldıktan sonra anestezi maddeleri tamamen kapatıldı ve bu andan ekstübasyona kadar geçen süre ekstübasyon süresi olarak kaydedildi.

Ekstübasyon anından itibaren hastalar Aldrete'in (47) derlenme skorunun >8 olduğu anda ayılma ünitesine gönderildi. Bu skora Tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V. Aldrete'in postanestezi derlenme skoru.

Parametreler	Skorlar
1. Aktivite:	
Bütün ekstremiteleri hareket ettirebilir.	2
İki ekstremitelerini hareket ettirebilir	1
Ekstremiteleri hareketi yok	0
2. Solunum	
Derinliği yeterli, öksürüyor	2
Yüzeysel, dispne var	1
Apne var	0
3. Arteriyel Kan Basıncı	
Normal değerden \pm %10 Sapma	2
Normal değerden \pm % 11-20 Sapma	1
Normal değerden \pm %21 ve üzeri sapma	0
4. Bilinç durumu	
Tamamen açık	2
Sözlü uyarıya yanıt veriyor	1
Sözlü uyarıya yanıt yok	0
5. Cilt Rengi	
Normal, pembe	2
Solgun	1
Siyanotik	0

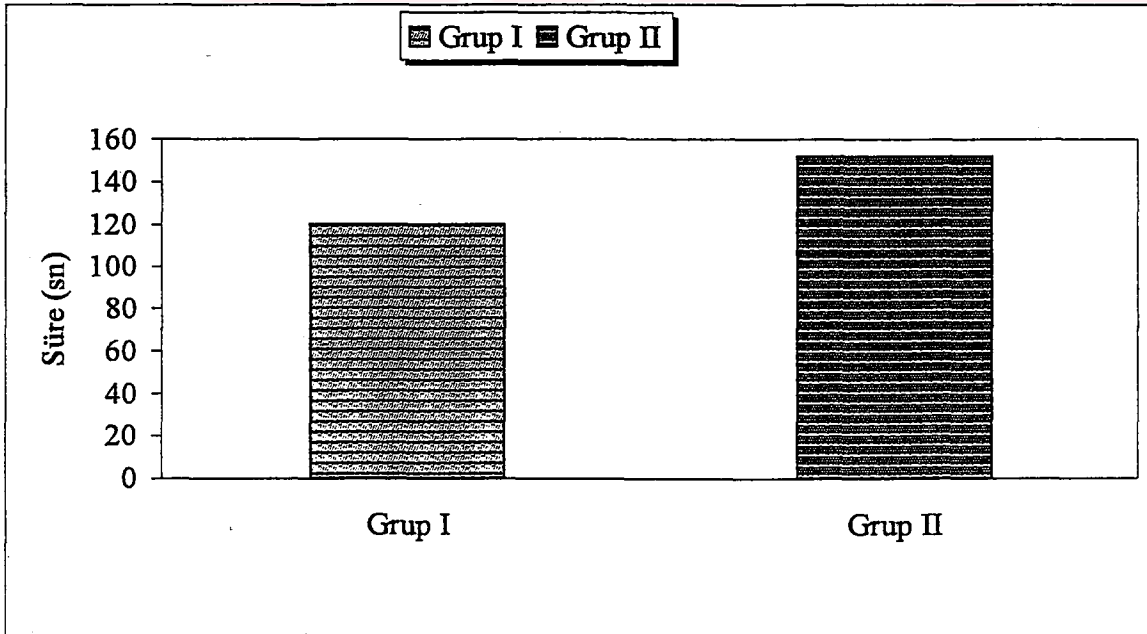
Çalışmada elde edilen parametrik verilerin değerlendirilmesinde, gruplararası karşılaştırmada Student's t testi; grup içi karşılaştırmada tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Nonparametrik veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Kaydedilen anestezi derinlik parametreleri ile hemodinamik parametreler, Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

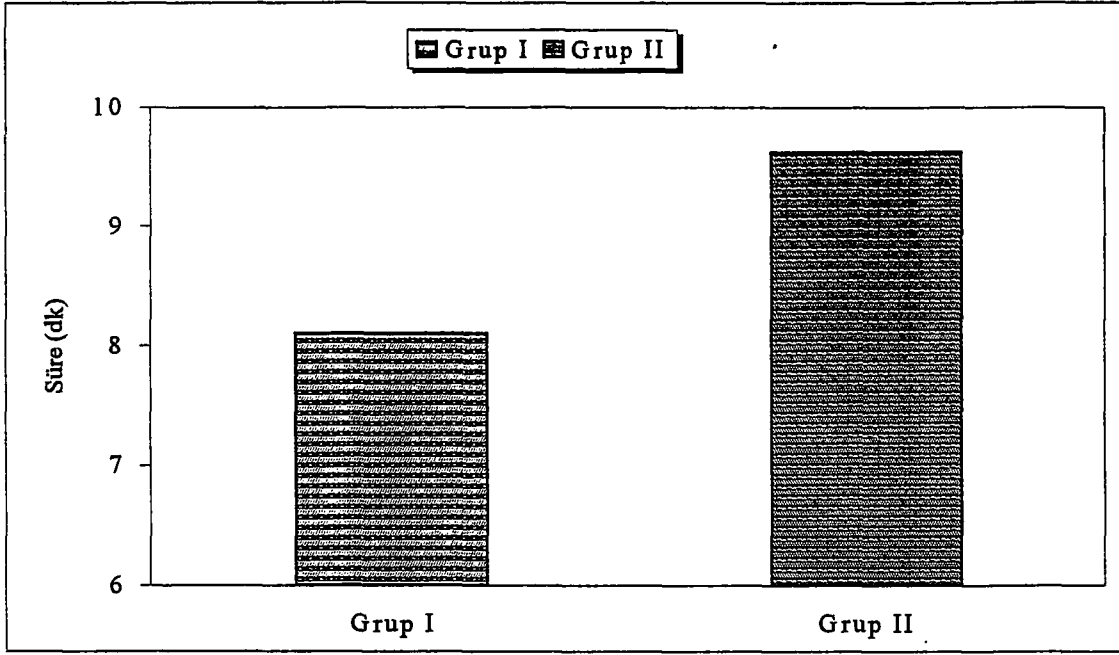
Gruplar arasında yaş, ağırlık ve ameliyat süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) İndüksiyon (Grafik 1), ekstübasyon (Grafik 2) ve derlenme (Grafik 3) süreleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo VI).

Tablo VI. Grupların demografik özellikleri ile indüksiyon, ameliyat, ekstübasyon ve derlenme süreleri.

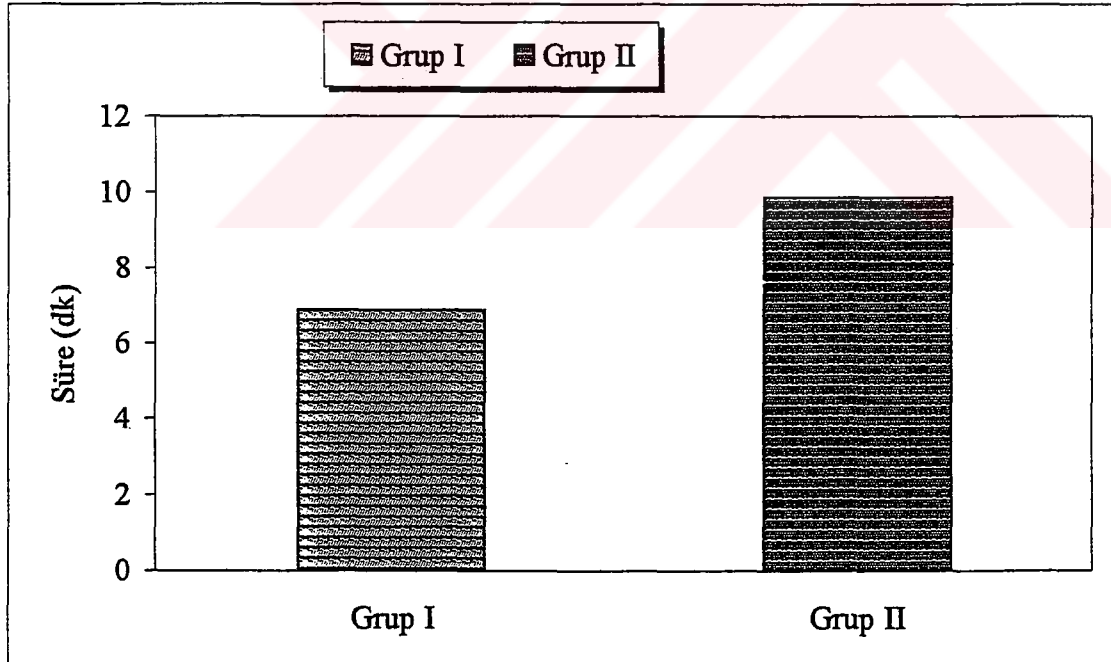
	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	t	p
Yaş (Yıl)	48.20±7.64	48.25±10.42	0.017	>0.05
Ağırlık (kg)	67.60±10.51	67.65±11.30	0.014	>0.05
İndüksiyon sür. (sn)	119.85±7.37	152.05±9.34	12.09	<0.05
Ameliyat Süresi (dk)	103.05±12.30	102.90±14.15	0.03	>0.05
Ekstübasyon sür. (dk)	8.10±0.52	9.62±0.83	6.86	<0.05
Derlenme sür. (dk)	6.87±1.09	9.86±1.01	8.8	<0.05



Grafik 1 . Gruplardaki indüksiyon süreleri.



Grafik 2. Graplarda gözlenen ekstübasyon süreleri.



Grafik 3. Graplarda Aldrete'in derlenme skoru >8 olma süreleri.

Olgularda uygulanan ameliyatlar Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. Olgularda uygulanan ameliyatlar.

Ameliyat	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Abdominal histerektomi	9	11
Vajinal histerektomi	7	6
Myomektomi	4	3

Her iki gruptaki olgularda, anestezi indüksiyonu sırasında kaydedilen komplikasyonlar Tablo VIII'de gösterildi. Komplikasyon görülmesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo VIII. Graplarda indüksiyon sırasında gözlenen komplikasyonlar.

	Grup I (n=20)		Grup II (n=20)	
	n	%	n	%
Öksürük	1	5	2	10
Soluk Tutma	-	-	-	-
Laringospazm	-	-	-	-
Bronkospazm	-	-	-	-
Bulantı Kusma	1	5	-	-
Sekresyon	-	-	1	5
Eksitasyon	-	-	-	-
Ajitasyon	-	-	-	-
Kasılma	1	5	-	-
Bradikardi	-	-	2	10

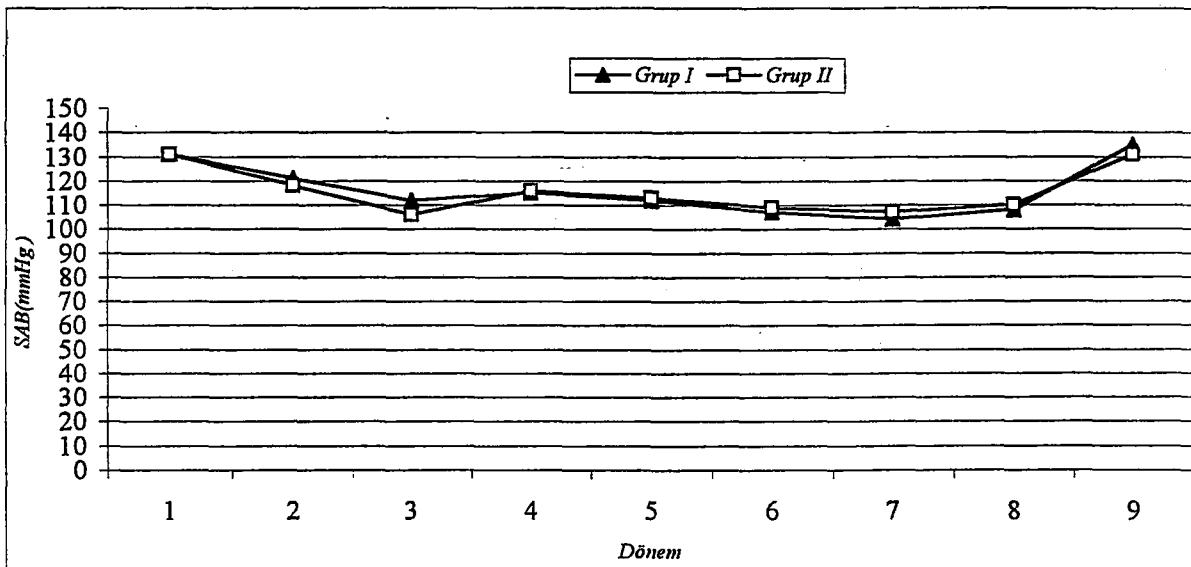
SAB değişimleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da bazal değere göre ekstübasyon sonrası hariç tüm değerlerde anlamlı derecede düşmeler gözlemlendi ($p<0.05$). Yine her iki grupta kaydedilen ekstübasyon sonrası SAB değerleri bazal değere yakındı ($p>0.05$) (Tablo IX, Grafik 4).

Tablo IX. Gruplarda kaydedilen SAB değerleri.

		Grup I(n=20) X±SD	Grup II(n=20) X±SD	t	P
1	Bazal değer	131.15±11.20	131.35±14.6	0.04	>0.05
2	İndüksiyon sonrası	121.10±11.44*	118.05±10.91*	0.86	>0.05
3	Entübasyon öncesi	112.30±12.9*	106.40±23.91*	0.97	>0.05
4	Entübasyon sonrası 1. dk	115.50±12.60*	116.3±8.19*	0.23	>0.05
5	Entübasyon sonrası 2. dk	112.45±10.83*	113.10±7.32*	0.22	>0.05
6	Entübasyon sonrası 3. dk.	107.9±7.66*	109.50±7.58*	0.64	>0.05
7	Cilt İnsizyonundan 1 dk önce	104.05±5.87*	107.95±7.40*	1.80	>0.05
8	Cilt İnsizyonundan 1 dk.sonra	108.00±5.77*	110.60±8.07*	1.10	>0.05
9	Ekstübasyon sonrası	135.65±9.00	131.10±11.42	1.30	>0.05
	F	23.2	11.8		
	p	<0.05	<0.05		

* $p<0.05$, bazal değere göre anlamlı düşme.



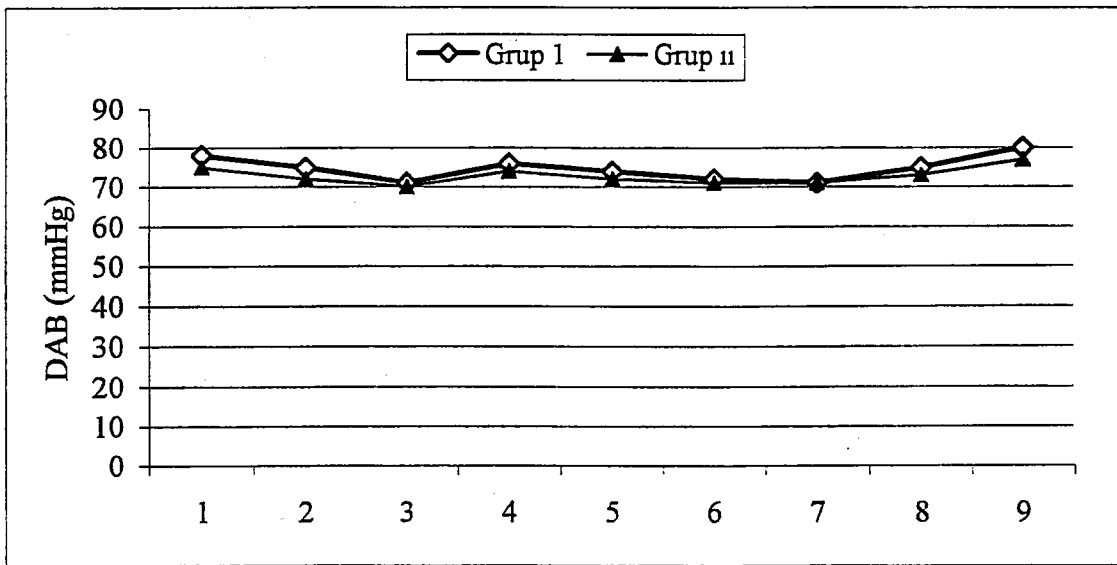
Grafik 4. Gruplarda kaydedilen SAB değişimi.

Kaydedilen DAB değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup I'de bazal değer ve ekstübasyon sonrası DAB değerleri diğer zamanlardaki DAB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Grup II'de DAB değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo X, Grafik 5).

Tablo X. Gruplarda kaydedilen DAB değerleri.

		Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	t	p
1	Bazal değer	78.15±10.08	74.095±7.18	1.15	>0.05
2	İndüksiyon sonrası	74.85±8.77*	72.00±7.29	1.11	>0.05
3	Entübasyon öncesi	71.45±8.79*	70.25±7.29	0.47	>0.05
4	Entübasyon sonrası 1.dk	76.20±8.97*	73.85±7.31	0.90	>0.05
5	Entübasyon sonrası 2.dk	74.00±8.94*	72.40±7.26	0.62	>0.05
6	Entübasyon sonrası 3.dk.	72.30±8.62*	71.60±6.59	0.28	>0.05
7	Cilt insizyonundan 1 dk önce	71.50±8.60*	71.25±6.88	0.10	>0.05
8	Cilt insizyonundan 1 dk. sonra	74.80±8.47*	72.90±6.46	0.79	>0.05
9	Ekstübasyon sonrası	80.25±9.34	76.80±6.84	1.33	>0.05
	F	2.23	1.66		-
	p	<0.05	>0.05		

* $p<0.05$, bazal değere göre anlamlı düşme.



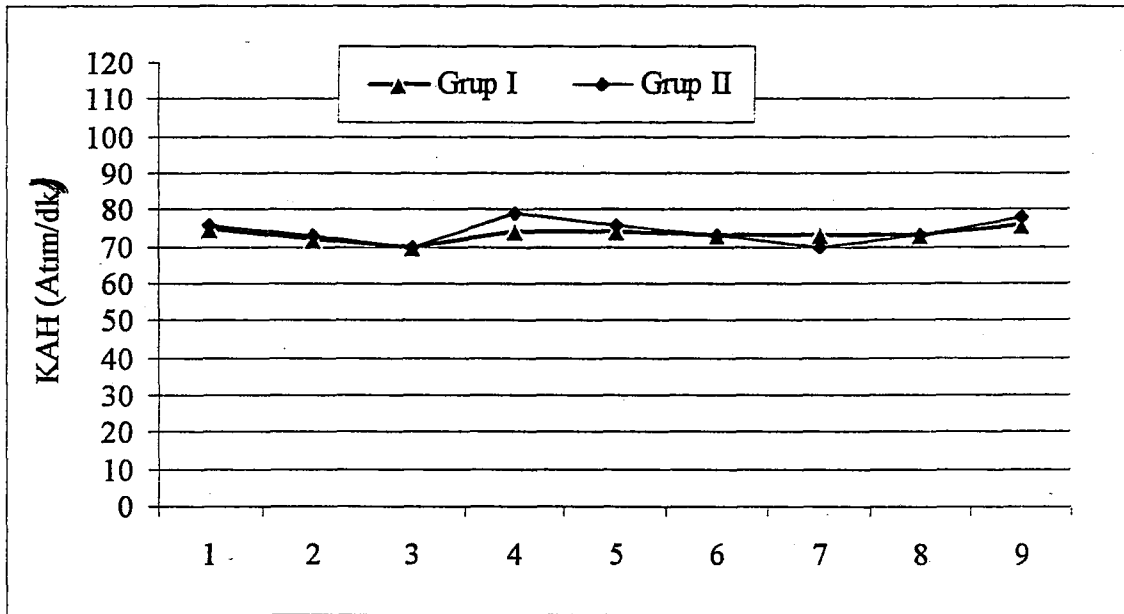
Grafik 5. Gruplarda kaydedilen DAB değişimi.

Kaydedilen KAH değerleri bakımından gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada Grup I'de istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Grup II'de entübasyon öncesi değer, entübasyon sonrası 1. dk ve ekstübasyon sonrası değerlerden anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$) (Tablo XI, Grafik 6).

Tablo XI. Gruplarda kaydedilen KAH değerleri.

		Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	t	p
1	Bazal değer	75.2±6.87	76.95±7.91	0.74	>0.05
2	İndüksiyon sonrası	72.40±6.36	73.95±7.80	0.68	>0.05
3	Entübasyon öncesi	70.90±6.49	70.50±8.53*	0.16	>0.05
4	Entübasyon sonrası 1.dk	74.10±6.49	79.50±9.61	2.08	>0.05
5	Entübasyon sonrası 2.dk	74.45±6.38	76.95±9.11	1.00	>0.05
6	Entübasyon sonrası 3.dk.	73.9±6.06	73.65±8.86	0.10	>0.05
7	Cilt insizyonundan 1dk önce	73.25±5.91	70.90±7.18	1.12	>0.05
8	Cilt insizyonundan 1dk. sonra	73.50±6.33	73.75±7.59	0.11	>0.05
9	Ekstübasyon sonrası	76.75±5.79	78.70±7.67	0.90	>0.05
	F	1.37	3.22		-
	p	>0.05	<0.05		

* $p<0.05$, entübasyon sonrası 1. dk ve ekstübasyon sonrasına göre anlamlı düşme.

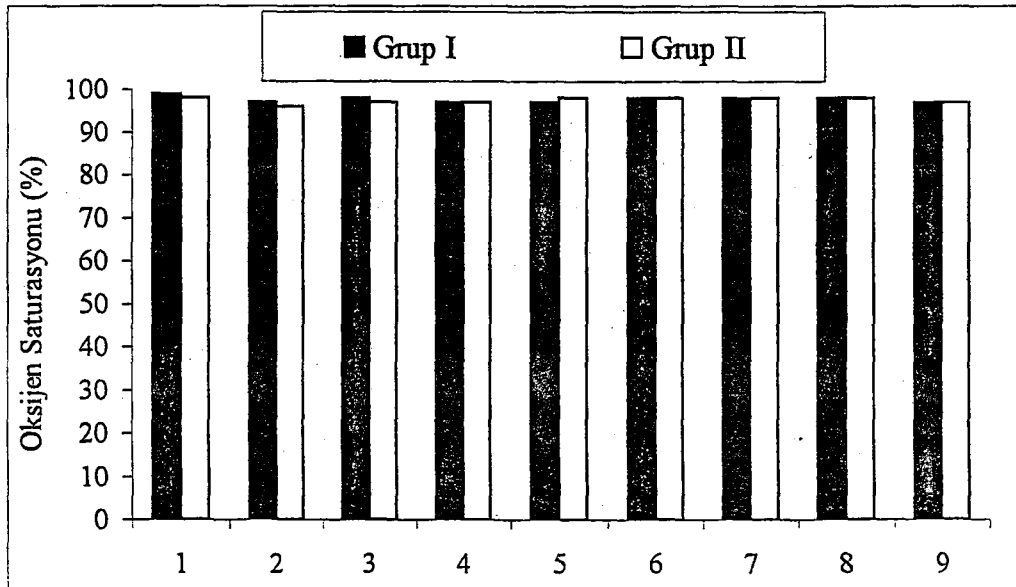


Grafik 6. Gruplarda kaydedilen KAH değişimi.

SpO₂ bakımından gruplar arası ve grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo XII, Grafik 7).

Tablo XII. Olgulardaki SpO₂ değerleri.

		Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	t	p
1	Bazal değer	98.55±0.51	98.50±0.51	0.309	>0.05
2	İndüksiyon sonrası	97.35±2.36	96.30±3.75	1.050	>0.05
3	Entübasyon öncesi	97.70±0.65	97.40±0.88	1.21	>0.05
4	Entübasyon sonrası 1.dk	97.25±0.71	97.40±0.59	0.71	>0.05
5	Entübasyon sonrası 2.dk	97.45±0.51	97.55±0.51	0.62	>0.05
6	Entübasyon sonrası 3.dk	97.55±0.51	97.60±0.50	0.31	>0.05
7	Cilt insizyonundan 1dk önce	97.55±0.51	97.60±0.50	0.31	>0.05
8	Cilt insizyonundan 1dk. sonra	97.60±0.50	97.60±0.51	0.001	>0.05
9	Ekstübasyon sonrası	97.40±0.68	97.50±0.68	0.46	>0.05
	F	3.15	3.29		-
	p	>0.05	>0.05		



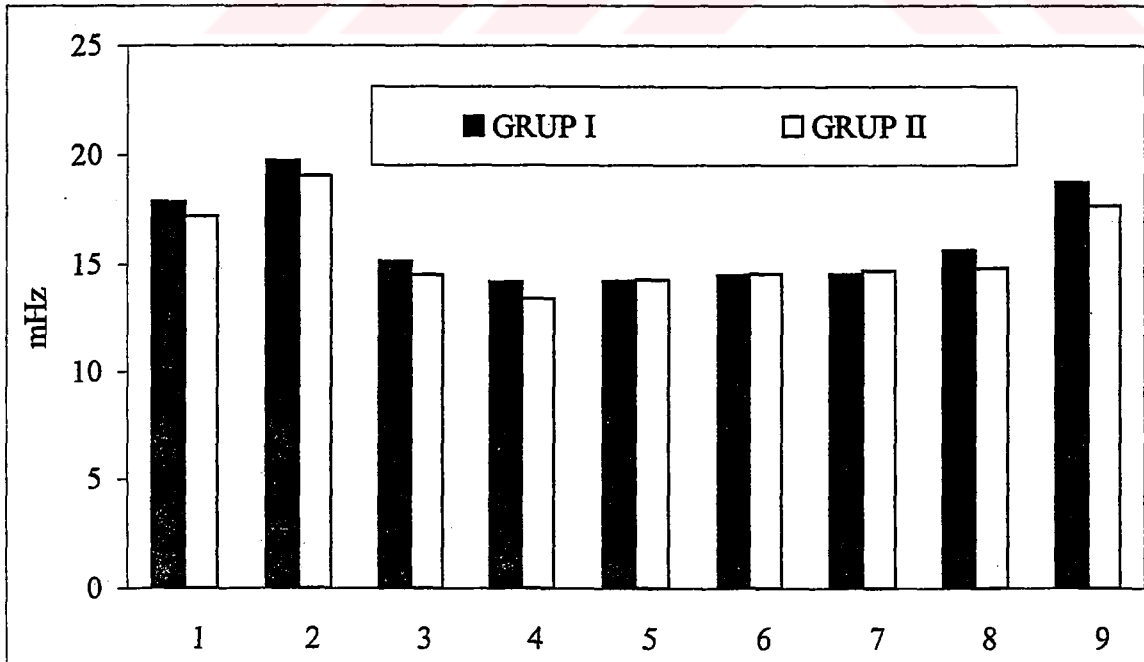
Grafik 7. Gruplarda kaydedilen SpO₂ değişimi.

Her iki grupta da indüksiyon sonrası SEF değerleri, bazal değerlere göre anlamlı derecede yükseldi ($p<0.05$). Gruplararası karşılaştırmada, ekstübasyon anında grup I'deki SEF değerleri grup II'deki SEF değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Tablo XIII, Grafik 8).

Tablo XIII. Gruplarda kaydedilen SEF değerleri.

	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	t	p
1 Bazal değer	17.89±1.75	17.19±1.12	1.49	>0.05
2 İndüksiyon sonrası	19.72±1.50	19.04±1.50	1.38	>0.05
3 Entübasyon öncesi	15.15±1.23*	14.50±1.46*	1.50	>0.05
4 Entübasyon sonrası 1.dk	14.19±1.76*	13.40±2.01*	1.31	>0.05
5 Entübasyon sonrası 2.dk	14.21±1.80*	14.28±1.87*	0.12	>0.05
6 Entübasyon sonrası 3.dk.	14.49±1.48*	14.55±1.51*	0.12	>0.05
7 Cilt insizyonundan 1dk önce	14.52±1.48*	14.61±1.21*	0.21	>0.05
8 Cilt insizyonundan 1dk. sonra	15.60±1.93*	14.78±1.60*	1.046	>0.05
9 Ekstübasyon sonrası	18.73±1.74	17.68±1.08	2.29	<0.05
F	32.77	31.48		-
p	<0.05	<0.05		

* $p<0.05$, bazal değer ve indüksiyon sonrasına göre anlamlı düşme.



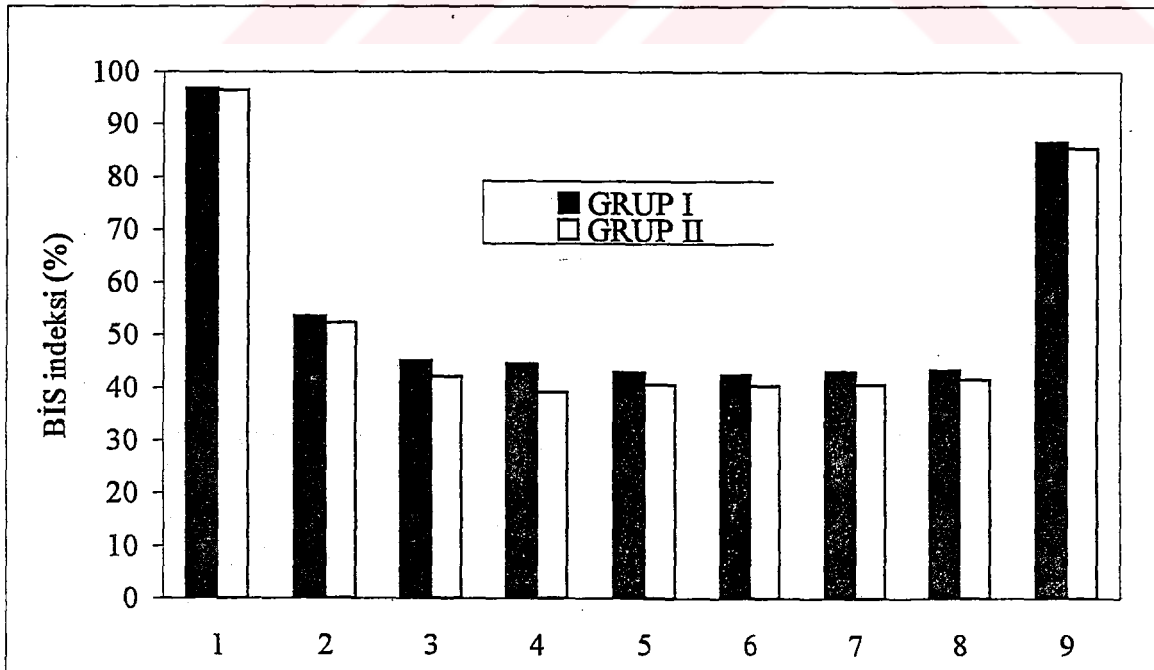
Grafik 8. Gruplardaki SEF değişimi.

Entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 1. dk'larda Grup II'de ölçülen BİS indeksi, Grup I'e göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$). Her iki grupta da bazal ve ekstübasyon sonrası BİS indeksi diğer değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo XIV, Grafik 9).

Tablo XIV. Gruplardaki BİS indeksi değerleri.

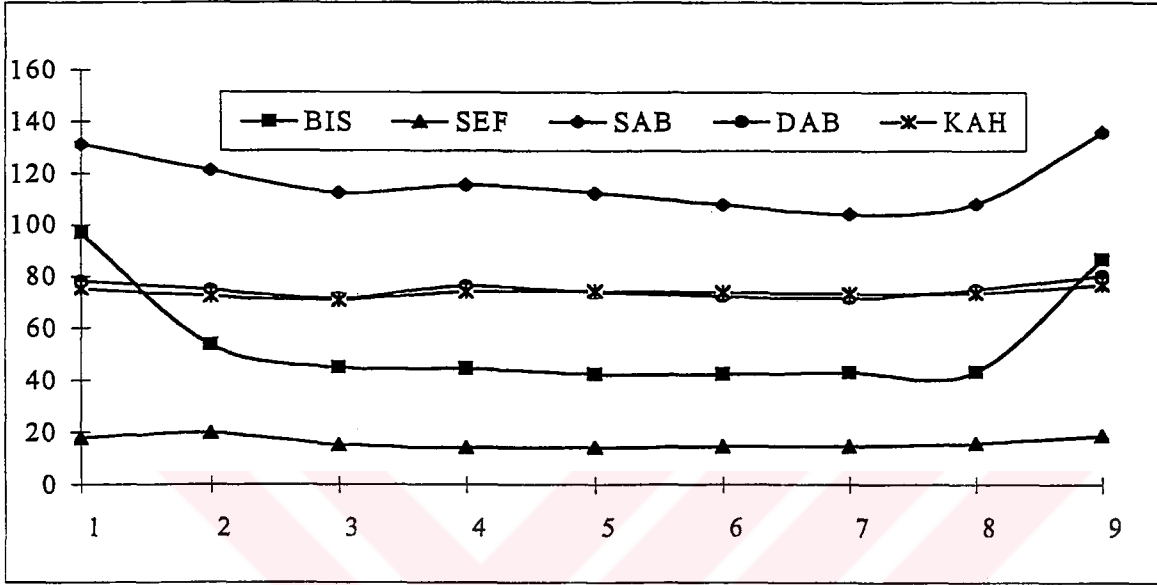
	Grup I (n=20) X±SD	Grup II (n=20) X±SD	t	p
1 Bazal değer	96.75±1.33	96.40±1.14	0.89	>0.05
2 İndüksiyon sonrası	53.6±5.52*	52.4±7.55*	0.49	>0.05
3 Entübasyon öncesi	45.10±5.05*	42.10±4.24*	2.03	<0.05
4 Entübasyon sonrası 1.dk	44.50±5.39*	39.15±5.63*	3.06	<0.05
5 Entübasyon sonrası 2.dk	42.90±5.72*	40.60±6.29*	1.021	>0.05
6 Entübasyon sonrası 3.dk.	42.45±5.83*	40.40±6.38*	1.04	>0.05
7 Cilt insizyonundan 1dk önce	43.00±5.79*	40.60±4.98*	1.40	>0.05
8 Cilt insizyonundan 1dk. sonra	43.25±5.68*	41.40±5.51*	1.04	>0.05
9 Ekstübasyon sonrası	86.55±4.52*	85.45±4.33*	0.78	>0.05
F	285.2	327.5		-
p	<0.05	<0.05		

* $p < 0.05$, bazal değere göre anlamlı düşme.

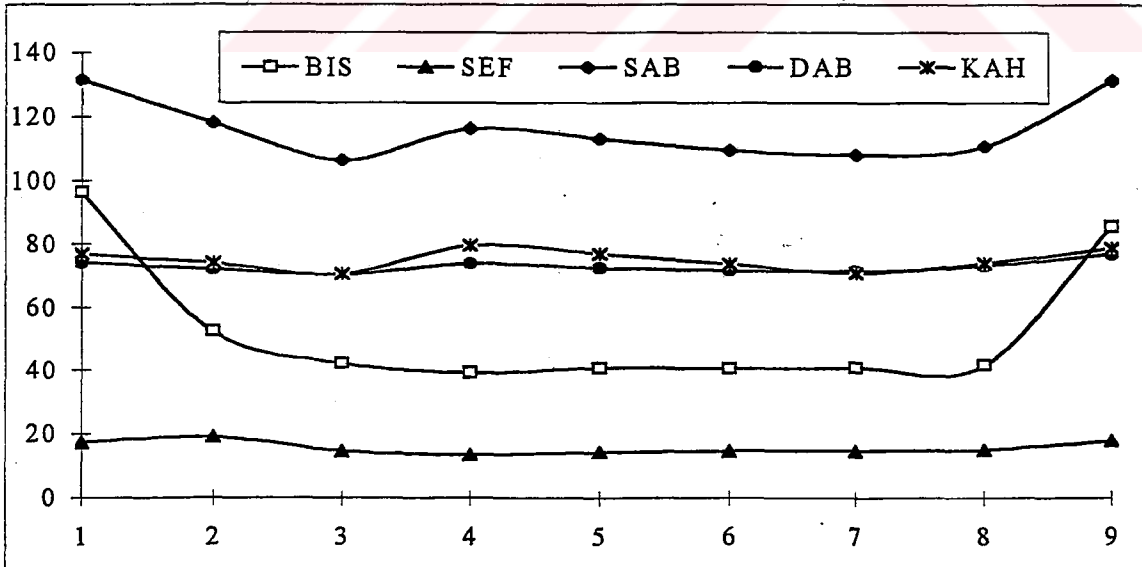


Grafik 9. Gruplardaki BİS indeksi değişimleri.

Hem Grup I'de hem de Grup II'de kaydedilen SEF ve BIS indeksi değerleri ile kardiyovasküler parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0.05$) (Grafik 10, 11)



Grafik 10. Grup I olgularda anestezi derinlik indeksleriyle kardiyovasküler cevaplar arasındaki ilişki.



Grafik 11. Grup II olgularda anestezi derinlik indeksleriyle kardiyovasküler cevaplılık arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

Modern uygulamada, yetişkinlerdeki anestezi, genellikle iv ajanlarla, hızlı ve güvenli bir şekilde indüklenir. Bununla birlikte iv indüksiyonun ideal olmadığı ya da istenmediği durumlar da vardır (48).

İnhalasyon yoluyla indüksiyon, çocuklarda sık olarak kullanılmaktadır. Anestezi indüksiyonunun uzaması, hem çocuk hem de erişkin hastaları korkutabilir (4). Bu yüzden inhalasyon yolu ile indüksiyondan genellikle hem hastalar, hem de anestezi uzmanları kaçınırlar. Ancak son yıllarda gerek farklı inhalasyon indüksiyon yöntemlerinin uygulanması, gerekse kan:gaz çözünürlük oranları düşük, yani hızlı indüksiyon, kolay anestezi derinliği kontrolü, kolay ayılma sağlayan, yan etkileri az inhalasyon anestezi ajanlarının keşfi genel anestezi uygulamasında çocukta olduğu kadar erişkinde de inhalasyon indüksiyonu yönteminin kullanımını yeniden popüler hale getirmiştir. (3,4,7,10,48,49). Biz de çalışmamızda erişkinlerde konvansiyonel inhalasyon indüksiyon yöntemini kullandık.

Anestezi indüksiyon süresi olarak geçen süre, Grup I için 119.85 ± 7.37 sn; Grup II için 152.05 ± 9.34 sn idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Smith ve ark. (16)'ları yaptıkları bir çalışmada sevofluranla indüksiyon süresini 109 sn olarak bulmuşlar, bu

sürenin kısa oluşunun sebebi olarak kullanılan inhalasyon indüksiyon ajanının indüksiyon tamamlanana kadar %5'lik konsantrasyondan verilmesini göstermişlerdir. Yurino ve ark. (50)'nin yaptığı bir çalışmada erişkin hastalarda vital kapasite soluması yöntemi ile sevofluran uygulandığında anestezi indüksiyon süresi 81 ± 22 sn iken, halotan uygulandığında bu süre 153 ± 46 sn olarak bulunmuştur. Ruffle ve ark. (48)'nin yaptığı başka bir çalışmada geleneksel inhalasyonla indüksiyon yöntemi uygulanan hastalarda indüksiyon süresi 165.9 ± 31.6 sn olup, diğer yöntemlerden bu süre uzun bulunmuştur. Oğuz ve ark. (51)'nin yaptığı çalışmada konvansiyonel metodla yapılan sevofluran indüksiyonunda süre 107 sn olarak belirlenmiştir. Burada N_2O 'nun O_2 ile 2:1 oranında kullanılması bizim bulduğumuz sürelerle göre bu süreyi kısaltmıştır.

Biz bu çalışmada ekstübasyon ve Aldrete'in derlenme skoru > 8 olma süresini sevofluran grubunda, halotan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulduk. Stern ve ark. (52)'nin ratlarda yaptıkları bir çalışmada serebral sevofluran konsantrasyonunun halotana göre iki kez daha hızlı azaldığı gösterilmiştir. Epstein ve ark. (53)'nin yaptığı bir çalışmada, sevofluran verilen hastalar, halotan verilen hastalarla kıyaslandığında daha hızlı uyandıkları gözlenmiştir (9.9 ± 2.9 dk – 12.5 ± 4.7 dk). Yasuda ve ark. (29), sevofluranı diğer volatillerle farmakokinetik etki açısından kıyasladıkları çalışmalarında, sevofluranın halotana göre daha hızlı alındığı ve daha hızlı elimine edildiği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar da ekstübasyon sürelerinin ve derlenme sürelerinin neden sevofluranda daha kısa, halotanda daha uzun olduğunu gösterir.

Bütün inhalasyon ajanları, solunum yolu için irritasyon riski taşır, indüksiyon süresi uzadıkça bu risk artar. Öksürük, solunum yolu irritasyonunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Doi ve Ikeda (9), solunum yolu için en iritan ajanın izofluran olduğunu, bunu halotanın izlediğini, en az da sevofluran olduğunu

göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda sevofluran grubunda %5; halotan grubunda %10 oranında öksürük gördük. Soluk tutma, laringospazm, bronkospazm her iki grupta da görmedik. Çalışmamızda halotan grubunda %5 hastada sekresyon artışı gözlenirken, sevofluran grubunda hiçbir olguda sekresyon artışı görülmedi. Yurino ve ark (54), vital kapasite ile hızlı inhalasyon indüksiyon tekniği kullanarak yapılan %3'lük sevofluran indüksiyonunda, %12 hastada (3/25) hareketlenme görmüş, hiçbir hastada öksürük, laringospazm, nefesini tutma, sekresyon artışı görülmemiştir. Oğuz ve ark (51) indüksiyon zamanının uzunluğunun, hastalarda paniğe ve ekstremitte hareketlerine sebep olduğunu bildirmişlerdir. Biz sadece halotan grubunda %5 oranında böyle bir komplikasyona rastladık. Ekstremitte hareketi, el bilek ekleminin katıldığı orta derecede ekstremitte hareketi şeklindeydi. Yurino ve Kimura'nın yaptığı (55) başka bir çalışmada %5 sevofluran+N₂O ile, vital kapasiteyle solutma tekniği uygulanmış ve 19 gönüllüden birinde öksürük görülmüş, kıpırdanma, sekresyon artışı ve laringospazm hiç karşılaşılmamıştır. Imamura ve ark (56) sevofluran kullanılan hastalarda hipoksik ve hiperkarbik şartlarda adrenalın deşarjı ile indüklenen aritmi riskinin halotandan daha az olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda halotan grubunda %10 oranında aritmi görürken, sevofluran grubunda hiçbir olguda aritmi gözlemedik.

Tanaka ve ark'nın (57) yaptığı bir çalışmada sevofluran ve halotan, izofluran ve enfluranın da dahil olduğu dördümlü grupta maske ile indüksiyonda kardiyovasküler parametreler yönünden en uygun ajanlar olarak rapor edildi. Aynı çalışmada sevofluran ve halotan verilen hastalarda arter basıncı, KAH ve plazma norepinefrin düzeyinde anlamlı bir artışın olmadığı da gösterilmiştir.

Çalışmamızda da, gruplardaki ortalama KAH değerleri bakımından anestezi indüksiyonu öncesinden itibaren ekstübasyona kadar geçen süre boyunca gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Oğuz ve ark (51)'nin sevofluran indüksiyonu ile yaptıkları çalışmalarında indüksiyonda hemodinamik değişikliklerin güvenli sınırlarda kaldığı bildirilmektedir. Ebert (33)'in bildirdiğine göre Manohar ve ark.'nın yaptığı hayvan deneyinde, sevofluran %1-1.5 konsantrasyonlarda ve %50 N₂O'li ve N₂O'siz olarak verildiğinde, KAH tüm anestezi süresince stabil seyretmiştir. Ebert ve ark (33)'nın yaptığı çalışmada yaşları 19-30 arası değişen hastalara %1-3 konsantrasyonlarda sevofluran uygulanmış ve KAH çok az değişmiş ve büyük çoğunlukla da stabil bulunmuştur. Ebert ve ark. (58) yaşları 20-29 arasında değişen 12 sağlıklı gönüllüde sevofluranın sempatik sinir sistemini aktive etmediğini göstermiştir. Bu sonuçlar sevofluran uygulanan hastalardaki KAH'nın daha stabil seyretmesini açıklamaktadır.

Loper ve ark. (59) yaptıkları çalışmada, ASA I-II 20 grubu adult hastada tek soluk yöntemiyle inhalasyon indüksiyonunu gerçekleştirdiklerinde halotanla inhalasyon indüksiyonu yapılan hastalarda KAH ve ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır. Wilton ve Thomas (60), % 66 N₂O, % 33 O₂ karışımı içinde %4 halotan ile, premedikasyon yapılmamış 100 hastada tek nefes indüksiyonu yöntemi uygulamışlar, istatistiksel olarak anlamlı, ama klinik olarak anlamlılığı olmayan kan basıncı düşüklüğünü rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada 5. dk.'dan sonra relatif olarak KAH değerlerinde bradikardi gözlenmiş ama bu durumun klinik problemlere yol açacak düzeyde olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da halotan grubunda, entübasyon öncesi ortalama KAH değeri, bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

Yurino ve ark. (61) yaptıkları bir çalışmada, 64 erişkin hastaya sevofluranla iki farklı inhalasyon indüksiyon tekniği kullanarak anestezi indüksiyonu sağlamışlar.

Spontan solunum kullanılarak yapılan inhalasyon indüksiyonunda anesteziye başlamadan önceki SAB değerleriyle 1. ve 5. dakikalardaki SAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş. Hall ve ark.'nın (62) yaptıkları bir çalışmada %3'lük ve %8'lik konsantrasyonlarda sevofluranla inhalasyon indüksiyonu yapılmış, bilinç kaybından sonra ortalama arteriyel basınç her iki grupta da başlangıç değerine göre düşük bulunmuş, fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tanaka ve ark. (57) ASA I-II grubu, yaşları 20-40 arasında olan 50 hastada, 0.7 MAC ve 2.7 MAC arasında anestezi konsantrasyonu ile maske indüksiyonu uyguladıklarında sevofluran ve halotanın diğer volatillere göre SAB ve DAB değerlerinde minimal değişikliğe yol açtığını bildirmişlerdir. Ruffle ve ark.'nın (4) yaptığı bir çalışmada, halotanla hızlı indüksiyon yapılan hastalarda, SAB'daki en fazla düşme 12 mmHg, DAB'daki düşme ise daha az olarak bildirildi. Bizim çalışmamızda da halotan grubunda SAB'daki düşme, DAB'daki düşmeye göre daha fazla olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamsızdı.

Anestezi derinliğini tanımlamak zordur, çünkü anestezi derinliği, artan anestezi konsantrasyonu, cerrahi stimülasyonun indükleyebildiği yoğun uyarılma ile dengeli olarak amnezi ve kognitif kabiliyetin kaybı gibi yan fenomenlerle birlikte. Anestezi derinliği en kullanışlı şekilde değişmezlik olarak tanımlanmıştır. Maalesef objektif monitörizasyon olmaksızın anestezi derinliği boyutsuz bir kavramdır ve subjektif tanımlayıcılar olan “çok yüzeysel”, “çok derin” veya “yeterli” gibi tanımlayıcılar, hasta değişmezliği olduğunda kabaca hastayı değerlendirmekte kullanılmaz. İdeal anestezi derinliği monitörü, birçok kriteri taşımalıdır. Bilinçli uyanıklıktan önce yüzeysel anestezi esnasındaki evre gösterilmeli, anestezi ajanının değişen konsantrasyonları yakından yansıtılabilmeli, farklı modalitedeki uyarımlara hassas olmalı, sonuçların eş zamanlı

sunumu ile yüksek zamansal çözümü olmalı, maliyeti uygun, kullanımı kolay olmalıdır. Biz de bu kriterleri BIS indeksi dediğimiz parametreyi ve %95 SEF dediğimiz, EEG'deki total gücün %95'ini içeren güç spektrumunun altında olduğu frekans değerini gösteren parametreyi inceleyerek tartışacağız.

Anestezi derinliği, SSS üzerinde volatil anesteziğin depresan etkisini baz alan eski bir terimdir. Anesteziğin dozu arttıkça, progressif olarak bilinç kaybı olur ve zararlı stimulusa karşı somatik ve otonomik cevapta supresyon olur. Anesteziğin SSS'ni deprese edici etkilerinin monitörize edilmeye çalışılması mantıklı görülmektedir. Bu yüzden EEG'nin üzerinde çok çalışıldı ve birçok sinyal kaydeden teknikler yorumu kolaylaştırmak için geliştirildi (63).

Driessen ve ark. (64), yaptıkları çalışmada BIS'in endotrakeal entübasyon ve sternotomi ile ilişkili hemodinamik cevabı önceden bildirmediğini belirtmişlerdir. Rampil ve ark.'nın (65,66) yaptıkları çalışmalarda, EEG türevleriyle somatik ve otonomik cevap arasındaki korelasyon yokluğunun sürpriz olmadığı belirtilerek bunun sebebinin anesteziğin aksiyon bölgesinin spinal kord olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular direkt olarak insanlarda bu şekilde tahmin edilememesine karşın, periferik zararlı stimuluslara cevapsızlık, kortikal yapılardan bağımsız görünmektedir. Mantıken de, primer son nokta subkortikal seviyede belirlendiğinde, kortikal EEG'nin monitörize edilmesi yol gösterici değildir (67).

Ne yazık ki birçok anesteziğin ilaç için frekans ve güç spektrumundaki değişiklikler doz ile basitçe ilişkilendirilememektedir. Örneğin; benzodiazepin ve propofolün düşük dozları genellikle yüksek frekanslı aktivasyona yol açmakta ve bu da güç spektrum frekans ölçümlerinde yani SEF ve median edge frequency (MEF) ölçümlerinde net bir artma ile sonuçlanmaktadır. Öte yandan tiopental veya izofluranın

yüksek dozları patlayıcı supresyonlara yol açmakta ve güç spektrumunda net azalmalar oluşturmaktadır. Bu demektir ki güç spektrumundan gelen ölçümler büyük oranda hasta çok yüzeysel veya derin olduğunda her anlama gelebilmektedir (1). Bizim çalışmamızda da induksiyon sonrası SEF değerleri her iki grupta da uyumadan önceki değerlerden yüksekti. BIS indeksi ölçümlerinde induksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 1. dk. BIS indeks değerleri grup II hastalarda grup I hastalara göre anlamlı derecede düşüktü. Bu durumun induksiyon sağlandıktan sonra volatil anestezinin redistribüsyonu sırasında halotanın beyin-kan dağılım katsayısı daha yüksek olduğu için (68) beyindeki konsantrasyonunun sevoflurandan daha geç azalmasına bağlı olduğunu düşündük.

Antognini ve ark. (69) izofluranın, anestezinin komponentlerinden olan zararlı stimülasyona karşı oluşan hareket cevabının blokajını spinal kord üzerine etki ederek gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu durum, izofluranın beyindeki etkisi ile meydana gelen bilinçsizlik ortaya çıktığında oluşmaktadır. Anatomik bölgelerdeki bu farklılık izofluranın bu iki etkisi için farklı fizyolojik mekanizmalar bulunduğunu düşündürmektedir. Anestezinin farklı komponentleri için farklı mekanizmaların olduğu tartışması, dikkatleri bu probleme çekmiştir. Yine bu tartışmaya yardımcı bir araştırmayı Quinlan ve ark. (70) yapmıştır. Genetik olarak üretilmiş farelerde yaptıkları çalışmada gama-aminobütirik asit reseptörünün beta subünit kaybı, enfluran ve halotanın potenslerinde belirgin değişikliğe yol açmış, zararlı uyaranlara karşı oluşan motor cevabın önlenmesinde enfluran ve halotanın potenslerinde meydana gelen bu değişiklik, hipnotik etkilerini değiştirmemiştir. Bu ipuçları, genel anestezinin farklı komponentleri arasında farklı moleküler mekanizmaların rol oynadığını düşündürür.

Glass ve ark (71), BIS'in hipnotik ilaç etkilerinin ölçülmesindeki etkisini desteklemek amacıyla bir seri gönüllü çalışması yapmıştır. Sağlıklı deneklere, artan dozlarda propofol, midazolam, izofluran veya midazolam-alfentanil, propofol-alfentanil veya propofol-nitrozoksit kombinasyonları verilmiş, anestezi ajanlar basamaklı olarak artırılmış ve azaltılmıştır. BIS indeksi devamlı olarak kaydedilmiş ve her basamakta ilaç konsantrasyonları saptanmıştır. Aynı zamanda sedasyon, hipnoz ve hatırlamanın klinik ölçümleri yapılmıştır. BIS'in hipnotik durumun çok iyi bir belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır.

Iselin ve ark.'nın (72) yaptığı bir çalışmada propofole alfentanil veya N₂O eklenmesinin BIS değerlerinde istatistiksel bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir.

Flaishan ve ark. (73), propofol ve tiopental ile sağlanan anestezi indüksiyonunun ardından bilincin geri dönüşünde BIS monitörizasyonunun faydalarını araştırdıkları çalışmada, BIS değerleri 60'ın üzerine çıktığında bilinç geri dönmüş, kan basıncı ve kalp hızındaki değişiklikler bunu göstermekte yetersiz kalmıştır. Bu çalışma 60'ın altındaki BIS değerlerinin hastanın uykuda olduğu ve bir şey hatırlamayacağını çok iyi bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da BIS indeksi ve SEF değerlerinin intraoperatif değerlendirmesinde KAH ve kan basıncı değişimleri ile korelasyon testinde istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı. Biz de anestezinin son döneminde anestezi konsantrasyonunu ayarlayarak BIS indeksini 55-60 arası düzeyde tuttuk.

Schwander ve ark.'nın (74) yaptığı bir çalışmada SEF, uyanık duruma kıyasla, izofluran veya propofol ile sağlanan genel anestezi esnasında azalmış intraoperatif spontan hareketlenmeler esnasında ve izofluran veya propofol anestezisinin etkisinin kalktığı dönemlerde, uyanıklık anı değerlerine yakın şekilde artmıştır.

Drummond ve ark. (75), izofluran ile sağlanan genel anestezi esnasında ve derlenme döneminde kaydedilen EEG üzerinde çalıştılar. Çoğu hasta, anesteziye kıyasla, uyanmadan hemen önce, SEF ve MEF’de artış süresince uyanmanın önceden sezilmesinde, SEF ve MEF’in sensitivite ve spesifitesi düşüktü. Onlar EEG’nin hiçbir tanımlayıcısının anestezi boyunca uyanmanın, kan basıncında artma ve KAH’da artmanın tam güvenilir bir belirleyicisi olarak hizmet edemeyeceği sonucuna vardılar. Biz de kendi vakalarımızda indüksiyon sonrası ölçümlerimizde SEF’de yükselme gördük. SEF değerleri, intraoperatif hemodinamik değişikliklerle bir ilişki göstermiyordu.

Dwyer ve ark. (76), volatil anestezi olarak izofluran kullandıklarında, EEG aktivitesi ve SEF’in izofluran anestezi süresince doza bağlı olarak azaldığını buldular. İnsizyona cevap olarak, ekstremitte hareketi gözlenen hastaların SEF değeri 19.8 olup, hareket etmeyen hastalardaki 19.3 değerinden farklı olmadığını, genel anestezi süresince görülen bilgi hafızasının, türetilmiş herhangi bir EEG değişkeni ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

SEF toplam EEG gücünün %95’nin altında bulunduğu frekanstır. Birçok genel anestezi ya da opioid analjeziğin artan serum veya endtidal yoğunluklarında SEF değeri azalır. SEF’in anestezi derinliğini ölçmek ve genel anestezi çıkış sırasındaki uyarılmayı göstermek için kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Yine de, rutin klinik uygulamada anestezinin derinliğini izlemek için SEF kullanılmamıştır. Çoklu ilaçların verildiği ve klinik uç noktaların açıkça tanımlanamadığı tipik klinik ortamda anestezi derinliğinin belirlenmesi ve EEG değişkenleriyle uyarılmanın tahmin edilmesindeki başarı sınırlıdır (74).

Thomsen ve ark. (77), yaptıkları çalışmalarda, önceki çalışmalardan elde edilen kayıtlı verileri kullanarak, anestezi ajanlarından izofluran ve halotanla anestezi derinliğini karşılaştırmak için SEF, MEF gibi teknikleri karşılaştırmışlar ve sonuçta tek bir EEG özelliği kullanılan metodların yetersizliğini ortaya koymuşlardır. Yani anestezi derinlik monitörleri, tam anlamıyla yetersiz anesteziyi öngörme yeteneğine sahip değildir.

Sawtelle ve ark. (78) yaptıkları bir çalışmada hipnoz düzeyi yüzeyleşen bir hastada SEF %95 değerleri BIS ile kıyaslanmış, hastaların yüzeysel hipnotik durumu SEF %95'ten en az 15 dk önce BIS ile belirlenmiştir (6). Biz çalışmamızda böyle bir korelasyon bulamadık. Uyanma anındaki SEF değeri grup I'de grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Biz bunun, sevofluranın beyindeki etkisinin daha çabuk ortadan kalkmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. BIS değerleri bakımından gruplar arasında böyle bir farklılık yoktu.

Kaoh ve ark (79) yaptıkları bir çalışmada, sedatize edici dozlarda ve yüksek anestezi konsantrasyonlarında sevofluran uygulanan 69 cerrahi hastasında, BIS ve sevofluran end-tidal konsantrasyonlarının, hastaların klinik sedasyon skorları ile yakından ilgili olduğunu bildirmektedirler. End-tidal sevofluran konsantrasyonunun %0.2'den %0.4'e çıkarılması ile, BIS değerinin 95.3'den 45.5'e düştüğünü rapor etmektedirler. Sevofluran konsantrasyonları %1.4'den fazla olunca, BIS'teki azalma sınırlıydı. Bu araştırmacılar, BIS'in SEF, sevofluran end-tidal konsantrasyonu ve belirli uyarana klinik cevap arasındaki ilişkiyi gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Hastalarda, düşük sevofluran konsantrasyonunda SEF parametresinde bariz bir aktivasyon görüldüğü, halbuki BIS'te bunun görülmediği bulunmuştur. Biz de her iki grupta

indüksiyon sonrası SEF değerlerini, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk fakat bu yükseklik BİS ile korele değildi.

Galla ve ark. (2) 43 hastada işlenmemiş EEG sinyallerini inceledi ve anestezinin klinik bulguları ile EEG paternlerinin ilişkili olduğunu buldu. Özellikle anesteziden uyanma ve anestezi indüksiyonu esnasında, klinik işaretler ve EEG paternleri arasında çelişki görülmekteydi. İndüksiyonda klinik belirtiler, beklenenden daha yüzeysel anesteziyi belirten EEG paternleri gösterirken, uyanmada klinik belirtiler beklenenden daha derin anesteziyi göstermekteydi. Berezowskyj ve ark. (2), N₂O, opioid ve halotan anestezisi verilen hastalarda güç spektral analizi kullanarak benzer sonuçlara ulaştı. Anestezi derinliğinin klinik değerlendirmesi SEF ile iyi korele değildi. Dwyer ve ark. (76), %0.6 ve %1.4 konsantrasyonlarında izofluran anestezisi verilen cerrahi hastalarında, cilt insizyonu ile EEG güç spektrumunu incelediler. Gönüllülerin ikinci grubuna, hafıza testi ile birlikte %0.15-%0.45 konsantrasyonlarında izofluran verildi. Klinik ölçütlerle ilişkili, farklı zaman bağımlı, frekans EEG parametreleri incelendi. Yazarlar, izofluranın EEG aktivitesinde azalmaya sebep olduğunu buldular. Bununla birlikte cilt insizyonu ile hareket eden ve etmeyen denekler arasında EEG parametresinde farklılık yoktu.

Song ve ark.'nın (80) yaptığı bir çalışmada, 60 cerrahi hastaya, %65 N₂O-O₂ içinde desfluran veya sevofluran ve düşük doz fentanil verildi. Hastaların yarısı, klinik amaç ve tecrübeye göre titre edilen inhalasyon anestezisi ile standart bir uygulamaya alındı. İkinci gruptaki hastalara, BİS 60 oluncaya kadar, titre edilerek volatil anesteziik solutuldu. Standart uygulama yapılan grupta BİS değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. Bu çalışmada, BİS monitörü kullanılarak desfluran ve sevofluranın titrasyonu, ilaç kullanımını azalttı. Bu çalışmada, inhalasyon anestezisi esnasında hipnozun derinliğinin

BİS monitörizasyonu kullanılarak ölçülmesinin daha optimal bir anestezi derinliği sağladığı vurgulanmaktadır. Bu cihaz kullanılarak, sevofluran ve desfluranın titre edilmesi, hastalarda idame dozunu azalttı ve uyanma süresini kısalttı.

Stanski (2). anestezi derinliğinin belirlenebilmesi için spesifik cevapların ve stimulusların tanımlanmış olması gerektiğini bildirmiştir. Stanski'nin bildirdiğine göre anesteziye kullanılan ilaçlar hakkında ve bunların oluşturduğu anestezi derinliği için tek tek klinik ölçümler yapılabilse de, bu ilaçlar kombine kullanıldıklarında tek tek kullanıldıklarında görülen klinik ölçümler saptanamamaktadır. Bu nedenle, anestezi bir tek ilaç tarafından oluşturulsa bile birçok farmakolojik etkiler ve farklı komponentlerle gelişmektedir. Farmakolojik etkilerin farklılığı, toplamda farklı etkilerin potenslerini tek bir ölçümle tespit etmeyi imkansız hale getirir.

Farklı moleküler mekanizmalar ve farklı farmakolojik etkiler ve bu etkilerin potensleri şunu düşündürmektedir. Anestezi derinliğinin güvenilir bir indeksini bulma fikri farklı anestezi komponentleri için farklı indeksler bulma yönünde değişmektedir. Onun için bir monitör genel anestezinin komponentlerinden sadece birini ölçebilir. Biz de özellikle BİS indeksinin anestezinin hipnotik komponenti ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, anestezi indüksiyonu ve idamesinde halotan veya sevofluran verilen hastalarda anestezi düzeyini sayısal olarak değerlendiren ölçütler olarak BİS indeksi ve SEF'in kullanımı ile anestezi derinliğini kontrol etmeyi ve hemodinamik verilerle korelasyonunu araştırdık. Çalışmamızda;

- Erişkinlerde volatil anesteziklerle anestezi indüksiyonu sağlanmasında halotan ve sevofluranın güvenle kullanılabilir ajanlar olduğu,
- Anestezi indüksiyonunun sevofluran grubunda daha hızlı olduğu,
- Anestezi indüksiyonu ve peroperatif dönemde hem halotan hem de sevofluran gruplarında hemodinamik değişikliklerin benzer olduğu,
- Anestezi indüksiyonu ve idamesinde halotan veya sevofluran kullanımına bağlı komplikasyonların benzer olduğu,
- Ameliyat sonrası ekstübasyon ve derlenme sürelerinin sevofluran grubunda daha kısa olduğu,
- Anestezi indüksiyonundan ameliyatın bitimine kadar geçen sürede kaydedilen BİS indeksi ve SEF değerlerinin her iki grupta da benzer bir değişim gösterdiği,

- SEF'in indüksiyon ve ekstübasyon sonrası elde edilen sayısal değerleri, bazal değerden daha yüksek bulunmakla anestezi derinliğini göstermede yetersiz bir parametre olduğu,
- Kaydedilen BIS indeksi ve SEF değerleri ile hemodinamik veriler arasında bir korelasyonun bulunmadığı sonuçları elde edilmiştir.

Bu sonuçlarla BIS indeksi ve SEF değerlerinin anestezinin sadece hipnoz komponentinin değerlendirilmesinde yardımcı olacağı, peroperatif sempatik ve cerrahi uyarılara karşı oluşan otonom cevabı göstermede yeterli olmadığı kanısına varıldı.

ÖZET

Anestezinin en önemli komponentlerinden biriside bilinç kaybıdır. Bilinç kaybı, anestezi bir ajana SSS'nin cevabını temsil eder. Biz bu çalışmada iki farklı volatil anestezi ajanı kullanarak anestezinin farklı dönemlerinde gözlenen hemodinamik değişimlerle, anestezi derinliğinin değerlendirilmesini sağlayan EEG parametrelerinden BİS indeksi ve SEF değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yaşları 19 ile 65 arasında değişen ASA I-II grubu 40 bayan hasta çalışmaya alındı. Grup I hastalara (n=20) sevofluran, grup II hastalara (n=20) halotan kullanılmak üzere konvansiyonel spontan inhalasyon indüksiyonu yöntem ile anestezi indüksiyonu sağlandı. Başlangıç anı, indüksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1,2,3. dakikalarda, cilt insizyonundan 1 dk. önce, cilt insizyonundan 1 dk. sonra ve ekstübasyon sonrası dönemlerde SAB, DAB, KAH, SpO₂, SEF, BİS indeksi değerleri kaydedildi. Grupların indüksiyon zamanları, ekstübasyon süreleri ve Aldrete'in derlenme skorunun >8 olma süreleri ölçüldü. Hepsinde de grup I'deki hastalarda grup II'deki hastalara göre bu süreler kısaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Her iki gruptaki olgularda anestezi indüksiyonu sırasında komplikasyonların görülmesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

SEF değerleri hem grup I'de hem de grup II'de bazal değerleri, ekstübasyon sonrası ve indüksiyon sonrası değerlere göre yüksekti. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Yine her iki grupta indüksiyon sonrası değerler bazal değerlere göre yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). SEF değerleri, tüm ölçülen zaman dilimlerinde, KAH, SAB, DAB, SpO₂, BİS indeksi gibi diğer parametrelerle bir korelasyon göstermedi. BİS indeksi değerleri her iki grupta bazal değeri ve ekstübasyon sonrası değerleri, diğer zamanlardaki ölçülere göre yüksekti. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). BİS indeksi diğer ölçüm yaptığımız parametrelerle bir korelasyon göstermiyordu ($p > 0.05$).

Anestezi derinliğinin güvenilir bir indeksini bulma fikri farklı anestezi komponentleri için farklı indeksler bulma yönüne doğru değişmektedir. Anestezinin farklı komponentleri için farklı mekanizmaların olması bu fikri desteklemektedir.

SUMMARY

The loss of consciousness is one of the most important components of anesthesia. The loss of consciousness represents the response of central nervous system to an anesthetic agent. In this study our aim was to investigate the relationship between the haemodynamic changes seen at different stages of anesthesia induced with two different volatile anesthetics and BIS index and SEF values that are EEG parameters evaluating the depth of anesthesia.

Forty female patients included ASA I or II group were studied and their ages were ranged 19-65 years old. Anesthesia induction was observed by conventional spontaneous inhalation induction method with sevoflurane in the group I patients (n=20), with halothane in the group II patients (n=20) SBP, DBP, HR, SpO₂, SEF and BIS index values were noted at the onset after induction, before intubation, after intubation (at the first, second and third minutes), one minute before skin incision and one minute after skin incision. Induction times, extubation times and the times of being >8 Aldrete's recovery score of groups were measured.

The times were shorter in group I patients compared with group II patients and this difference was statistically significant ($p < 0.05$). There was no significant difference in two groups for complications seen during anesthesia induction ($p > 0.05$).

Base values of SEF for 2 groups were greater than values obtained after extubation and induction. This was statistically significant. Similarly values obtained after induction was greater than base values in 2 groups. This was statistically significant ($p < 0.05$). SEF values did not show any correlation with the other parameters like SBP, DBP, HR, SpO₂, BIS index in all time periods. Base and after extubation values of BIS index in 2 groups were greater than the other measurements of other times. This was statistically significant ($p < 0.05$). BIS index and SEF values did not indicate correlation with other parameters measured ($p > 0.05$).

The view suggests that the idea for a reliable index of anesthetic depth has been directed to an idea for separate indices of different components of anesthesia. Presence of different mechanism for different components of anesthesia supports this opinion.

KAYNAKLAR

1. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin N Am* 1998;2:89-107.
2. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD (ed), *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York 2000, pp 1087-1116.
3. Goresky GV, Muir J. Inhalation induction of anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1085-1089.
4. Ruffle JM, Snider MT, Rosenberger JL, Latta WB. Rapid induction of halothane anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1985;57:607-611.
5. Ti LK, Pua HL, Lee TL. Single vital capacity inhalational anaesthetic induction in adults isoflurane vs sevoflurane. *Can J Anaesth* 1998;45:949-953.
6. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoba K. Haemodynamic and catecholamine changes during rapid sevoflurane induction with tidal volume breathing. *Can J Anaesth* 1997;44:1066-1070.

7. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996;85:536-543.
8. Sloan MH, Conard PF, Karsunky PK, Gross JB. Sevoflurane versus isoflurane: Induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth Analg* 1996;82:528-532.
9. Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993;40:122-126.
10. Jellish WS, Lien CA, Fontenot HJ, Hall R. The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients. *Anesth Analg* 1996;82:479-485.
11. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, Wang J, Klein K, White PF. Sevoflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol. *Anesth Analg* 1995;81:823-828.
12. Esener Z. Klinik Anestezi (2. Baskı), Logos Yayıncılık, İstanbul 1997, ss 59-83.
13. Ronald J. The new inhalational agents; desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;52:130-131.
14. Eger II EI. Uptake and distribution. In: Miller RD (ed), *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York 2000, pp 74-95.
15. Biebuyck JF, Phil MBD, Eger II EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-922.
16. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane a long awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996;76:435-445.
17. Katoh T, Ikeda K: The minimum alveolar concentration of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987;66:301-303.

18. Koblin DD. Mechanisms of action. In: Miller RD (ed), *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York 2000, pp 48-73.
19. Borges M, Antognini JF. Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:1511-1515.
20. Eger II EI, Koblin DD, Harris RA, et al. Hypothesis: Inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg* 1997;84:915-918.
21. Winegar BD, Owen DF, Yost CS, Forsayeth JR, Mayeri E. Volatile general anesthetics produce hyperpolarization of aplysia neurons by activation of a discrete population of baseline potassium channels. *Anesthesiology* 1996;85:889-900.
22. Evers AS, Steinbach JH. Supersensitivity sites in the central nervous system: Anesthetics block brain nicotinic receptors. *Anesthesiology* 1997;86:760-762.
23. Perouansky M, Baranov D, Salman M, Yaari Y. Effects of halothane on glutamate receptor mediated excitatory currents: A patch clamp study in adult mouse hippocampal slices. *Anesthesiology* 1995;83:109-119.
24. Nathanson MH, Fredman B, Smith I, Nalhonson MH, White PF. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: A comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 1995;81:1186-1190.
25. Huang S, Wong CH, Yang JC, Wu WH. Comparison of emergence and recovery times between sevoflurane and propofol as maintenance anesthetics in adult outpatient surgeries. *Anesthesiology* 1994;81:A6.
26. Pregler J, Stead SW, Beatie CD, Keyes M, Miller J. Return of cognitive functions after sevoflurane and propofol general anesthetics. *Anesthesiology* 1994;81:A127.

27. Yasuda N, Targ AC, Eger II EI. Solubility of 1-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 1989;69:370-373
28. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995;83:88-95.
29. Yasuda N, Lockhart SH, Eger II EI, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-324.
30. Targ A, Yasuda N, Eger II EI. Solubility of sevoflurane, isoflurane and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1989;69:218-225.
31. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Wartier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:156-157.
32. Malan TP Jr, DiNardo JA, Frink EJ Jr, Isner RJ, Brown EA. Cardiovascular effects of sevoflurane and isofluran volunteers. *Anesthesiology* 1994;81:A131.
33. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995;81:1-12.
34. Burnell R, Brown JR, Edward J, Frink JR. Sevoflurane: an update. *Bailliere's Clinical Anesthesiology* 1995;9:1-14.
35. Pagel PS, Farber NE, Wartier DC. Cardiovascular pharmacology. In: Miller RD (ed), *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York 2000, pp 96-124.
36. Doi M, Ikeda K. Postanesthetic respiratory depression in humans: a comparison of sevoflurane, isoflurane and halothane. *J Anesth* 1987;1:137-142.
37. Green WB Jr. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1995;81:23-26.

38. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993;79:704-709.
39. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:27-38.
40. Frink EJ, Malan TPJ, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994;80:1019-1025.
41. Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, Lytle J, Cross MR. Serum fluoride concentration and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in male volunteers. *Anesth Analg* 1995;81:353-359.
42. Malan TP Jr. Sevoflurane and renal function. *Anesth Analg* 1995;81:39-45.
43. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;569-575.
44. Frink EJ Jr. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:46-50.
45. Morgan GE Jr, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology* (2nd ed). A simon & Schuster Company, New Jersey 1996, pp 109-127.
46. Pino RM, Ali HH, Denman WT, Barrett PS, Schwartz A. A comparison of the intubation conditions between mivacurium and rocuronium during balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1998;88:673-678.
47. Aldrete JA. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-933.
48. Ruffle JM, Snider MT. Comparison of rapid and conventional inhalation inductions of halothane oxygen anesthesia in healthy men and women. *Anesthesiology* 1987;67:584-587.

49. Drummond GB. Rapid inhalation induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1988;61:373-375.
50. Yurino M, Kimura H. Vital capacity rapid inhalation induction technique: Comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anaesth* 1993;40:440-443.
51. Oğuz S, Özalp G, Özmert G, İbanoğlu D, Kadioğulları N. Sevofluran ile anestezi indüksiyonunda klasik spontan inhalasyon indüksiyon yöntemi ile tek vital kapasite soluması yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 1998;26:130-133.
52. Stern R, Towler S, White P, Evers A. Elimination kinetics of sevoflurane and halothane from blood, brain and adipose tissue in the rat. *Anesth Analg* 1990;7:237-244.
53. Epstein RH, Mendel HG, Guarnieri KM, Staudt SR, Lessin JB, Marr AT. Sevoflurane versus halothane for general anesthesia in pediatric patients. *J Clin Anesth* 1995;7:237-244.
54. Yurino M, Kimura H. Vital capacity breathing respiration technique for rapid anaesthetic induction comparison of sevoflurane and isoflurane. *Anaesthesia* 1992;47:946-949.
55. Yurino M, Kimura H. A comparison of vital capacity breathing technique and tidal breathing techniques for induction of anaesthesia with high sevoflurane concentrations in N₂O -O₂. *Anaesthesia* 1995;50:308-311.
56. Imamura S, Ikeda K. Comparison of the epinephrine induced arrhythmogenic effect of sevoflurane and halothane. *J Anaesth* 1987;1:62-68.
57. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K-I, Seki S, Namiki A. The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane and enflurane on haemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia a mask in humans. *Anesth Analg* 1996;82:821-826.

58. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Effects of sevoflurane on haemodynamics and sympathetic neural activity in humans: a comparison to isoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:A133.
59. Loper K, Reitan J, Bennett H, Snook LA. Comparison of halothane and isoflurane for rapid anesthetic induction. *Anesth Analg* 1987;66:766-768.
60. Wilton NC, Thomas WL. Single breath induction of anaesthesia using a vital capacity breath of halothane, nitrous oxide and oxygen. *Anaesthesia* 1986;41:472-476.
61. Yurino M, Kimura H. Induction of anaesthesia with sevoflurane, N₂O and oxygen: A comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993;76:598-601.
62. Hall J, Ebert TJ, Harmer M. Induction characteristics with 3% and 8% sevoflurane in adults: An evaluation of the second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. *Anaesthesia* 2000;55:545-550.
63. Rampil, IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002.
64. Driessen JJ, Harbers JBM, Egmond van J, Booij LHD. Evaluation of the electroencephalographic bispectral index during fentanyl-midazolam anaesthesia for cardiac surgery. Does it predict haemodynamic responses during endotracheal intubation and sternotomy? *Eur J Anaesth* 1999;16:622-627.
65. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707-712.
66. Rampil IJ. Anesthetic potency (MAC) is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994;80:606-610.

67. Chan MTV, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesth* 2000;17:146-148.
68. Hall J, Oldham T, Syewart J, Harmer M. Comparison between halothane and sevoflurane for adult vital capacity induction. *Br J Anaesth* 1997;79:285-288.
69. Antognini F, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;79:1244-1249.
70. Quinlan JJ, Homanics GE, Firestone U. Anesthesia sensitivity in mice that lack the beta subunit of the GABA type receptor. *Anesthesiology* 1998;88:775-780.
71. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-847.
72. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998;87:949-955.
73. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol: BIS and the isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997;86:613-619.
74. Schwender D, Daunderer M, Mulzar S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996;77:179-184.
75. Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE. A comparison of median frequency, spectral edge frequency a frequency band power ratio, total power and dominance shift in the determination of depth of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:693-699.