

# Nosisepsiyonun Monitörizasyonu

## Nociception Monitoring

Hülya Bilgin, Seda Cansabuncu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

### ÖZ

Cerrahi sırasında oluşan doku hasarı ve enflamasyon ile indüklenen nosisepsiyon, hastaya genel anestezi uygulamanın birincil nedenidir. Genel anestezi sırasında, analjezikler otonomik ve somatik tepkileri, hipnotik ajanlar farkındalığı ve nöromusküler bloker ajanlar da refleks hareketleri önler. Genel anestezinin etkilerinin dikkatle izlenmesi anesteziyelerin gereğinden az veya fazla dozda verilmesinden kaçınmak ve dolayısıyla ilişkili komplikasyonları ve olumsuz etkileri önlemek için gereklidir. Genel olarak, opioidler gibi analjeziklerin intraoperatif uygulanmasına rehberlik etmek için hemodinamik parametreler kullanılmıştır, ancak hemodinamik parametreler standardize edilmemiştir ve her zaman net bir değerlendirme sağlayamaz. Uygun bir nosisepsiyon ve anti-nosisepsiyon dengesi sağlamak ve analjezik uygulamasını yönlendirmek için, anestezinin analjezi bileşenini objektif olarak izleyebilecek tekniklere giderek artan bir ilgi vardır.

Bu derlemenin amacı klinik pratikte giderek daha çok kullanılan nosisepsiyon izleme teknikleri hakkında bilgiler aktarmaktır.

**Anahtar sözcükler:** Genel anestezi, nosisepsiyon, anti-nosisepsiyon, monitörizasyon

### ABSTRACT

Tissue damage and inflammation-induced nociception during surgery are the primary reasons for administering general anesthesia to the patient. During general anesthesia, analgesics inhibit autonomic and somatic responses, hypnotic agents prevent awareness, and neuromuscular blocking agents inhibit reflex movements. Careful monitoring of the effects of general anesthesia is necessary to avoid over- or under-dosing of anesthetics and thus to prevent associated complications and adverse effects. In general, hemodynamic parameters have been used to guide the intraoperative administration of analgesics such as opioids, but hemodynamic parameters are not standardized and cannot always provide a clear assessment. There is growing interest in techniques that can objectively monitor the analgesic component of anesthesia to achieve an appropriate balance of nociception and anti-nociception and to guide analgesic administration.

The purpose of this review is to provide information about nociception monitoring techniques, which are increasingly used in clinical practice.

**Keywords:** General anesthesia, nociception, anti-nociception, monitoring

### GİRİŞ

Cerrahi sırasında oluşan doku hasarı ve enflamasyon ile indüklenen nosisepsiyon, hastaya genel anestezi uygulamanın birincil nedenidir (1). İlk kez Charles Sherrington tarafından kullanıma sunulan “nosisepsiyon”, bilinci açık veya kapalı bireylerde, noksiyus uyaranlara karşı meydana gelen davranışsal, otonomik ve hormonal cevapları kodlama ve işleme süreci olarak tanımlanır (2).

Nosisepsiyon ve ağrı arasındaki ayrımı tam olarak anlamak gereklidir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği ağrıyı, gerçek ya da olası bir doku hasarıyla ilişkili, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal deneyim olarak nitelendirmektedir (3).

Ağrı, nosiseptif bilginin bilinçli olarak algılanmasıdır (4). Sadece propofol verilen bilinçsiz bir hastada cerrahi insizyona yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncında artış varsa bu bir nosisepsiyon örneğidir. Nosisepsiyon, ağrının aksine öznel bir duygu değildir ve ölçülebilir. Bir cerrah yetersiz lokal anestezi uygulamasından sonra bir kesi yaparsa ve hasta “ah” derse, o zaman bu ağrıdır ve fizyolojik bir tepki olarak kalp atım hızı ve kan basıncı yükselir. Hayati belirtileri izleyen ancak hastayı duyamayan biri, hastanın nosiseptif yanıtını saptayabilir.

Genel olarak, opioidler gibi analjeziklerin intraoperatif uygulanmasına rehberlik etmek için hemodinamik parametreler kullanılmıştır. Geleneksel kardiyovasküler parametreler ve klinik belirtiler, örneğin sistolik kan basıncının kontrol değere göre 15 mmHg'nin üzerinde artması ve kalp hızının >90 atım.

Geliş tarihi/Received : 11.01.2023

Kabul tarihi/Accepted : 18.01.2023

Yayın tarihi : 30.01.2023

\*Yazışma adresi: Hülya Bilgin • hbilgin@uludag.edu.tr

Hülya Bilgin  0000-0001-6639-5533 / Seda Cansabuncu  0000-0002-4020-0248

**Atf:** Bilgin H, Cansabuncu S. Nosisepsiyonun monitörizasyonu. JARSS 2023;31(1):1-10.



Bu eser “Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı” ile lisanslanmıştır.

dk<sup>-1</sup> olması gibi ve ayrıca terleme, kızarma veya gözyaşı gibi diğer otonomik belirtiler ve vücut hareketleri, yutma, öksürme, yüz buruşturma veya göz hareketleri gibi somatik tepkiler bazı durumlarda yetersiz anestezi düzeyini göstermek için geçerli klinik kriterler olarak kabul edilebilirler (5). Ancak bu parametreler ve bulgular aynı zamanda hem anesteziyelerden (ör; propofol kan basıncını etkiler, efedrin kalp hızını etkiler), hem de cerrahi prosedürle ilgili diğer faktörlerden (ör; kardiyopulmoner bypass altında kalp atımının olmaması) etkilenirler, nosisepsiyonu güvenilir olarak göstermek için duyarlılık ve özgüllükleri de düşüktür.

İntraoperatif hemodinamik ve stres yanıtların, postoperatif kronik ağrı sendromlarının başlıca nedeninin nosiseptif durumların iyi kontrol edilememesi olduğu ileri sürülmektedir. Uygun bir nosisepsiyon ve antinosisepsiyon dengesi sağlamak için analjeziklerin uygulanmasına rehberlik etmek üzere anestezinin analjezi bileşeninin daha etkin izlenmesi için teknikler geliştirilmiştir. Son derece karmaşık bir etkileşimler zinciri ve mekanizması olması nedeniyle nosisepsiyonu ölçmek için bir altın standart yoktur. Bununla birlikte, nosisepsiyonu tahmin etmeye yönelik bazı kaba ama objektif yaklaşımlar, hekimlere klinik karar vermede yardımcı olabilir.

Bu derlemede nosisepsiyon ve antinosisepsiyon dengesini izlemek için geliştirilen ve en çok araştırılan monitörler ile ilişkili bilgilerin aktarılması amaçlanmaktadır.

## NOSİSEPSİYONUN MONİTÖRİZASYONU

Aşağıdaki bölümlerde, hedeflenen fizyolojik sisteme (Santral Sinir Sistemi-SSS, Otonom Sinir Sistemi-OSS, spinal refleks) ve bunlarla ilgili biyosinyallere (elektroensefalografi-EEG, elektrokardiyografi-EKG, elektromiyografi-EMG, pletismografi, pupillometri ve deri iletkenliği) dayalı teknolojiler açıklanacaktır:

Santral sinir sistemine dayalı monitörler:

1. Beyin anestezi yanıtı (Brain Anesthesia Response-BAR) monitörü
2. Bileşik değişkenlik indeksi (Composite Variability Index-CVI) monitörü
3. Conox monitör: qNOX indeksi
4. Entropi monitörü: Yanıt entropi (Response Entropi-RE)

Otonom sinir sistemine dayalı monitörler:

1. Pupillometri
2. Analjezi nosisepsiyon indeksi (Analgesia Nociception Index-ANI) monitörü
3. Cerrahi plet indeksi (Surgical Pleth Index-SPI) monitörü
4. Nosisepsiyon düzeyi indeksi (Nociception Level Index-NOL) monitörü

5. Cilt iletkenliği (Skin Conductance) monitörü

Spinal refleks dayalı monitörler:

1. Nosiseptif fleksor refleks (Nociceptive Flexor Reflex-NFR) monitörü

### Santral Sinir Sistemine Dayalı Monitörler

Elektroensefalografik aktivite, genel anestezinin hedef organı olan beynin nörofizyolojisini izlemek için kullanılır. Elektroensefalografi, hipnotik durumların değerlendirilmesinde kullanılmasının yanı sıra, noksiyus uyarılara karşı oluşan nörofizyolojik reaksiyonların yanıtlarını da gösterebilir. Lichtner ve ark. remifentanil uygulanan hastalarda nosiseptif ilişkili klinik yanıtlar olmamasına rağmen fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI)'de gözlenen aktivasyonların devam ettiğini bildirmişler ve nosisepsiyonun değerlendirilmesinde beyin aktivitesi ölçümlerinin rolünün önemini göstermişlerdir (6). Noksiyus uyarılar ile uyarılan doza bağlı fMRI sinyallerinin, özellikle frontal olmak üzere birçok beyin bölgesinde tanımlandığı bildirilmiştir. Çalışmalar, stres durumlarını tespit etmek için kullanılabilir, noksiyus uyarılarla ilişkili değişen farklı EEG bileşenlerini ve intraoperatif analjezi yönetimine yardımcı olmak için diğer değişikliklerin yanı sıra beta ve delta uyarılmaları ve alfa kaybı gibi durumları göstermiştir (7-9).

Bu yanıtları tanımak ve anlamak intraoperatif analjezik yönetimini optimize etmeye yardımcı olabilir. Hasta genel anestezi altındayken cerrahiye bağlı noksiyus stimülasyon EEG'de üç tip değişikliğe yol açar; beta uyarılması, delta uyarılması (paradoksal) ve alfa kaybı (10). Özellikle opioidlerin yokluğunda ve daha düşük anestezi konsantrasyonlarında (volatil anesteziyelerle idame için 0,5-1,0 MAK), noksiyus stimülasyona yanıt olarak EEG'de beta frekans bant (12-25 Hz) gücünde bir artış olması beta uyarılması olarak tanımlanır. Genellikle noksiyus bir uyarıya tepki olarak somatik hareketle birlikte ortaya çıkar. Kortikal depolarizasyon ve artan kortikal aktivitenin göstergesidir. Diğer reaksiyonlar, ağırlıklı olarak anestezi ilaçlarının daha yüksek dozlarında veya dengeli anestezi sırasında gözlenen delta uyarılması ve alfa kaybıdır. Delta uyarılması, yavaş frekanslarda (0,5-4 Hz) bir artış ve alfa kaybı, alfa gücünde (8-12 Hz) bir azalmadır. Delta uyarılma mekanizmaları tam olarak anlaşılabilmiştir, ancak orta beyin retiküler oluşumu rol oynuyor gibi görünmektedir. Alfa kaybı, talamokortikal iletişimin bekleme modundan operasyonel moda geri döndüğünü gösterebilir. Bu EEG değişikliklerinin her biri, ağrı sinyallerinin eksik bir modülasyonunu yansıtır ve opioid uygulaması veya bölgesel anestezi teknikleri kullanılarak hafifletilebilir.

Bazı istisnalar dışında, mevcut EEG tabanlı monitörler anestezinin hipnotik bileşenine odaklanır. Bu, uyanırken düşük amplitüdü, yüksek frekanslı aktiviteden, cerrahi için yeterli anestezi seviyeleri sırasında ortaya çıkan yüksek amplitüdü,

düşük frekanslı aktiviteye geçişin izlenmesidir (11). En yaygın kullanılan indeksler, hasta durum indeksi (Patient State Index-PSI; Sedline, Masimo, Irvine, CA, ABD), bispektral indeks (BIS; Medtronic, Dublin, İrlanda), ve durum ve yanıt entropisi (State Entropy-SE/Response Entropy-RE; GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya)'dir (12-14). Tasarımları gereği, bu monitörizasyon sistemleri noksiyus stimülasyonun neden olduğu EEG değişikliklerine odaklanmazlar. Bu sistemler görece yüksek frekanslı EEG gücünü ölçmek için tasarlandıkları için noksiyus uyarılardan sonra beta uyarılmasını saptamada oldukça duyarlı, ancak uyarmayla meydana gelebilecek düşük frekanslı aktivitedeki değişiklikleri (ör; delta uyarılması ve alfa kaybı) saptamada ise daha az duyarlıdır. Daha bütüncül bir EEG tabanlı izleme sistemi geliştirmenin zorluğu, noksiyus stimülasyonun neden olduğu tüm farklı EEG değişiklik modellerini algılayabilen algoritmaları üretmektir.

Analjezik bileşeni değerlendirmeyi hedefleyen EEG tabanlı monitörizasyon sistemleri beyin anestezi yanıtı (Brain Anesthesia Response-BAR; Cortical Dynamics Ltd, North Perth, Avustralya) monitörü, bispektral indeksten üretilen bileşik değişkenlik indeksi (Composite Variability Index-CVI; Covidien, Mansfield, MA, ABD), noksiyus uyarıyı izlemek için farklı frekans aralıklarında EEG sinyal enerjileri arasındaki oranları kullanan Conox (qNOX indeksi; Quantium Medical, Spain/Fresenius Kabi, Almanya) monitör ve entropi (Entropy; GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya) monitörüdür (14-17).

### **Beyin anestezi yanıtı (Brain Anesthesia Response-BAR) monitörü**

Beyin anestezi yanıtı monitörü, EEG'nin ayrıntılı bir matematiksel modelini kullanarak anestezi ilaçların beyin elektriksel aktivitesi üzerindeki etkilerini izler (18). Model kortekse gelen eksternal girdiler ile yönetilen serebral korteksteeki eksituar ve inhibitör nöronların elektriksel aktivitesindeki değişiklikleri tanımlar. Model, spontan EEG'nin ana özelliklerini ve genel anestezinin oluşturduğu EEG değişikliklerini saptar (19). Modelin teorisine göre dinlenme halindeki EEG, subkortikal girdinin korteks tarafından lineer olarak filtrelenmesinden oluşur ve bu nedenle sabit sıralı otoregresif hareketli ortalama (Autoregressive Moving Average-ARMA) süreci olarak modellenenir. Otoregresif hareketli ortalama modeli, bir zaman süreci içindeki değerleri, yani bir EEG sinyalini, geçmiş değerlere ve rastgele bir bozulmaya dayalı olarak tahmin eder. Otoregresif hareketli ortalama modellemesinin EEG analizinde kullanımına ilişkin ilk araştırmalar, 1960'ların sonlarına kadar uzanmaktadır (20). Model sonuçta bileşik kortikal durum (Composite Cortical State-CCS) ve kortikal girdi (Cortical Input-CI) olarak tanımlanan iki indeks tanımlar. Propofol-remifentanil anestezisinin etkilerini inceleyen bir çalışmada, CCS propofol konsantrasyonundan etkilenmiş, bu da anestezinin hipnotik bileşeninin bir ölçüsü olarak

potansiyelini gösterirken, CI remifentanil konsantrasyonuna yanıt vererek onun bir analjezik etkinlik ölçütü olabileceğini düşündürmüştür (21).

Anestezi sırasında EEG'yi izlemek için Granger nedenselliği (Granger Causality-GC) gibi ARMA tabanlı analiz teknikleri kullanılmıştır (22). Granger nedenselliği, bir zaman serisinin geçmiş değerlerinin ikinci bir zaman serisinin değerlerini tahmin etmek için ne ölçüde kullanılabileceğini belirler. Barrett ve ark. GC'ni denekler bilinç kaybettikçe ön ve arka singulat korteksler arasındaki bağlantıdaki değişiklikleri incelemek için kullanmışlardır (22).

Beyin anestezi yanıtı monitörü, frontal EEG'yi kaydetmek ve subkortikal girdiler tarafından yönlendirilen kortikal aktiviteyi modellemek için tek bir sensör kullanır (21). Yapılan bir çalışmada BAR monitörünün CCS indeksi yoluyla propofol ile anestezi indüksiyonunu takiben hipnoz seviyesini izleme ve bir bileşen olarak CI ile de fentanil titrasyonunu kolaylaştırma potansiyelinin olduğu gösterilmiştir (15).

### **Bileşik değişkenlik indeksi (Composite Variability Index-CVI) monitörü**

Bu monitörler, EEG sinyalinin yanı sıra hesaplanan indekslerde frontal EMG aktivitesini de içerir. Frontal EMG'nin ağırlı stimülasyondan etkilendiği ve yetersiz analjeziyi saptamada yararlı olabileceği gösterilmiştir (23). Ayrıca, BIS'de stimülasyonla indüklenen değişikliklerin opioid ilişkili olduğu da bildirilmiştir (24). Bu nedenle, nosisepsiyon ve antinosisepsiyon dengesini yansıtmak için 3 dakikalık bir zaman periyodundaki BIS değeri ve değişikliklerinin yanında EMG değişikliklerinin analizlerine dayanan bir bileşik değişkenlik indeksi geliştirilmiştir. İlk değerlendirme çalışması, CVI'nın, kalp hızı veya kan basıncının rutin olarak izlenmesine göre somatik olayların olduğu zaman periyodlarını tespit etme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (25). Başka bir çalışmada yazarlar CVI'nın, propofol-remifentanil anestezisi sırasında standardize edilmiş bir stimülasyonu iyi yansıttığını bildirerek önceki sonuçları doğrulamalarına karşın, stimülasyon meydana gelmeden önce CVI ile hareketin belirlenmesinin yeterli olmadığını da belirtmişlerdir (26). Ayrıca kullanılan anestezi ajanının yanı sıra elektrokoter kullanımı, yoğun veya derin nöromusküler blok ya da tam blok olmaması gibi bazı faktörlerin BIS ve EMG'yi etkileyebileceği gösterilmiştir ve bu nedenle sonuçları doğrulamak amacıyla daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (27).

### **Conox monitörü (qNOX indeksi)**

Conox monitörü, EEG tabanlı iki indeks birleştirir. Bunlardan qCON indeksi, hastanın bilinç düzeyini, qNOX indeksi ise hastanın noksiyus uyarılara tepki verme olasılığını ölçer. Farklı EEG spektral bileşenlerini ikinci dereceden bir model kullanarak hipnozun farklı düzeyleri (bilinç kaybı olayı, hipno-

tik konsantrasyonlar, uyanıklık düzeyi/sedasyon ölçekleri) ile ilişkilendiren qCON indeksine benzer şekilde, qNOX indeksi de spektral bileşenleri eşdeğer bir modele entegre eder ve hastanın noksiyus uyarılara yanıt verip vermeyeceğini tahmin eder (17). Eksternal uyarılara hareket yanıtı olasılığı, 0- 100 arasında değişen bir ölçekte tanımlanır. Genel anestezi için önerilen qNOX indeks değerleri, 40- 60 arasındadır; indeks > 60 ise eksternal noksiyus uyarılara yüksek bir yanıt olasılığını ve indeks <40 ise düşük yanıt olasılığını ifade ederken, qCON ve qNOX değerleri 0 ise bu izoelektrik EEG sinyalinin ve burst supresyon oranının %100 olduğunu gösterir. Bir çalışmada remifentanil veya propofol etki bölgesi konsantrasyonları ile hastanın hareket yanıtının olup olmaması arasında bir korelasyon olmadığı ancak laringeal maske (LMA) yerleştirme, trakeal entübasyon ve laringoskopi gibi uyarılardan önce ve sonra qNOX değerlerinde önemli artışlar olduğu bildirilmiştir.

qCON ve qNOX indeksleri bilinç kaybı ve nosiseptif stimülasyona yanıt kaybını saptamak için farklı davranır. Propofol-remifentanil ile genel anestezi altında cerrahi sırasında bilinç kaybı düzeyi ve ağırlı uyarı yanıtının değerlendirilmesi için qCON ve qNOX indekslerinin performansının araştırıldığı bir çalışmada qCON'un sözlü uyarıya yanıtızlık ve kirpik refleksi kaybı gibi bilinç kaybını (hipnotik etki), qNOX'tan daha iyi, qNOX'un ise LMA yerleştirilmesi gibi uyarılara yanıtı daha iyi tahmin edebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, ameliyat sonunda qNOX indeksinin daha hızlı artması, uyarılara verilen yanıtın bilince göre daha hızlı düzeldiği hipotezine yol açmıştır.

Fizyolojik olarak sinir ileti hızı ve sıcaklık arasındaki güçlü negatif ilişki göz önüne alındığında, analjezik ilaçların farmakodinamikleri (etki bölgesi konsantrasyonlarında müteakip bir artış ile azalan klirens oranları) üzerinde önemli etkileri olan termoregülatuar süreçler analjezik mekanizmaların aktivasyonu için gereklidir. Derin hipotermi bir hastanın analjezi ve hipnoz seviyeleri üzerinde önemli etkiler yarattığı hipotezine dayanarak, bir çalışmada, hipotermi altında pompa ile elektif koroner arter bypass greft ameliyatı geçiren 39 hasta BIS ve Conox monitörleri kullanılarak izlenmiş ve hipnotik indekslerde (BIS, qCON) sıcaklık ile anlamlı fakat zayıf korelasyonlar bulunurken, qNOX indeksinin güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (28).

#### **Entropi monitörü: Yanıt entropi indeksi (Responce Entropy-RE) indeks monitörü**

Entropi monitörü iki indeksli EEG tabanlı bir monitördür. Entropi algoritması, SE ve RE olmak üzere iki farklı değer hesaplar. Entropi, EEG baskın bölümü içeren SE'yi tanımlamak için 0,8 ila 32 Hz frekans aralığında, EEG ve EMG baskın bölümleri içeren RE'yi tanımlamak için 0,8 ila 47 Hz frekans aralığında hesaplanır. Entropi ölçümleri daha sonra SE için 0'dan (çok derin anestezi) 91'e (uyanık durum) ve RE için 0'dan 100'e kadar iki farklı birimsiz skora ölçeklendirilir. Durum

entropisinin mevcut kortikal durumu ölçtüğü iddia edilmektedir. Volatil veya intravenöz anesteziklerle yapılan çeşitli çalışmalar, SE'nin anestezinin hipnotik bileşenini ölçme yeteneğini doğrulamıştır (29-31). Diğer yandan, RE'nin yanı sıra ek olarak RE-SE farkının ( $\Delta$ RE-SE) frontal EMG aktivitesini yansıttığı ve analjezinin dolaylı bir ölçüsü olduğu düşünülmektedir. Sevofluran anestezisi sırasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, stimülasyona yanıt olarak hareket eden hastalarda hareket etmeyenlere kıyasla RE ve  $\Delta$ RE-SE değerleri önemli ölçüde değişmiştir (32). Elektromyografi sinyallerinin EEG analizlerine dahil edilmesinin önemli ek bilgiler sağladığı sonucuna varılabilir. Böylece, EMG aktivitesini yansıtan  $\Delta$ RE-SE farkı, opioid uygulaması için otomatikleştirilmiş bir algoritmaya başarıyla entegre edilebilir (19). Ayrıca, randomize kontrollü bir çalışmada, 'hipnoz' için SE (40-60) ve 'analjezi' için  $\Delta$ RE - SE'yi (<10) hedefleyen entropi monitörizasyonu ile anestezi uygulaması sırasında remifentanil tüketiminin ve istenmeyen olayların daha az olduğu saptanmıştır (33).

#### **Otonom Sinir Sistemine Dayalı Monitörler**

##### **Pupillometri**

Pupil kasları hem sempatik hem de vagal sinirler tarafından innerve edilir. Analjezi ve nosisepsiyonun pupillometrik değerlendirmesi, pupil konstrüksiyonu ve dilatasyonunun sempatovagal bir denge tarafından kontrol edildiği fikrine dayanır ve stimulus ile ortaya çıkan refleks pupil dilatasyonunun (RPD) ölçümü ile gerçekleştirilir (34). Nosisepsiyonu değerlendirmek için kullanılan farklı kızıl ötesi pupillometreler (ANeurOptics PLR-100 NeurOptics, ABD ve Algiscan IDMed, Fransa) mevcuttur. Algiscan sisteminin dört farklı modda çalışan entegre bir elektriksel stimülasyon ünitesi vardır. Birinci modda 60 sn'lik bir zaman diliminde noksiyus uyarılara (insizyon veya elektrokoter gibi) yanıt olarak pupil büyüklüğündeki değişiklikler değerlendirilir. İkinci mod, 1 saniyelik bir ışık parlamasına (320 lux) maruz kaldıktan sonra pupil çapındaki değişiklikleri ölçmek için kullanılır. Tetani ve pupiller ağrı indeksi (Pupillary Pain Index-PPI) modları olarak adlandırılan üçüncü ve dördüncü modlar, ulnar sinire farklı kontrollü elektriksel stimülasyonlar uygulandıktan sonra oluşan pupil değişikliklerine karşılık gelir. Pupiller ağrı indeksi modu, 0 ila 10 arasında değişen boyutsal bir indeks olarak tanımlanır; burada daha düşük değerler, daha düşük pupil reaktivitesini ve dolayısıyla daha derin analjeziyi ve daha yüksek değerler (PPI > 7) yetersiz analjeziyi gösterir.

Pupil çapı reaktivitesinin remifentanil etki yeri konsantrasyonları, intraoperatif nosisepsiyon yanıtı tahminleri ve postoperatif ağrı değerlendirmeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35-39). Pupillometrinin, uyarılara kalp hızı ve arteriyel basınçtan daha hızlı yanıt verdiğini gösterdiği ve stimülasyondan önce analjezik durumun öngörülmesine izin verdiği düşünülmektedir (35,40). Bir çalışmada, sabit etki yeri

konsantrasyonu  $1 \text{ ng mL}^{-1}$  olacak şekilde remifentanil infüzyonu uygulanan hastalarda standartlaştırılmış tetanik stimülasyondan sonra pupil dilatasyonunun propofol konsantrasyonlarından etkilendiği bulunmuştur. Bu, pupil reaktivitesinin hipnotik seviyeden de etkilendiğini düşündürmektedir (41). Hipnotiklerin ve diğer potansiyel karıştırıcı faktörlerin pupilometri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

İzlemin aralıklı olması, izlem ve hasta değişikliklerini takip etmek için çoklu perioperatif ölçümlerin gerekmesi ve her ölçümde göz kapağını açmak ve dikkatli kornea bakımı gerektirmesi dezavantajlarıdır. Refleks pupil dilatasyonunun inhibisyonu yaşa bağlıdır ve çocuklarda yapılan bir çalışmada, cilt insizyonuna yanıt olarak ortaya çıkan RPD'nun baskılanması için puberte öncesi çocuklarda puberte sonrası çocuklara göre daha yüksek sevofluran konsantrasyonları gerektiği saptanmıştır (42). Yeterli anestezi sırasında ölçüm daha kolaydır ancak yüzeysel anestezi veya sedasyon sırasında göz küresi hareket eder ve bu da ölçümü zorlaştırır. Ölçümler neostigmin, pupil hastalıkları (Horner ve Holmes-Adie sendromları) ve körlükten de etkilenebilir. Ayrıca ortam ışık koşullarına da dikkat edilmelidir (43).

#### **Analjezi nosisepsiyon indeksi (Analgesia Nociception Index-ANI) monitörü**

Analjezi nosisepsiyon indeksi monitörü (MDoloris, Fransa), GA sırasında EKG'ye yansıyan parasempatik yanıtı değerlendirir. Kalp atım hızı değişkenliğine dayanan bu indeks, solunum sırasında parasempatik sistemin kalp ritmi üzerindeki etkisini hesaplamak için özel olarak filtrelenen R-R serisini (0,15 ile 0,4 Hz arasında) kullanır. Özetle ANI hesaplaması, solunum döngüsünün EKG'deki RR aralığı üzerine olan etkisine dayanmaktadır. Merkezi sinir sisteminden sinoatriyal düğümüne parasempatik ve sempatik çıkışın aracılık ettiği kalp atım hızı değişkenliğinin kalitatif ve kantitatif ölçümüne izin vermektedir. Ölçek 0 (maksimum nosisepsiyon) ile 100 (maksimum analjezi) arasında değişir (44). Ortalama normal ANI değerleri 50- 70 arasında dalgalanır, 5 dakikadan uzun süre ANI < 30 ise, yetersiz analjeziyi ve ANI > 70 ise aşırı dozda analjezik verildiğini gösterir. Yüksek ANI skorları, daha yüksek parasempatik aktiviteyi ve dolayısıyla daha düşük stres tepkisi ve muhtemelen daha az nosisepsiyon durumunu yansıtmaktadır (45). Analjezi nosisepsiyon indeksi ayrıca, kalp atım hızı değişkenliğinin bireysel parametreleri üzerinde önemli bir kafa karıştırıcı etkiye sahip olan solunum hızının etkilerini de hesaba katmayı amaçlamaktadır. Analjezi nosisepsiyon indeksi hem bilinci açık hem de anestezi altındaki deneklerde araştırılmıştır. Boselli ve ark. desfluran-remifentanil ile genel anestezi uygulanmış hastalarda hemodinamik reaktivitenin belirlenmesinde statik ANI değerlerinden çok ANI'deki dinamik varyasyonların daha önemli olduğunu bildirmişlerdir (45).

Noksiyus uyarıyı tespit edebilme ve bunun tanısallı doğruluğu açısından ANI, SPI ve pupiller dilatasyon gibi analjezik indeksleri, kalp atış hızı, ortalama arter basıncı ve bispektral indeks ile karşılaştıran bir çalışmada ANI, SPI ve pupiller dilatasyonun noksiyus uyarınları belirlemede başarılı oldukları, ancak bu belirleyiciliğin remifentanilin artan dozları ile azaldığı gösterilmiştir (46). Bunun da opioidlerin ihtiyaç duyulan doz kadar (bireyselleştirilmiş doz) uygulanmasını geliştirmeye yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.

Yapılan gözlemsel bir çalışmada (2 ila 12 yaş arası çocuklarla), cerrahi insizyondan 5 dk. önce ve sonra ANI'de değişiklikler gözlenirken, hemodinamik parametrelerin noksiyus uyarınları belirlemedeki öngörü değerlerinin düşük olduğu ya da hiç olmadığı bulunmuştur (47). Sedasyon veya genel anestezi altında görüntüleme işlemlerinden (ağrılı uyarın olmaksızın) sonra, anestezi sonrası bakım ünitesine alınan <7 yaş veya bilişsel bozukluğu olan çocuklar kontrol grubu, orta-şiddetli postoperatif ağrı ile ilişkili elektif cerrahi geçirmiş ve analjezi için titre edilerek iv morfin uygulanan çocuklar çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Ameliyat olan çocuklarda daha yüksek ANI değerleri elde edilmiştir (48).

Bölgesel bloklar veya bilinçli sedasyon gibi genel anestezi dışındaki uygulamalarının yanı sıra opioid konsantrasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmek için ANI ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Analjezi nosisepsiyon indeksi, genel anestezisi sırasında noksiyus stimülasyonları gösterirken, skor değişkenliğinin bireyler arasında büyük olması nedeniyle yorumlanabilirliği de sınırlı olabilir (49). Analjezi nosisepsiyon indeksi monitörü veya diğer OSS tabanlı monitörler kullanılırken efedrin ve atropin gibi OSS üzerine etkili ajanlar indeks skorunu etkileyebilecekleri için dikkatli olunmalıdır (50). Bu nedenle ANI monitörleri, efedrin uygulaması sonrası yaklaşık 10 dk. ve atropin uygulaması sonrası 20 dk. süresince güvenilir değildir. OSS'ni etkileyen diğer ajanlar ve ilaç kombinasyonları (ör; beta-blokerler) ile etkileşimler endişeleri artırmaktadır ve daha fazla çalışma gereklidir. Kalp pili ve kardiyak aritmi durumu daha da karmaşık hâle getirir. Son olarak, ANI indeksi hasta apneik olduğunda entübasyon sırasında da yararlı olmayabilir.

#### **Cerrahi plet indeksi (Surgical Pleth Index-SPI) monitörü**

Pletismografi temelli bir monitörizasyondur. Nabız oksimetre fotopletismografi (pulse oximeter photoplethysmograph) genel olarak plet (pleth) olarak anılır ve nabız oksimetre sinyalinin zaman içindeki grafiksel bir gösterimidir.

Cerrahi plet indeksi, noksiyus uyarınları tarafından tetiklenen sempatik uyarıya yanıt olarak gelişen periferik vazokonstriksiyon ve kardiyak otonomik tonus değişikliği sonucunda oluşan pletismografik nabız dalgası değişikliklerine dayanır

(43). Cerrahi plet indeks, normalleştirilmiş kalp atım aralığı (Heart Beat Interval-HBInorm) ve pletismografik nabız dalga genliği (plethysmographic pulse wave amplitude (PPGANorm) ile şu şekilde hesaplanır:  $SPI = 100 - (0,7 \times PPGAnorm + 0,3 \times HBInorm)$  (51). Bu skor 0 ile 100 arasında değişir ve daha düşük değerler daha derin analjeziyi gösterirken,  $SPI > 0$  ise yetersiz analjezi olarak kabul edilir.

Cerrahi plet indeks, remifentanil konsantrasyonundaki değişiklikler ile değişir; daha düşük remifentanil konsantrasyonlarında indeks daha yüksektir. Ayrıca, propofol-remifentanil anestezisi sırasında cerrahi nosiseptif uyarılar ve analjezik ilaç konsantrasyonu değişiklikleri ile değişir. Örneğin; cilt insizyonunda SPI değeri artar ve ameliyat sırasında da öncesine göre yüksek kalır (51). Cerrahi plet indeks, rehberliğinde uygulanan anestezisi sırasında opioid ve propofol tüketiminin daha az, hemodinaminin daha stabil, istenmeyen olay insidansının daha düşük ve uyanma sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (52,53).

Cerrahi plet indeks, indeks geliştirilirken tüm kalp atış aralığı ve fotopleletismografik nabız dalga değerleri, anestezisi uygulanmış, bilinci açık olmayan yetişkin deneklerden alınan birleştirilmiş veriler kullanılarak normalleştirildiği için bilinçli deneklerde postoperatif ağrı değerlendirmesinde kullanılamaz (54). Ayrıca, inotropik ve kronotropik ajanların yanı sıra hemodinami üzerinde etkili olan ajanlardan da önemli ölçüde etkilebilir.

Çocuklarda geleneksel uygulamaya kıyasla SPI rehberliğinde analjezi uygulaması ile daha az fentanil tüketimi olmuş, ancak postoperatif dönemde ajitasyon ve analjezik gereksinimlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır, bu nedenle çocuklarda kullanımı geçerli değildir (55). Bunun nedeni olarak, çocuklarda kan damarları gerginliğinin ve de kalp atım hızlarının yetişkinlere göre daha yüksek olması veya çocuklarda standart uygulamada kullanılan opioid düzeylerinin, yetişkinler için kullanılan düzeylere göre kabul edilebilir minimum konsantrasyon eşliğine daha yakın olması düşünürebilir. Bu durum indeksin çocuklar için yeniden tanımlanması gerektiğini düşündürmektedir. Bazı ajanların tüketimindeki azalma marjı yetişkinlerde daha büyük olabilirken, bu sadece nosisepsiyonla değil, aynı zamanda anestezik ajanların hemodinamik değişkenler üzerindeki etkisiyle de ilişkilidir. Bu anlamda ne cilt iletkenliği ne de SPI monitörizasyonu, intraoperatif dönemde plazma stres hormonu seviyelerindeki (adrenalin, noradrenalin, adrenokortikotropik hormon ve kortizol) değişiklikleri güvenilir bir şekilde öngöremez (56).

#### **Nosisepsiyon düzeyi indeksi (Nociception Level -NOL Index) monitörü**

Nosisepsiyon düzeyi indeksi, kalp atım hızı değişkenliğinin (0,15 ila 0,4 Hz bant gücünde), pletismograf dalga amplitü-

dünün ve cilt iletkenliğinin bir fonksiyonu olarak bildirilen, çoklu biyosinyallerden kaynaklı farklı parametreleri entegre eden bir skordur (57). Tüm biyosinyaller, fotopleletismografik ve galvanik cilt sensörleri, cilt sıcaklığı sensörü ve üç eksenli akselerometre içeren ve sağ elin işaret parmağına yerleştirilen bir parmak probu ile toplanır. Nosisepsiyon düzeyi indeksi, her 5 saniyede bir güncellenen, 0 ila 100 arasında değişen, birimsiz bir dizindir; daha düşük değerler, daha düşük sempatik aktivasyonu, daha derin analjeziyi ifade eder (önerilen değerler idame için 10 ila 25 arasındadır). Genel anestezisi altında, NOL indeksinin entübasyon, insizyon ve tetanik stimülasyon gibi ağırlı uyarılara yanıtları öngörmede kalp hızı ve ortalama arter basıncından (OAB) daha yüksek intraoperatif duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (58). Majör abdominal cerrahi sırasında NOL rehberliğinde uygulanan analjezi ile remifentanil tüketiminin %30 daha az olduğu bildirilmiştir (59). Nosisepsiyon düzeyi indeksindeki peristimulus değişikliklerinin de remifentanil dozu ile korele olduğu bildirilmiştir (60). Fentanil ve sevofluran anestezisi ile yapılan batın cerrahisinde, standart olarak kalp hızı ve ortalama kan basıncı rehberliğinde fentanil uygulanan hastalara göre NOL rehberliğinde fentanil uygulanan hastalarda postoperatif fentanil ve morfin tüketiminde anlamlı olmayan farklılıklara rağmen, postoperatif ağrı skorlarında bir iyileşme görülmüştür (61). Bununla birlikte, bu çalışmada, hastaların NOL değerlerinin tümü önerilen değerler olan 10-25 aralığında veya altında olduğu için, NOL rehberliğindeki uygulama ve standart bakım sırasındaki NOL değerleri arasında net bir fark gözlenmemiştir. Bu da önerilen değer aralığının (10-25) görece dar olması ve büyük ölçüde tüm dinamik aralığın (0-100) içinde ortalanmaması nedeniyle, NOL indeks ölçeği tanımının NOL rehberliğinde uygulama için çok iyi ayarlanmadığını göstermektedir. Nosisepsiyon düzeyi indeksi daha fazla duyarlılıkla bilgi verebilmesi için yeniden ölçeklendirilmelidir (43).

Nosisepsiyon düzeyi indeksinin yan parametreleri veya modülatörleri olarak ağrı izleme cihazı (Pain Monitoring Device-PMD100) (Medasense Biometrics, İsrail) monitöründeki sıcaklık ve akselerometrenin rolü de net değildir. Ayrıca, rejyonal anestezisi, kombine rejyonal ve lokal analjezi ve sedasyon gibi diğer önemli uygulamalarda NOL indeksi üzerine araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### **Cilt iletkenliği (Skin Conductance) monitörizasyonu**

Cilt iletkenliği aljezimetre (Med-Storm, Norveç) sistemi, sempatik aktivitedeki artışların palmar ve plantar ter bezlerinin aktivasyonu ile sonuçlandığı durumda sempatik sinir sistemi aktivitesinin göstergesi olarak cildin galvanik değişkenliğini ölçer (43). Cilt iletkenliği, ter buharlaşmadan önce geçici olarak artar, terle birlikte tekrar azalır ve buna bağlı dalgalanma görülür. Cilt iletkenliği aljezimetresi, palmar ve plantar alanlarda iletilen bir mikro akımdan- saniyedeki tepe

noktaları (peaks per second-PPS) cinsinden- kaynaklı cilt iletkenliğindeki mikro dalgalanmaları ölçer. Ölçüm genellikle yetişkinlerde eller ve yeni doğanlarda ise ayaklardan yapılır. Üreticilere göre, PPS parametresi görsel analog skala (visual analogue scale-VAS) kullanılarak şu şekilde yorumlanmalıdır: PPS 0–0,07 ise, ağrı yok; PPS 0,13–0,21 ise, ağrı yok veya VAS 40'tan az; PPS- 0,26 ise, hasta aktif ve VAS 40-50 civarında; PPS 0,33 ise, hasta muhtemelen ağrı çekiyor ve VAS 60-80 civarında; ve PPS 0,4-0,7 ise, hasta muhtemelen ağrı çekiyor ve VAS 80-100 arasındadır.

Cilt iletkenliği ile nosiseptif uyarılar arasında perioperatif korelasyonlar bildirilmiştir (62). Plazma hormon seviyelerine dayalı orta ya da şiddetli ağrı olarak tanımlanan zaman noktalarında PPS olarak ölçülen cilt iletkenliği orta düzeyde duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (56). Bununla birlikte, cilt iletkenliği, intraoperatif dönemde stres hormonu plazma seviyelerindeki değişiklikleri güvenilir bir şekilde öngörmez. Cilt iletkenliğini kullanmanın klinik yararları net değildir; bu, biyosinyallerin doğasına, olası karıştırıcı etkilere veya bu biyosinyali tanımlamak için kullanılan seçilmiş ölçüte (yani, PPS) bağlı olabilir. Üreticiye göre, fizyolojik açıdan bakıldığında, sıcaklık (22–42°C), genel hipoksi, düşük veya yüksek kan volümü, beta-blokerler veya epinefrinden etkilenmediği için cilt iletkenliğini izlemek avantajlıdır (54,63). Ancak, bu iddiaları doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

### Spinal Reflekse Dayalı Monitörler

#### **Nosiseptif fleksör refleksi (Nociceptive Flexor Reflex-NFR)**

Ekstremiteleri nosiseptif uyarılardan koruyan geri çekme reflekslerinden sorumlu sistem afferent fleksör refleksi sistemidir ve bu sistem nosiseptif fleksör refleksi olarak tanımlanır (64). Sural sinirin retromalleolar kısmı üzerindeki derinin uyarılması her zaman biceps femorisin aktivasyonuna ve sonuçta dizin fleksiyonuna neden olur, bu RIII refleksi olarak adlandırılır. Bu yanıt A-delta liflerine dayanır ve ağrı algısı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. RIII refleksi araştırmaları, nosiseptif uyarıların genellikle ipsilateral fleksiyona neden olduğunu, ancak fleksör kasların üzerindeki deri uyarıldığında ekstansiyon da oluşabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, ekstremitelerin nosiseptif stimülasyonu ile oluşan tepkileri ifade etmek için daha genel bir terim olan "geri çekilme refleksi" tanımı kullanılır.

Nosiseptif fleksör refleksi sistemi, RIII refleksi sistemi (Dolosys GmbH, Almanya) olarak da bilinir ve analjezi seviyesinin bir göstergesi olarak EMG aktivitesindeki değişikliklerle ölçülen bir spinal polisinnaptik geri çekilme refleksini ortaya çıkarmak için gereken eşik elektrik yoğunluğunu tanımlar (65). Sural sinire elektriksel uyarı verilerek biceps femoris kas EMG'si ile etkisi ölçülür. Gerekli akım miktarı analjezi ile artar (66). Nosiseptif fleksör refleksi ayrıca merkezi sensitizasyon ve

kronik ağrı çalışmalarında da kullanılmıştır (67). Propofol ve remifentanil ile genel anestezi sırasında, remifentanil ile RIII eşiği artar, laringeal maske yerleştirilmesi ve cilt insizyonu gibi ağrılı uyarılara hareket yanıtını belirleme gücü, BIS, ağrılı uyarana yanıt indeksi veya bileşik değişkenlik indeksi gibi diğer indekslere göre daha yüksektir (66,68).

Nosiseptif fleksör refleksi, cinsiyete, yaşa, kiloya (obezite) ve bazı bilinen fizyolojik faktörlere bağlıdır (65). Nöromusküler blokajın derecesi, cilt impedansı, periferik sinir değişiklikleri ve kas hastalıkları kullanımını kısıtlayan faktörlerdir.

#### **Nosisepsiyon Monitörlerinin Kullanımının Opioid Tüketimine Etkisi Var mı?**

Meijer ve ark. intraoperatif dönemde nosisepsiyon monitörü rehberliğinde uygulanan anestezi ile standart hemodinamik parametrelere göre uygulanan anestezi pratiklerinin intraoperatif opioid tüketimi, hemodinamik kontrol, postoperatif ağrı ve ağrı tedavisini karşıladıkları bir sistematik derleme yayınlamışlardır (69). Buna göre intraoperatif opioid tüketimini azaltan tek monitörün SPI monitörü olduğu saptanmıştır. Yazarlar, bazı nosisepsiyon monitörleri umut verici sonuçlar gösterse de nosisepsiyon monitörizasyonunun intraoperatif opioid tüketimi veya anestezi ile ilgili diğer sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin kesin sonuçlar çıkarılamayacağını bildirmişlerdir.

Ayrıca Benarjee ve MacDougall, genel anestezi uygulanmış erişkin cerrahi hastalarda nosisepsiyon monitörizasyonun ağrı, opioid/analjezik tüketimi ve/veya opioidle ilişkili advers olaylar üzerinde klinik ve maliyet etkinliğini araştırmışlardır (70). Yazarlar, sonuçların nosisepsiyon monitörizasyonu ile intraoperatif opioid tüketiminin, standart izlemeye göre daha az olabileceğini düşündürse de gruplar arasındaki farklılıkların her zaman istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını, intraoperatif yan etkiler, postoperatif opioid veya analjezik tüketimi, postoperatif ağrı ve postoperatif yan etkiler açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir.

#### **Gelecekteki Monitörler**

Genel anestezi sırasında noksiyus uyarılara verilen EEG reaksiyonları, merkezi sinir sistemine giren uyarı bilgisinin tamamlanmamış bir blokajını gösterir. Gözlemlenen bu EEG reaksiyonlarının farkına varılması ve miktarının belirlenmesi, anestezi titrasyondan ayrı olarak analjezik ilaç uygulamasını optimize ederek intraoperatif klinik kararlara rehberlik edebilir. Bütünsel bir EEG izleme sistemi tasarlayacaksa, noksiyus uyarılar tarafından tetiklenen tüm farklı tepkileri anlamlı ve ardından bunları algılayabilen araçları uygulamalıyız. Noksiyus bir stimülasyona olası reaksiyon türleri ile ilgili olarak ham EEG'nin ya da yoğunluk spektral dizisinin (DSA)

kapsamlı bir şekilde izlenmesi, hastanın EEG'si zaten monitörize edildiği için daha fazla maliyet veya risk getirmeyecektir (22). Klinisyen, EEG'de nosiseptif kaynaklı değişikliklerin oldukça değişken olabileceğinin ve beta uyarılması, delta uyarılması ve alfa kaybı paternlerini içerebileceğinin farkında olmalıdır. Bu EEG değişikliklerinin sebeplerinin, artan hipnotik ilaçlar yerine genellikle artan analjezikler (opioidler veya bölgesel lokal anestezi blokalarının oluşturulması) ile en iyi şekilde tedavi edilebileceği ileri sürülmektedir.

Diğer yandan çok yakın zamanda, rölatif olarak parasempatik tonusu izlemek için kullanılabilen yüksek frekans değişkenlik indeksi (high frequency variability index- HFVI, M-doloris Medical Systems) tanımlandı (71). Analjezi nosisepsiyon indeksi ile aynı algoritmayı kullanır; bu nedenle, ANI ve HFVI farklı isimlere sahip olmalarına rağmen aynı değişkenlerdir. Başlangıçta ANI monitöründe yalnızca ANI görüntülenirken, HFVI ile özel bir modül kullanılarak Root® (Masimo Corp.) monitöründe EEG ve perkütan oksijen saturasyonu gibi diğer biyometrik bilgilerle birlikte görüntülenebilir. Analjezi nosisepsiyon indeksine benzer şekilde, HFVI de göğüs ön kısmına yerleştirilmiş iki sensör kullanılarak EKG dalga biçimleri elde eder ve değerlendirir. Yüksek frekans değişkenlik indeksi Temmuz 2022'de kullanıma sunulduğu için henüz yayınlanmış hiçbir çalışma yoktur.

## SONUÇ

Sonuç olarak, nosisepsiyon/antinosisepsiyon dengesinin izlenmesindeki ilerlemelere rağmen, bu sistemlerin klinik yararlılığı tartışmalıdır. Merkezi sinir sistemi ile ilişkili mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır; hipnotikler, analjezikler ve nöromusküler bloke edici ajanlar arasındaki farmakolojik etkileşimler EEG monitörlerini etkiler ve eşlik eden ilaçlar ve aritmiler, otonomik tepkileri ölçen monitörlerin performansını değiştirebilir.

Analjeziklerin ve hipnotiklerin uygulanmasına bireysel bir yaklaşım, olumsuz intraoperatif olayların ortaya çıkmasını önleyebilir, iyileşmeyi hızlandırabilir ve postoperatif komplikasyon riskini azaltabilir. Bireysel yaklaşımların yapılabilmesi için mevcut ve gelecek vaat eden monitörlerin kullanımıyla ilgili yapılacak büyük ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Bu tür çalışmalar nosisepsiyon/antinosisepsiyon dengesini izleyen monitörlerin klinik uygulamadaki yararlılıklarına dair sağlam kanıtlar sunabilir.

### YAZAR KATKILARI

**Çalışmanın fikri veya tasarımı:** HB

**Makalenin taslağının hazırlanması:** SC

Tüm yazarlar (HB, SC) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Lake A. Balanced anaesthesia 2005: Avoiding the transition from acute to chronic pain. *South Afr J Anaesth Analg* 2005;11(1):14-8.
2. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, pain, negative moods and behavior selection. *Neuron* 2015;87(3):474-91.
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976-82.
4. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anaesthesia: Theory and practise. *Anesth Analg* 2018;127(5):1246-58.
5. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308(1136):361-74.
6. Lichtner G, Auksztulewicz R, Velten H, et al. Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018;121(1):291-302.
7. Kox WJ, von Heymann C, Heinze J, Prichep LS, John ER, Rundshagen I. Electroencephalographic mapping during routine clinical practice: Cortical arousal during tracheal intubation? *Anesth Analg* 2006;102(3):825-31.
8. Rundshagen I, Schröder T, Prichep LS, John ER, Kox WJ. Changes in cortical electrical activity during induction of anaesthesia with thiopental/fentanyl and tracheal intubation: A quantitative electroencephalographic analysis. *Br J Anaesth* 2004;92(1):33-8.
9. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 2004;100(4):818-25.
10. Garcia PS, Kreuzer M, Hight D, Sleigh JW. Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: A narrative review and approach to analgesic titration. *Br J Anaesth* 2021;126(2):445-57.
11. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anaesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010;363(27):2638-50.
12. Prichep LS, Gugino LD, John ER, et al. The patient state index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004;92(3):393-9.
13. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing an anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89(4):980-1002.
14. Viertio-Oja H, Maja V, Särkelä M, et al. Description of the entropy algorithm as applied in the datex-ohmeda S/5 entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(2):154-61.
15. Shoushtarian M, McGlade DP, Delacretaz LJ, Liley DT. Evaluation of the brain anaesthesia response monitor during anaesthesia for cardiac surgery: A double-blind, randomised controlled trial using two doses of fentanyl. *J Clin Monit Comput* 2016;30(6):833-44.
16. Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, et al. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anaesthesia. *Anesth Analg* 2014;119(2):288-301.



17. Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(8):933-41.
18. Bojak I, Liley DTJ. Modeling the effects of anesthesia on the electroencephalogram. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2005;71(4 Pt1):041902.
19. Liley DTJ, Cadusch PJ, Gray M, Nathan PJ. Drug-induced modification of the system properties associated with spontaneous human electroencephalographic activity. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2003;68(5 Pt1):051906.
20. Zetterberg LH. A mathematical model for analysis of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;26(3):338.
21. Liley DTJ, Sinclair NC, Lipping T, Heyse B, Vereecke HEM, Struys MMRF. Propofol and remifentanyl differentially modulate frontal electroencephalographic activity. *Anesthesiology* 2010;113(2):292-304.
22. Barrett AB, Murphy M, Bruno MA, et al. Granger causality analysis of steady-state electroencephalographic signals during propofol-induced anaesthesia. *PLoS One* 2012;7(1):e29072.
23. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiology* 2005;17(2):86-90.
24. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000;90(1):161-7.
25. Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg* 2012;114(4):759-70.
26. Ellerkmann RK, Grass A, Hoeft A, Soehle M. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2013;116(3):580-8.
27. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005;101(3):765-73.
28. Wang X, Zhang J, Feng K, et al. The effect of hypothermia during cardiopulmonary bypass on three electroencephalographic indices assessing analgesia and hypnosis during anesthesia: Consciousness index, nociception index, and bispectral index. *Perfusion* 2020;35(2):154-62.
29. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98(3):621-7.
30. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;101(6):1275-82.
31. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Esch JS. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 entropy module and the bispectral index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101(6):1283-90.
32. Seitsonen ERJ, Korhonen IKJ, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(3):284-92.
33. Gruenewald M, Zhou J, Schloerker N, et al. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: A randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2007;62(12):1224-9.
34. Loewenfeld IE. The light reflex. Pupillary reflex pathways. In: Loewenfeld IE (editor). *The Pupil: Anatomy, Physiology and Clinical Applications*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1999;198-240.
35. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003;91(3):347-52.
36. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, et al. Pupillometry-guided intraoperative remifentanyl administration versus standard practice influences opioid use: A randomized study. *Anesthesiology* 2017;127(2):284-92.
37. Defresne A, Barvais L, Clement F, Bonhomme V. Standardised noxious stimulation-guided individual adjustment of remifentanyl target-controlled infusion to prevent haemodynamic responses to laryngoscopy and surgical incision: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35(3):173-83.
38. Kantor E, Montravers P, Longrois D, Guglielminotti J. Pain assessment in the postanaesthesia care unit using pupillometry: A cross-sectional study after standard anaesthetic care. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(2):91-7.
39. Dualé C, Julien H, Pereira B, Abbal B, Baud C, Schoeffler P. Pupil diameter during postanesthetic recovery is not influenced by postoperative pain, but by the intraoperative opioid treatment. *J Clin Anesth* 2015;27(1):23-32.
40. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: A prospective and observational study. *Anesthesiology* 2012;116(5):1006-12.
41. Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanyl target-controlled infusion: A crossover randomized pilot study. *Anesth Analg* 2018;126(1):70-7.
42. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth* 2012;108(4):648-54.
43. Martinez-Vazquez P, Jensen EW. Different perspectives for monitoring nociception during general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2022;75(2):112-23.

44. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012;26(4):289-94.
45. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/ Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *J Clin Monit Comput* 2016;30(6):977-84.
46. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: A clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology* 2017;127(2):272-83.
47. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth* 2018;121(2):462-8.
48. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, et al. Postoperative pain assessment in children: A pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth* 2015;115(6):890-5.
49. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-antinociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27(2):235-47.
50. Graça R, Lobo FA. Analgesia Nociception Index (ANI) and ephedrine: A dangerous liaison. *J Clin Monit Comput* 2021;35(4):953-4.
51. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98(4):447-55.
52. Chen X, Thee C, Gruenewald M, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: A pilot study. *Anesthesiology* 2010;112(5):1175-83.
53. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013;110(4):622-8.
54. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: Skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia* 2009;64(7):727-31.
55. Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS. Comparison of surgical pleth index-guided analgesia with conventional analgesia practices in children: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;122(6):1280-7.
56. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, et al. Monitoring of intraoperative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia* 2010;65(10):1001-6.
57. Ben-Israel N, Kligler M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013;27(6):659-68.
58. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the nociception level index: A noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology* 2016;125(1):193-203.
59. Meijer FS, Martini CH, Broens S, et al. Nociception-guided versus standard care during remifentanil-propofol anesthesia: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2019;130(5):745-55.
60. Renaud-Roy E, Stockle PA, Maximos S, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anaesth* 2019;66(9):1049-61.
61. Meijer F, Honing M, Roor T, et al. Reduced postoperative pain using nociception level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: A randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2020;125(6):1070-8.
62. Smith CJ, Johnson JM. Responses to hyperthermia. Optimizing heat dissipation by convection and evaporation: Neural control of skin blood flow and sweating in humans. *Auton Neurosci* 2016;196(4):25-36.
63. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(7):887-95.
64. de Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3(1):69-80.
65. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans- review article. *Pain* 2002;96(1-2):3-8.
66. von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 2010;104(2):201-8.
67. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994;68(3):266-73.
68. von Dincklage F, Correll C, Schneider MHN, Rehberg B, Baars JH. Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia* 2012;67(8):899-905.
69. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput* 2020;34(4):629-41.
70. Benarjee S, MacDougall D. Nociception monitoring for general anesthesia: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. CADTH rapid response report; summary with critical appraisal. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538275/pdf/Bookshelf\\_NBK538275.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538275/pdf/Bookshelf_NBK538275.pdf). Available date: 22/12/2022.
71. Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: Promising indicators of relative parasympathetic tone. *J Anesth* 2022 (Online ahead of print)