

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



CERRAHİ İŞLEM SONUNDA İZLENEN
SURGICAL PLETH INDEX DEĞERLERİNİN
POSTOPERATİF AĞRI SKORU VE ANALJEZİ TÜKETİMİ İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek HÜNDÜR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mukadder ORHAN SUNGUR

İSTANBUL

2021

Bu tez çalışması İstanbul Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından
onaylanmıştır.
Dosya No 936-2018



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Anesteziyoloji, Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zerrin Sungur'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan hep çok mutlu olduğum, tezimin her aşamasında sabır, destek ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur ve Doç. Dr. Ahmet Ali'ye;

Eğitimim süresince öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Doç. Dr. Ahmet Kemalettin Koltka, Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Doç. Dr. Aysu Şalvız, Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz, Doç. Dr. Demet Altun Bingöl, Doç. Dr. Günseli Orhun, Yard. Doç. Dr. Hacer Ayşen Yavru, Yard. Doç. Dr. Halil Çetingök'e;

Uzmanlık eğitimim döneminde emekli olan değerli hocalarım Anabilim Dalı eski başkanları Prof. Dr. Lütfi Telci ve Prof. Dr. Kamil Mehmet Tuğrul'a, Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Prof. Dr. İbrahim Özkan Akıncı ve Yard. Doç. Dr. Süleyman Küçükay'a;

Bu zorlu asistanlık sürecinde bana destek olan ve üzerimde emeği bulunan her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim tüm uzmanlarımıza; tüm asistan arkadaşlarıma; her sorunumuzda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterliği ekibimize; birlikte çalıştığım değerli hemşire, anestezi teknikeri ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma;

Bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir zaman desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen canım annem ve babama,

Her anımda yanımda hissettiğim değerli abim ve meslektaşım kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilek Hündür

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa numarası

KISALTMALAR DİZİNİ	I
TABLolar LİSTESİ	II
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ	III
ÖZET	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER	5
A. Analjezi Derinliğinin Ölçülmesi.....	7
1) EEG verilerine dayalı monitörler.....	7
a) Bileşik Değişkenlik İndeksi	7
b) Spektral Entropi.....	8
2) Refleks Yolaklar.....	9
a) Kardiyak Barorefleksin Susturulması.....	9
b) Pupillometre.....	10
c) Normal Nosisseptif Fleksiyon Refleksi Eşik Değeri.....	11
3) Otonomik Tonüsü/ Cevabı Kullanan Monitörler.....	11
a) Cilt İletkenliği.....	11
b) Analjezi Nosisepsiyon İndeksi.....	12
c) Surgical Pleth Index.....	14
i. Tanım ve çalışma prensibi.....	14
ii. Sağladığı bilgiler.....	17
iii. SPI değerinde değişikliğe yol açan dış etkenler.....	18
iv. SPI kullanım alanları.....	19

B. POSTOPERATİF AĞRI.....	25
1) POSTOPERATİF AĞRININ ÖLÇÜLMESİ.....	27
a) Görsel Analog Skala.....	27
b) Sayısal Değerlendirme Skalaları.....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM	29
IV. BULGULAR	35
V. TARTIŞMA	44
VI. SONUÇ	47
VII. KAYNAKLAR	48
VIII. ÖZGEÇMİŞ.....	56

KISALTMALAR DİZİNİ

ANI: *Analgesia nociception index*; Analjezi Nosisepsiyon İndeks

ASA: *American Society of Anesthesiologists*; Amerikan Anesteziyoloji Cemiyeti

AUC: *Area Under Curve*; Eğri altında kalan alan

BIS: *Bispectral Index*, Bispektral İndeks

CARDEAN: *CARDiovascular DEpth of Analgesia*; Kardiyak barorefleksin susturulması

CVI: *Composite Variability Index*; Bileşik Değişkenlik İndeksi

EEG: Elektroensefalogram

EKG: Elektrokardiyogram

EMG: Elektromiyogram

FDA: *Food and Drug Administration*; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GABA: Gamma-aminobutirik asit

KAA: Kalp Atım Aralıkları

NIBP: *Noninvasive Blood Pressure*; Noninvaziv Kan Basıncı

NRS: Numeric Rating Scale

PNG: Pletismografik Nabız Dalga Genliği

PPG: *Plethysmography*; Fotopletismografi

RE: *Response Entropy*; Yanıt Entropisi

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

SC: *Skin conductance*; Cilt İletkenliği

SE: *State Entropy*; Durum Entropisi

SPI: *Surgical Pleth Index*; Cerrahi Pletismografik İndeks

TCI: *Target Controlled Infusion*; Hedef Kontrollü İnfüzyon

TOF: *Train of four*, Dörtlü Uyarı

VAS: Vizüel Analog Skala

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. SPI, ağrı skoru ve opioid tüketimi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar

Tablo 2. ROC eğrisi kullanılan çalışmalar

Tablo 3. Analjezi Değerlendirme Yöntemleri

Tablo 4. Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi

Tablo 5. Demografik Veriler

Tablo 6. SPI, KTA (atım/dk) ve OAB (mmHg) değerleri

Tablo 7. Postoperatif NRS Verileri

Tablo 8. Analjezik Tüketimi

Tablo 9. Düşük ve Yüksek NRS Grupları arasındaki demografik özellikleri

Tablo 10. İki grup arası tüketilen Propofol ve Remifentanil dozu

Tablo 11. Düşük NRS grubu ve Yüksek NRS grubu arasındaki SPI değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1. Entropi monitorizasyonu

Şekil 2. Entropi klinik değerleri

Şekil 3. Pupillometre

Şekil 4. SC klinik kullanımı

Şekil 5. ANI monitörü elektrotlarının yerleşimi

Şekil 6. ANI parametreleri

Şekil 7. PPG nabız dalga formu

Şekil 8. Normalize edilmiş PPG dalga formları

Şekil 9. SPI monitorizasyonu

Şekil 10. VAS cetveli

Şekil 11. SPI probu

Şekil 12. Entropi monitorizasyonu

Şekil 13. Veri toplanan noktalar zaman çizgisi

Şekil 14. Çalışmaya alınan hasta nüfusu

Grafik 1. Korelasyon grafiği

Grafik 2. ROC eğrisi

ÖZET

AMAÇ: Bu prospektif gözlemsel çalışmada elektif kraniyal cerrahi operasyon bitiminde görülen SPI değerlerinin postoperatif dönemdeki akut ağrıyı belirlemedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Etik kurul onayı ve hasta onamlarının alınmasından itibaren yaşları 18-65 arası değişen, ASA skoru I-III arası, Ocak 2019-Haziran 2021 tarihleri arasında elektif kraniyal cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların cerrahi bitiminde gözlenen SPI değerleri not edilerek postoperatif ağrıları NRS ile değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, preoperatif durumu ve operasyonla ilişkili veriler ve postoperatif takip verileri not edildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 52 hastada yapılan istatistiksel analiz sonucunda $SE \geq 60$ öncesi beş dakika boyunca kaydedilen en yüksek SPI değeri ile postoperatif 30 dakika süresince görülen en yüksek NRS skoru arasında korelasyon olduğu görüldü ($r=0,480$, $p<0,001$). Postoperatif dönemdeki NRS skorları kaydedilerek elde edilen veriler sonrası $NRS \geq 5$ olan hastalar Yüksek NRS Grubu, $NRS < 5$ olan hastalar Düşük NRS Grubu olarak ikiye ayrıldı. Yüksek ve Düşük NRS gruplarındaki hastaların SPI değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Elde ettiğimiz verilere göre ölçülen en yüksek SPI değerinin hastanın postoperatif dönemde NRS skorunun en az bir kere 5 ve üstü olacağının yani NRS skorunun yüksek olup olmayacağının öngörülebilirliği ROC eğrisi ile değerlendirildi ($AUC=0.796$ [%95CI:0.675-0.918]). Kesme değeri 75,5 olarak kabul edildiğinde SPI değerinin postoperatif akut ağrıyı öngörmedeki özgüllüğü %72, duyarlılığı ise %71 olarak bulundu.

SONUÇ: Bu çalışmada kraniyotomi operasyonları sonrası görülen SPI değerlerinin, postoperatif orta-yüksek dereceli akut ağrıyı öngörebileceği gösterilmiştir. Non-invaziv SPI monitorizasyonu artmış opioid kullanımının neden olduğu komplikasyonların azalmasını sağlayarak hastane yatış süresinin kısalmasına böylece maliyette azalmaya neden olabilir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this prospective observational study, it was aimed to investigate the role of SPI values observed at the end of elective cranial surgery in determining acute pain in the postoperative period.

MATERIAL AND METHODS: After ethics committee approval and patient consent was obtained, patients who underwent elective cranial surgery between January 2019-June 2021, aged between 18-65 years, ASA scores between I-III were included in the study. The SPI values observed at the end of the surgery were recorded and postoperative pain was evaluated with NRS. Demographic data of the patients, preoperative status and data related to the operation, and postoperative follow-up data were noted.

RESULTS: As a result of the statistical analysis performed on 52 patients who participated in the study, it was observed that there was a correlation between the highest SPI value recorded for five minutes before SE>60 and the highest NRS score observed during the postoperative 30 minutes ($r=0,480$, $p<0,001$). After the data obtained by recording the NRS scores in the postoperative period, patients were divided into two groups: High NRS Group ($NRS\geq 5$), Low NRS Group ($NRS<5$). There was a significant difference between the SPI values of the patients in the High and Low NRS Groups ($p<0,05$). The predictability of the highest SPI value measured in the postoperative period that the NRS score of the patient would be 5 and above at least once, that is, whether the NRS score would be high or not, was evaluated with the ROC curve ($AUC=0.796$ [%95CI:0.675-0.918]). When the cut-off value was accepted as 75,5, the specificity of the SPI value in predicting postoperative acute pain was 72%, and the sensitivity was 71%.

CONCLUSION: In this study, it has been shown that SPI values observed after craniotomy operations can predict postoperative moderate-to-high grade acute pain. Non-invasive SPI monitoring may reduce the complications caused by increased opioid use, thus shortening the hospital stay and reducing the cost.

I. GİRİŞ

Postoperatif ağrı yönetimi anestezi uygulamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Ameliyat sonrasında hasta konforunun sağlanması, ameliyat sonrası rehabilitasyonun en erken dönemde başlayabilmesi, sürecin hastalarda depresyon, anksiyete gibi duygu durum bozukluklarına ve post-travmatik stres bozukluğu gibi patolojik durumlara sebebiyet vermemesi adına postoperatif dönemde operasyon nedeniyle oluşan ağrının en etkin şekilde yönetilmesi gerekmektedir¹.

Günümüzde bu süreç dengeli anestezi felsefesinin bir parçası olarak intraoperatif dönemde başlamakta ve postoperatif döneme sarmaktadır. Hasta genel anesteziden uyandırılmadan önce yeterli analjezinin sağlanamaması durumunda, postoperatif dönemde ağrı şiddetinde ve bunu kesmek için ihtiyaç duyulan toplam opioid dozunda artış olduğu bilinmektedir². Artmış opioid kullanımı ise ağrı ile gelen kalp hızında artış, hipertansiyon gibi medikal problemlerin yanına bulantı, kusma, konstipasyon, uyku durumunda artış, solunum depresyonu gibi opioid kullanımına ikincil komplikasyonların da eklenmesine neden olmaktadır². Bu nedenle hasta genel anesteziden uyandırılmadan önce yeterli analjezinin temini, süreçte önemli bir yer edinmektedir.

Rutin pratikte, bu dönemde yapılan analjezi uygulamalarının bir standardı bulunmamakta uygulayıcıya, hastaya ve cerrahiye göre geniş bir değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle analjezi yönetimi her hastada optimal olarak sağlanamamakta ve buna bağlı olarak postoperatif dönemde hastaların ağrı deneyimleri değişkenlik göstermektedir. Cerrahi Pletismografik İndeks (*Surgical Pleth Index*, SPI), genel anestezi altındaki hastaların analjezi ihtiyacını değerlendirmek için geliştirilmiş olan ve nabız dalgasının pletismografik olarak incelenmesi prensibine dayanan, bir sensör üzerinden non-invaziv olarak çalışan bir araçtır. Bu araç, ağrıya sekonder olarak oluşan otonom sinir sistemindeki aktivasyonun objektif değerlendirilmesine olanak sağlamakta ve bunu kullanıcıya aletin algoritmasına göre belirlenmiş bir değerle ifade etmektedir³. Ancak hangi değerlerin yeterli analjeziye karşılık geldiği hasta nüfuslarında geniş bir değişkenlik göstermektedir.

Çalışmamızda, SPI kullanımının kraniyotomi ile cerrahi operasyon gerçekleştirilmiş hastalarda postoperatif akut ağrıyı öngörmedeki yerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Böylece ağrıyı öngören kesme değerlerinin saptanması ve buna uygun erken analjezik kullanımı ile hastaların ağrıya sekonder oluşabilecek olan hemodinamik değişikliklerden korunacağı, gereksiz opioid tüketiminde azalma sağlayarak olası opioid yan etkilerinden kaçınılacağı ve maliyette azalma sağlanabileceği düşünüldü.



II. GENEL BİLGİLER

Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (International Association for Study of Pain) ağrıyı ‘mevcut ya da potansiyel doku hasarıyla ilişkili rahatsız edici emosyonel ve duyuşsal bir deneyim’ şeklinde tanımlamıştır⁴.

Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür⁵. Anti-nosisepsiyon ise ağrılı uyarıların nosiseptörler aracılığı ile neden olduğu etkinin önlenmesidir. Genel anestezi hipnoz, anti-nosisepsiyon ve hareketsizliğin bir birleşimi olarak tanımlanabilir. Anestezide ana hedef, 'nosisepsiyon ve anti-nosisepsiyon' arasında yeterli bir denge elde etmektir. Nosisepsiyonun, sempatik sinir sistemini uyararak hipofizer ve sürrenal hormonların sekresyonunu arttırdığı, dolaşımda katekolaminlerin artışı ile taşikardi ve hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir⁶. Hipnozun yani anestezi derinliğinin ise cerrahi işlemler sırasında optimum düzeyde tutulmasının önemi büyüktür çünkü cerrahi girişim sırasında anestezi derinliğinin fazla olması organ perfüzyonunda azalmaya, kardiyovasküler depresyona ve hatta ölüme sebep olabilirken gereğinden az olması ise farkındalık ve hemodinamik instabiliteye neden olabilir.

Ağrı ölçümünün, bilinci açık olan hastalara kıyasla sedasyon veya genel anestezi altındaki hastalarda farklı özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Anestezi altında bile doku hasarı ile nosiseptörlerin uyarılması santral sinir sistemini aktive etmektedir. Kimyasal, mekanik veya termal uyarılar doku hasarlanmasına yol açarak veya damarsal bütünlüğü bozarak ağrının subjektif etkilerine ilaveten otonomik (kalp hızı veya kan basıncında değişiklik) veya hormonal (adrenal ve hipofizer sekresyonlar) yanıtlar ortaya çıkarabilir^{7,8}. Ancak hastanın genel anestezi altında ağrıyı tanımlaması mümkün olmadığından farklı ölçme ve değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Nosisepsiyon ve antinosisepsiyon arasındaki intraoperatif dengeyi izlemek için son on yıl içinde farklı fizyolojik yaklaşımlarla birkaç noninvaziv araç araştırılmış ve kullanıma hazır hale getirilmiştir. Bu yöntemlerin amaçları intraoperatif ve postoperatif opioid dozunu bireyselleştirip, uygulanabilecek çok düşük ve yüksek dozlardan kaçınmayı sağlamaktır⁹. Opioid kullanımı her ne kadar akut postoperatif ağrı tedavisinin temelini oluştursa da son 20 yılda opioid kaynaklı yüz binlerce ölümün nedeni olmuştur ve milyonlarca kişi ve ailesi opioidlerin yanlış kullanımından veya kötüye kullanılmasından olumsuz etkilenmiştir. Artan opioid kullanımının en büyük nedenini ise optimal ağrı yönetimine yönelik iyi niyetli

girişimler oluşturmaktadır. Opioid bağımlılığı yüz binlerce ölüme neden olmanın yanında maliyet artışına da yol açmaktadır. Ulusal ve uluslararası birçok kuruluş, farkındalığı arttırmak ve opioid kullanım uygulamalarını azaltmak için müdahaleler başlatmış opioid kullanımını en aza indirmeyi hedeflemiřtir¹⁰. Bu kapsamda analjezik kullanımının bireyselleştirilmesi için Cerrahi Pletismografik İndeks (*Surgical Pleth Index*, SPI) yönteminin anestezinin analjezik komponentinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürölmüştür.



A. ANALJEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜLMESİ

Uyanık hastalarda ağrının değerlendirilmesi görsel analog skala veya sayısal skorlar ile gerçekleştirilebilir. Fakat bu skorları anestezi altında değerlendirmek mümkün değildir çünkü hastanın bilinçli olmasını gerektirir. Anestezi altında yetersiz analjezi kendini kalp atımında hızlanma, kan basıncında artış, terleme, pupil çapında artış, solunumun hızlanması, göz yaşarması veya hareket gibi otonomik reaksiyonlar ile gösterebilir. Ancak bu bulgular yeterince özgül değildir. Bu nedenle çeşitli analjezi monitorizasyon yöntemleri geliştirilmiştir.

Genel anestezi altında analjezi derinliğinin doğru şekilde ölçülebilmesi için yeterli anestezi derinliğinin sağlanmış olması gerekir. Bu amaçla elektroensefalogram (EEG) verilerine dayalı monitörler klinik kullanımda yaygın olarak bulunur. Bu yöntemlerden en sık kullanılanlar ise bispektral indeks (*Bispectral index*, BIS) ve entropi ölçüm yöntemleridir.

Analjezi ölçüm yöntemleri ise üç ana başlık altında toplanabilir. Bunlar: EEG verilerine dayalı monitörler, refleks yollar ve otonomik tonus/cevabı kullanan monitörlerdir.

1) EEG Verilerine Dayalı Monitörler

Aslında EEG ölçümü çoğu zaman anestezinin “hipnoz” bileşeninin değerlendirilmesi için kullanılır. Fakat bu monitörlerin geliştirilmesi esnasında bazı parametrelerin anti-nosisepsiyon/nosisepsiyon dengesini iyi yansıttığı gözlenmiştir.

a) Bileşik Değişkenlik İndeksi

Son zamanlarda, BIS ve elektromiyogramın (EMG) standart sapmalarından türetilen Bileşik Değişkenlik İndeksi (*Composite Variability Index*, CVI), düşük analjezi seviyelerini tespit etmek ve yetersiz antinosisepsiyonu belirlemek için tasarlanmıştır. Bispektral indeks anestezi ajanlarının sedatif ve hipnotik etkilerinin takibi için kullanılan ve bu ajanların kullanım miktarında azalma sağlayan bir EEG parametresidir. Elektroensefalogram veri sonuçlarını sayısal olarak bildirir. Değişik frekanstaki dalga bileşenlerinin spektral analizle birleştirilmesinden oluşur¹¹. Bispektral indeks monitörü, ilaçların hipnotik etkilerini değerlendirmek için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından onaylanan ilk yöntemdir. Opioidler ise BIS değerlerini etkilemez¹². Bileşik Değişkenlik İndeksi, BIS monitöründeki üç dakika aralıklı EEG takibi ve frontal EMG

verileri kullanılarak hesaplanan bir değerdir¹³. Bileşik Değişkenlik İndeksi artışının intraoperatif somatik cevaplarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir¹⁴.

b) Spektral Entropi

Entropi, anestezinin hipnotik komponentini ölçmek üzere kullanılan bir elektroensefalik monitörizasyon yöntemidir. Hastanın frontotemporal bölgesine yerleştirilen elektrotlardan kaydedilen elektroensefalogram ve elektromiyogramdan elde edilen sinyalleri yükselten, dijitalize eden ve sonrasında işleyen bu yöntem, analiz sonuçlarını rakamsal şekilde ortaya koyar. Genel olarak entropi, çeşitli gamma-aminobutirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden propofol gibi intravenöz indüksiyon ajanları, sevofluran gibi inhalasyon anestezik ilaçların etkisinin nicelleştirilmesi için kullanılmıştır. İki entropi parametresi vardır: hızlı tepki veren Yanıt Entropisi (*Response Entropy*, RE) ve daha kararlı olan Durum Entropisi (*State Entropy*, SE). Yanıt Entropisi 0,8 ile 47 Hz arası kaydedilen EEG ve EMG sinyallerinin entropisinden oluşur. Sıfır ile 100 arası değer ile ifade edilir. Durum Entropisi ise 0,8 ile 32 Hz arası kaydedilen sadece EEG sinyallerinin entropisinden oluşur ve sıfır ile 91 arası değer ile gösterilir^{15,16} (Şekil 1). Hasta kas gevşetici etkisi altında iken RE değeri düşük olur ve SE hipnozun derecesini gösterir. Durum Entropisi değerinin sıfır olması izoelektrik EEG'yi, 91 olması ise tam uyanıklığı gösterir. Bu değer 40 ile 60 arasında olması yeterli anestezi derinliğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir¹⁷. Durum Entropisi değeri bu aralığın dışındaysa hipnotik ajanın dozunun artırılması veya azaltılması gerekmektedir. Durum Entropi değeri 40 ile 60 arasında iken, RE değeri SE değerinden 10 birimden fazla ise hastada artmış kas aktivite göstergesi kabul edilmiştir¹⁸.

Entropi genellikle anestezi derinliği ölçme yöntemi olarak kullanılmasına rağmen, RE analjezi yeterliliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Çeşitli veri kümeleri arasından $\Delta RE-SE$ verisinin ise analjeziye özgün olarak kullanılabileceği gösterilmiştir¹⁹.



Şekil 1. Entropi monitorizasyonu

RE	SE	
100		UYANIK
	90	
60	60	DÜŞÜK HATIRLAMA OLASILIĞI
40	40	CERRAHİ UYARANA YETERLİ SEVİYE
		DERİN ANESTEZİ
0	0	BASKILANMIŞ EEG

Şekil 2. Entropi klinik değerleri²⁰

2) Refleks Yolaklar

a) Kardiyak Barorefleksin Susturulması

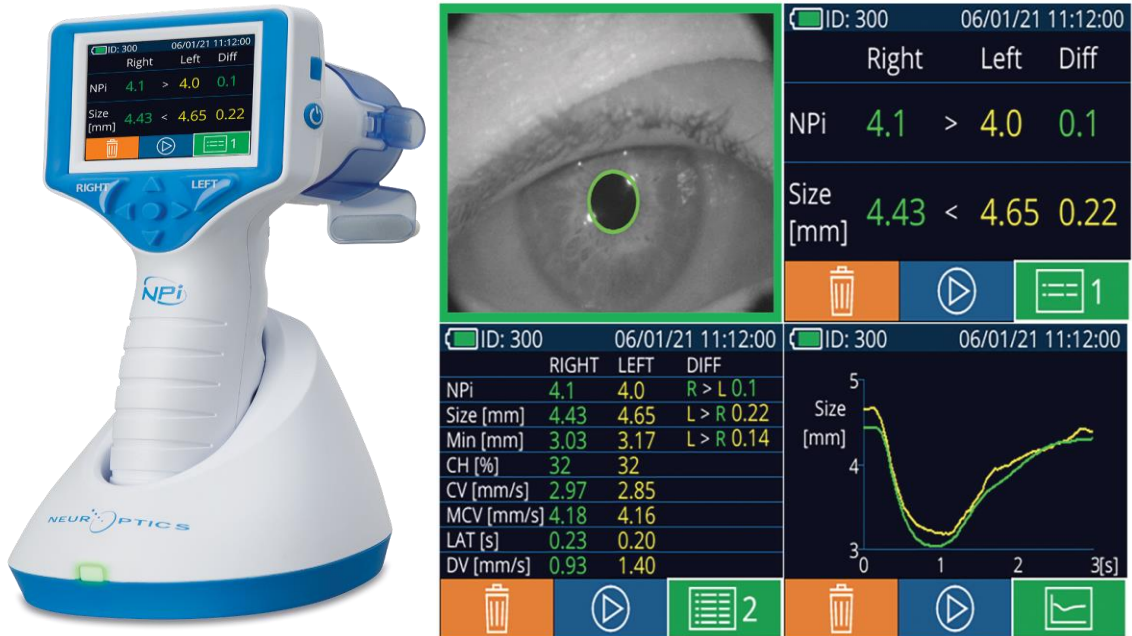
Kardiyak baroreseptör refleksinin (*CARDiovascular DEpth of Analgesia*, CARDEAN indeksi) baskılanmasını kullanan algoritmaya dayalı bir ölçümdür. Fizyolojik olarak artmış kan basıncı varlığında kalp debisini sabit tutmak için kalp hızı azalır. Fakat ağrılı uyarın

varlığında ise otonomik cevap, kan basıncında minör artışa ve bunu takiben eden kalp hızında geçici bir artışa neden olur. Hipertansiyon varlığında taşikardinin saptanması bu nedenle ağırlı uyarana işaret eder²¹.

Bu indeks, bir nosiseptif uyarın üzerine minör, kısa süreli (10-20 sn) sistolik kan basıncı artışlarının ardından minör, kısa süreli kalp hızı artışını yansıtır. Hipertansiyon-taşikardi paterni, kardiyak barorefleksin kardiyovasküler olmayan uyarı tarafından inhibisyonunu yansıtır. Cardiovascular Depth of Analgesia indeksi minör hipertansiyonu her kalp vuruşunda izler ve sıfır ile 100 arası değer olarak yansıtır²¹. Taşikardi ne kadar fazlaysa CARDEAN değeri de o kadar yüksek olur.

b) Pupillometre

Pupillometre, nörolojik hasar ve kritik hastalık durumlarında pupil çapında olan değişimlerin objektif şekilde ölçümünü sağlayan bir araçtır (Şekil 3).



Şekil 3. Pupillometre

Pupil çapı, tüm ölçüm sürecindeki (yaklaşık 3-4 saniye) ortalama çaptır. Pupillometre ölçümlerini etkileyebilecek olan faktörler hasta yaşı ve eşzamanlı olarak kullanılan opioid analjeziklerdir. Pupillerin dinlenme anındaki çapı 16 yaşından itibaren yaşamın her dekadında yaklaşık olarak 0,4 mm azalmaktadır²². Hastaların emosyonel durumları da pupil çapını ve ışık refleksini etkileyebilir ancak mental durumlara bağlı ortaya çıkabilecek değişikliklerin etkileri yaş ve opioid tedavilerine göre oldukça düşük bulunmuştur²³. Horner sendromu, Adie pupili, Argyll-Robertson pupili, senil miyozis ve tonik pupiller gibi klinik durumlar pupil çapı ölçümü sırasında dikkat gerektiren durumlardır.

Pupil çapı ölçümleri ağrı değerlendirilmesinde kullanılır. Ağrılı uyaran refleks olarak pupil dilatasyonuna neden olur²⁴. Pupil çapının klinik olarak ağrı ile ilişkili olduğu ve ölçümlerinin anestezi pratiğinde analjezi değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceği tespit edilmiştir²⁵.

c) Normal Nosiseptif Fleksiyon (RIII) Refleksi Eşik Değeri

Anestezik maddelerin bilinç ve hafıza ile ilgili etkileri beyinde gerçekleşirken, volatil anestezikler omurilik üzerinde etki ederek motor yanıtları baskılamaktadır²⁶. Bu nedenle spinal refleksler, bu anestezik eylemleri tahmin etmek için araştırmaların odağında yer almıştır. Normal nosiseptif fleksiyon refleksi, cerrahi uyarıya tepkiyi izlemek için bir yol olarak önerilmiştir.

En bilinen ağrılı uyaran karşısında RIII refleksi için retromalleolar aralıkta sural sinir uyarılır ve biceps femoris kasının kasılma cevabı EMG verileri ile değerlendirilir²⁷. Elektrik stimülasyonu, beş ile 15 sn arasında rastgele uygulanan bir ms'lik dikdörtgen dalga şeklinde uyarınları (200–300 Hz) içerir²⁸. Normal nosiseptif fleksiyon refleks eşiği, morfin veya asetaminofen uygulamasından sonra artar ve kapsaisin uygulamasından sonra azalır.

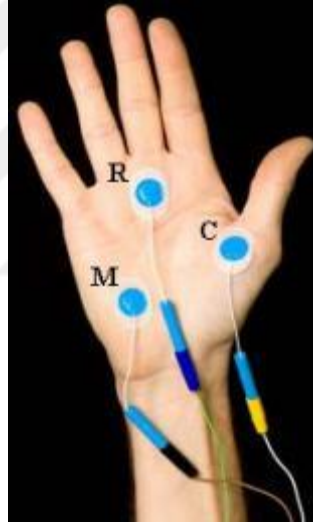
3) Otonomik Tonüsü/ Cevabı Kullanan Monitörler

a) Cilt İletkenliği

Cilt İletkenliği (*Skin conductance*, SC), elektrodermal aktiviteye dayanan ve palmar elektrotlarla çalışan bir monitördür (Şekil 4). Duygusal veya fiziksel stres sempatik sistem aktivasyonuna neden olarak, palmar ve plantar terleme bezlerinin dolmasına, buradan

salgılanan sıvı ve iyon sekresyonu ise cilt iletkenliğinin artmasına neden olur²⁹. Cilt İletkenliği, palmar veya plantar cilde bağlı üç özel elektrot kullanılarak değerlendirilir. Bir elektrot kullanılarak düşük bir alternatif akım uygulanır ve SC, bilgisayara bağlı bir ölçüm birimi kullanılarak tespit edilir.

Perioperatif stresi izlemek için SC'nin uygulanması Storm ve ark. tarafından bildirilmiştir³⁰. Cilt İletkenliği dalgalanmaları kan basıncı, epinefrin ve norepinefrin seviyeleri ile ilişki gösterir. Cilt İletkenliği yöntemi sempatik sinir sistemi aktivitesine dayandığından, atropin veya klonidin gibi ilaçlar veya genel olarak artan sempatik aktiviteye sahip klinik durumlar SC performansını potansiyel olarak etkileyebilir.



Şekil 4. SC klinik kullanım

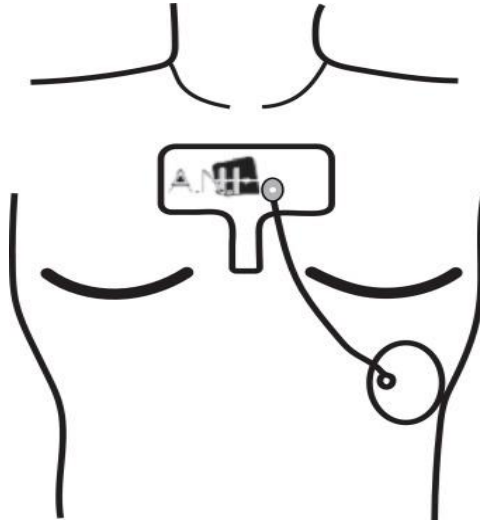
b) Analjezi Nosisepsiyon İndeksi

Analjezi Nosisepsiyon İndeks (*Analgesia nociception index*, ANI) monitörü, esas olarak solunumla kalp atış hızı değişimini hesaplar. Normalde bu değişim, kalbin sinoatriyal düğümünün parasempatik sinir sistemi tarafından uyarılması ile gerçekleşir. Böylece 64 saniyelik bir zaman aralığında otonom sinir sisteminin parasempatik aktivitesinin gerçek zamanlı bir analizi oluşturulur.

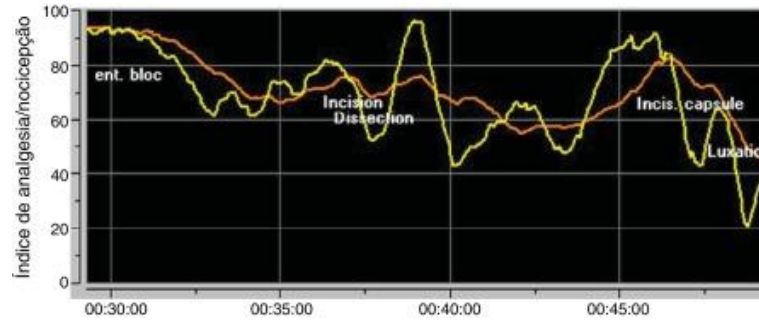
Analjezi Nosisepsiyon İndeks hesaplaması, sürekli bir elektrokardiyogramda RR serisindeki parasempatik aktivitesini ölçen bir algoritmaya dayanır ve sıfır ile 100 arasında değerler alır. Parasempatik aktivite ne kadar yüksekse ANI değeri de o kadar yüksek olur. Bu nedenle, 50'den yüksek ANI değerlerinin antinosisepsiyon ve nosisepsiyon arasındaki yeterli dengeyi yansıttığı düşünülmektedir³¹ (Şekil 5). Ağrı, sempatik sistem aktivasyonuna neden olur. Fakat ANI değeri parasempatik aktiviteyi gösterdiği için ağrı oluşması ANI değerini düşürür (Şekil 6).

Analjezi Nosisepsiyon İndeks öncelikli olarak intraoperatif ağrıyı değerlendirmek için tanıtılmış olsa da, anestezi sonrası derlenme odasında kullanımı araştırılmış ve subjektif ağrı ölçümleriyle iyi bir korelasyon ile sonuçlanmıştır^{31,32,33}. Le Guen ve ark. doğum yapan gebelerde ANI ve ağrı skorları arasında korelasyon olup olmadığını incelemiş ve anlamlı bir negatif doğrusal ilişki göstermişlerdir³⁴. Ayrıca ANI'nin çocuklarda intraoperatif ağrıyı tahmin etmede cilt iletkenliğinden daha reaktif olduğu bulunmuştur³⁵.

Pupil refleks testinin akut postoperatif ağrı göstermede etkin olduğu gösterilmiştir³⁶. Migeon ve arkadaşları da bu refleks ile ANI monitorizasyonunu karşılaştırmış ve iki monitorizasyon yöntemi arasında iyi bir korelasyon bulmuşlardır³⁷.



Şekil 5. ANI monitörü elektrotlarının yerleşimi



Şekil 6. ANI parametreleri. Sarı, anlık ANI; turuncu, 4 dakika içindeki ANI anlamına gelir.

c) Surgical Pleth Index (SPI)

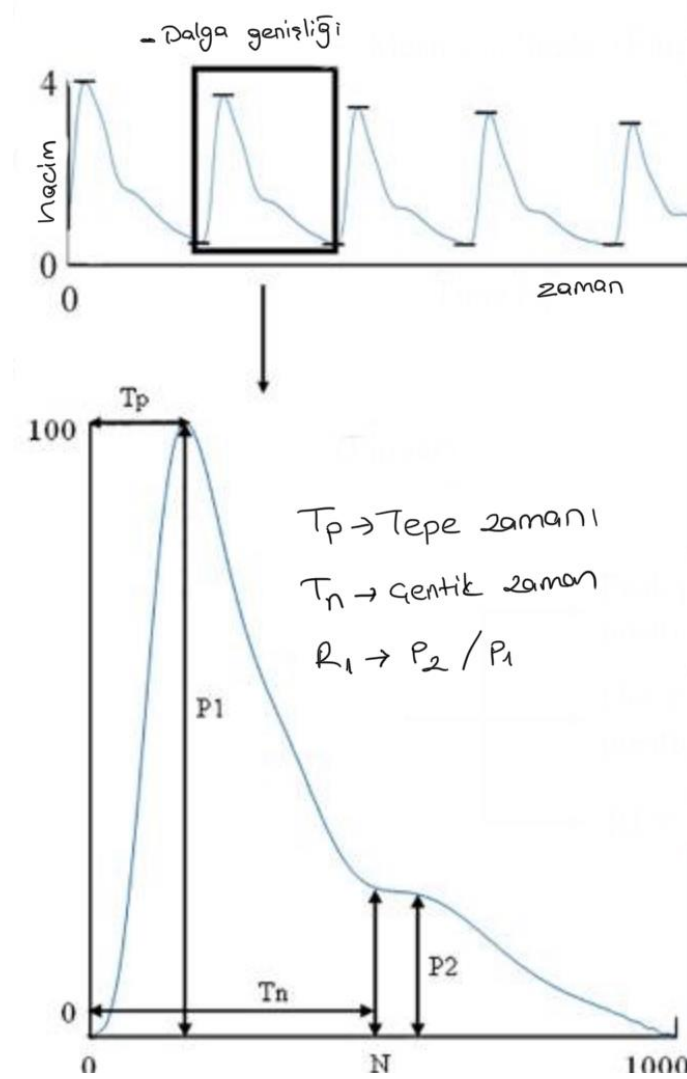
i. Tanım ve çalışma prensibi

Normalde ağrılı uyaran merkezi sinir sistemini uyarak kalp atım hızını artırır ve vazokonstriksiyona neden olur. Genel anestezi altında eğer yeterli analjezi sağlanamazsa merkezi sinir sistemi uyarılarak bu iki değişikliğe yol açar. Surgical pleth index (SPI, GE, Healthcare, Helsinki, Finlandiya), bu iki durumdaki değişikliği analiz ederek hastanın ağrısını değerlendirir. Surgical pleth index, nabız dalgasının ve kalp atım aralığının fotopletismografik analizine dayanan boyutsuz, normalleştirilmiş bir puandır³. Operasyon sırasında nosiseptif uyaranları ve antinoseptif ilaç etkilerini izlemek için kullanılır³⁸.

Fotopletismografi (*Plethysmography*, PPG) bir optik sensör yardımıyla doku hacmini ölçmek için kullanılan noninvaziv ve düşük maliyetli bir tekniktir. Hacim ve hacim yer değiştirmesinin ölçülmesi ile elde edilen veriler ile gösterilir³⁹. Genellikle doku tarafından iletilen veya yansıtılan ışığı algılayan iletim ve yansıma yöntemleriyle ölçülür.

İletim yöntemi işaret parmağı gibi ince dokulu vücut bölgelerinde uygulanabilirken, yansıma yöntemi vücut bölgelerinin çoğunda uygulanabilir. Parmak pletismografisinden türetilen parametrelerin otonom sinir sistemi aktivasyonunun izlenmesinde uygun olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Dalga formu amplitüdü arteriyel kandaki pulsatil değişikliklerden kaynaklanır ve sempatik aktivasyon sırasında vazokonstriksiyona bağlı olarak azalır. Fotopletismografi sinyalinden, sistemik dolaşımın genel işlevini ve sol ventrikül ile periferik damarlar arasındaki etkileşimi yansıtmak için tepe zamanı (Tp), dikrotik çentik zamanı (Tn) ve yansıma indeksi (RI) dahil olmak üzere çeşitli dalga formu özellikleri çıkarılmıştır⁴¹ (Şekil 7).

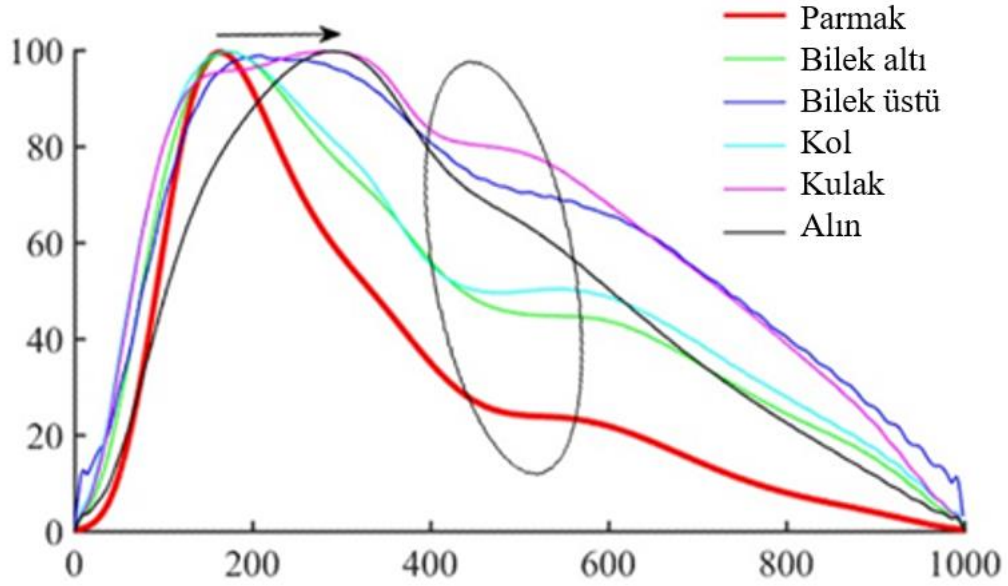
Klinik tanı ve tedaviye rehberlik etmek için yaygın olarak kullanılan ölçüm bölgeleri el ve ayak parmakları, alın ve kulak memesidir⁴². PPG dalga formunun genliği, frekansı ve taban çizgisi solunum paterni ile de değişebilmektedir⁴³.



Şekil 7. PPG nabız dalga formu (parmak)

Surgical pleth index hesaplanması, sempatik ve parasempatik tonus arasındaki denge tarafından kontrol edilen, normalleştirilmiş kalp atım aralıklarının (KAA) ve pletismografik nabız dalga genliğinin (PNG) dengelenmiş bir toplamına dayanır^{44,45}.

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



Şekil 8. Normalize edilmiş PPG dalga formları

Surgical Pleth Index, sıfır ile 100 arasında değişen değerler ile ifade edilir ve yüksek SPI değerinin yüksek stres düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. SPI monitorizasyonu

Ne yazık ki SPI ölçümlerinin intraoperatif dönemdeki en uygun değer aralığı henüz tespit edilememiştir, ancak 50 değerinin SPI için ortalama stres düzeyini yansıttığı düşünülmektedir⁴⁶.

Surgical Pleth Index sadece el parmağından ölçüm için geliştirilmiştir, kulak, ayak parmakları gibi başka bölgeler kullanım için uygun değildir. Ayrıca prob bölgesinin değiştirilmesinden sonra veya probu çıkarıp aynı yere yeniden taktıktan sonra SPI değeri, nosisepsiyon-anti-nosisepsiyon dengesinde bir değişiklik olmaksızın biraz farklı bir seviyeye kayabilir⁴⁵.

Surgical Pleth Index değerini göstermek için kullanılan prob aynı zamanda oksijen saturasyon değerini de monitöre yansıtmaktadır. Ayrıca saturasyon probu kullanımına gerek kalmamaktadır.

ii. Sağladığı bilgiler

Surgical Pleth Index değerleri cerrahi nosiseptif uyarılara yanıt verir ve stimülasyona verilen SPI yanıtları, analjezik ilaç konsantrasyonu ile sistematik olarak modüle edilir. Yapılan çalışmalarda çeşitli analjezik, anestezi ve cerrahi rejimlerde SPI'nin analjezik ilaç düzeyine ve cerrahi uyarılara tepki verdiği doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda insizyon öncesi, sonrası ve bilinen cerrahi uyarılarda SPI değerleri gözlenmiş, bu uyarıların varlığında SPI değerinde artış olduğu kaydedilmiştir^{47,48,49}.

Struys ve arkadaşları, SPI değerinin analjezik ilaç (remifentanil) kullanımı ile önemli ölçüde düşürülürken, analjezik olmayan ilaçlardan (propofol) etkilenmediğini göstermiştir⁴⁷.

Özetle SPI, hastanın genel anestezi sırasında devam eden cerrahi stimülasyona verdiği yanıtlar hakkında bilgi sağlar ve bireysel olarak hastanın ihtiyaçlarına göre analjezik ilaç düzeyinin optimum hale getirilmesine yardımcı olur.

iii. SPI değerinde değişikliğe yol açan dış etkenler

Otonom sinir sistemindeki değişiklikler, SPI değerinde değişimlere yol açar. Sempatik aktivitenin artması SPI değerini artırır, bu nedenle sempatik aktivitede değişikliğe neden olan faktörler SPI değerini de değiştirir. Otonomik sinir sistemi bozukluğu olan hastalarda bile hastanın analjezik ilaçlara ve cerrahi uyarana karşı oluşan SPI reaktivitesi etkilenmez ama mutlak değer yorumlanması karışık bir hal alabilir.

- *Kronik hipertansiyon ve intravasküler hacim:*

Bonhomme ve ark. ve Hans ve ark. kalp hızı, SPI, ortalama arter basıncını standart bir cerrahi uyarı ve sıvı dengesi altında araştırmışlardır. Kronik hipertansiyon varlığı ve sıvı hacim dengesinin SPI, kalp hızı ve ortalama arter basıncını değiştirdiğini göstermişlerdir^{50,51}.

- *Hipotansiyon varlığı:*

Mustola ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada fentanil bolusların SPI değerini azalttığı, trakeal entübasyon, cilt insizyonu ve cerrahi uyarının ise arttırdığı gösterilmiştir. Fakat hipotansiyon gözlenen yaşlı hastalarda zayıf pletismografik sinyal ile SPI arttığı, bu nedenle sinyalin zayıflamasının SPI değerinde karışıklığa yol açabileceği bildirilmiştir⁵².

- *Postür:*

İlies ve ark. postürün otonom sinir sistemini etkilediği için SPI mutlak değerini de etkilediğini göstermiştir. Fakat aynı çalışmada postürün, SPI değerinin reaktivitesini baskılamadığı belirtilmiştir⁴⁶.

- *Vazopressör kullanımı:*

Ducrocq ve ark. sistolik kan basıncı iki dakikadan uzun süre 90 mmHg altında seyreden hastalara intravenöz efedrin kullanarak SPI değeri üzerindeki etkisini gözlemlemiş ve geçici bir etkiye sahip olduğunu 200 saniyeden sonra SPI değerinin etkilenmediğini göstermiştir⁵³.

- *Hipotermi varlığı:*

Aho ve arkadaşları, hipotermi SPI değeri ile ilişkisini incelemiş ve orta derece hipotermi varlığında SPI değerinin güvenilir olduğunu belirtmişlerdir⁵⁴.

- *Asidoz:*

İkinci kez operasyona alınan bir hastada ikinci operasyon sırasında diabete bağlı ketoasidoz gelişmiş ve bir önceki operasyonda elde edilen SPI değerlerinden daha yüksek değerler izlenmiştir⁵⁵.

- *Vücut kitle indeksi*

Düşük vücut kitle indexine sahip hastalardaki SPI değerlerinin, postoperatif ağrı skorunu öngörmede daha az etkili olduğu öne sürülmüştür⁵⁶.

iv. SPI kullanım alanları

Literatür taraması için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü veri tabanı olan PubMed “Surgical Pleth Index” MeSH terimi ile tarandığında sadece 43 çalışma bulunmuş ve bunlar incelendiğinde altı tanesinin *Receiver Operating Characteristic*, ROC eğrisi çizerek postoperatif ağrıyı öngörmede eşik değer aradığı gözlenmiştir.

Surgical Pleth Index kullanılarak yapılan bu çalışmalardan 13 tanesi randomize kontrollü çalışmalardır. Bu çalışmalarda SPI kullanımının analjezi tüketimi, postoperatif ağrı ile ilişkisi, hemodinami üzerine etkileri, anestezi yönetimindeki faydaları, anestezi tüketimine etkileri değerlendirilmiştir. Bu randomize kontrollü çalışmalardan SPI, ağrı skoru ve opioid tüketimi ile ilgili çalışmalar ise Tablo 1’de özetlenmiş ve devamında çalışmalardan elde edilen veriler açıklanmıştır.

Tablo 1. SPI, ağrı skoru ve opioid tüketimi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar

Çalışma	Yaş (yıl) Sayı (n)	Postoperatif analjezikler	Anestezik ajanlar	Cerrahi tipi	İncelenen özellikler
Won ve ark. 2016 ⁵⁷	20-65y n=48	Oksikodon	Sevofluran+ Oksikodon	Elektif tiroidektomi	Postoperatif analjezik tüketimi
Bergmann ve ark. 2013 ⁵⁸	18-75y n=149	İntraartiküler enjeksiyon	Propofol+ Remifentanil	Elektif ortopedik cerrahi	Anestezik tüketim miktarı/postop analjezik tüketimi
Gruenewald ve ark. 2014 ⁵⁹	18-65y n=94	Metamizol+ İbuprofen	Sevofluran+ Sufentanil	Elektif ortopedik ve jinekolojik cerrahi	Anestezi yönetimindeki faydası
Colombo ve ark. 2015 ⁶⁰	18-50y n=60	Tramadol+ asetaminofen	Remifentani+ Propofol	Elektif kolesistektomi	SPI kullanımı sempatik aktivite ilişkisi
Park ve ark. 2015 ⁶¹	3-10y n=45	Fentanil	Fentanil+ Sevofluran	Elektif Adeno- tonsillektomi	Postopreatif ağrı değerlendirilmesi
Jain ve ark. 2019 ⁶²	>18y n=140	Fentanil	Sevofluran+ Fentanil	Laparoskopik kolesistektomi	Fentanil gereksinimi

Won ve ark. elektif tiroid operasyonu olan 48 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada peroperatif süreçte klinik bulgulara göre analjezik tüketimi ile SPI yönlendirmeli analjezik tüketimini karşılaştırmış ve SPI grubunda oksikodon tüketiminin daha az ve ekstübasyona kadar geçen zamanın daha kısa olduğunu göstermişlerdir⁵⁷.

Bergmann ve ark. peroperatif SPI ile takip edilen hastaların propofol ve remifentanil tüketiminin daha az olduğunu ve göz açma, ekstübasyon sürelerinin anlamlı olarak daha erken gerçekleştiğini göstermiştir. SPI kullanımının anestezik tüketimini, hasta bakımını ve sağlık ekonomisini olumlu yönde etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir⁵⁸.

Gruenewald ve ark. elektif ortopedik ve jinekolojik cerrahi operasyon geçiren 94 hastayı iki gruba ayırmış, standart anestezi yöntemleri ile peroperatif analjezik ihtiyacı karşılanan hastalar bir grubu, SPI rehberliğinde karşılanan hastalar ise diğer bir grubu oluşturmuştur. İki grup arasında hipotansiyon veya hipertansiyon ortaya çıkması arasında fark görülmemiş, sufentanil tüketimleri ise benzer bulunmuştur⁵⁹.

Colombo ve ark. elektif laparoskopik abdominal cerrahi geçiren 42 yetişkin hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada, SPI eşliğinde opioid uygulamasının hemodinamik stabilitede etkili olduğunu göstermiştir⁶⁰.

Yukarıda sıralanan çalışmaların aksine Park ve ark. ise çocuk hastalar üzerinde randomize kontrollü olarak yapılan bir çalışmada, SPI klavuzluğunda analjezi uygulanan çocuklarda daha yüksek postoperatif ağrı skorları ve ajitasyon gözlemişlerdir⁶¹.

Jain ve ark., laparoskopik kolesistektomi operasyonunda intraoperatif fentanil tüketimini, bir grupta kalp hızı ile belirlerken, diğer grupta SPI ile belirlemiştir. Çalışmada SPI grubunda intraoperatif fentanil tüketimi daha fazla bulunurken, postoperatif analjezik ihtiyacı ise SPI grubunda daha az bulunmuştur. Aynı çalışmada postoperatif dönemdeki ağrı skorları SPI grubunda daha düşük seyretmiştir⁶².

Chen ve arkadaşları SPI eşliğinde remifentanil kullanımında remifentanil tüketiminin azaldığını, bunun yanında hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi ve cerrahi sırasında hareket etme insidansının da azaldığını ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışmada SPI değerinin operasyon sırasında en yüksek uyarıyı belirtmede en yüksek tahmin olasılığı olduğu görülmüştür⁶³.

Wang ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada bir gruba deksmedetomidin uygulanırken diğer gruba salin verilmiş ve intraoperatif SPI değerlerinin deksmedetomidin grubunda daha düşük seyrettiği, postoperatif ağrının da salin grubunda daha fazla olduğu görülmüştür⁶⁴.

Sriganesh ve ark. tarafından operasyon sırasında infüzyon olarak deksemedetomidin ve fentanil kullanılmış, randomize olarak seçilen iki grup oluşturularak SPI değerinin çalışma süresi boyunca çeşitli zaman noktalarında her iki ilaçla da benzer değerlerde seyrettiği görülmüştür⁶⁵.

Funcke ve ark. tarafından radikal prostatektomi operasyonu geçirecek hastalarda yapılan bir çalışmada nosisepsiyon izleme cihazları ve klinik belirtiler, nosisepsiyonun kapsamını farklı şekilde yansıtarak farklı remifentanil dozlarına yol açmışlardır⁶⁶.

Ryu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sevofluran ve desfluran kullanılan iki grup oluşturulmuş, iki grupta da SPI değerleri belli aralıkta tutulmak için remifentanil infüzyonu kullanılmıştır ve sonuçta iki grup arasında remifentanil tüketimi arasında fark görülmüştür⁶⁷.

Harju ve ark. tarafından 24 aylıktan küçük çocuklar kasık fitiği onarımı için genel anestezi uygulanarak iki gruba ayrılmış ve bir gruba salin ile diğer gruba lokal anesteziik madde ile ilioinguinal ve iliohipogastrik blok uygulanmıştır. Blok uygulanan çocuklarda SPI değerlerinin baskılandığı görülmüştür⁶⁸.

Kim ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise SPI'nin analjezi monitörü olarak pupillometre kadar etkin olduğu gösterilmiştir⁶⁹.

Stasiowski ve arkadaşları, lomber diskektomi operasyonu yapılan hastalarda vertebral kolona lokal anesteziik maddeler ile lokal infiltrasyon yapılan hastaları ve salin uygulanan hastaları karşılaştırmış, lokal infiltrasyon uygulanan hastaların SPI değerlerinin daha düşük seyrettiğini göstermiştir⁷⁰.

Yapılan literatür taramasında bizim çalışmamıza benzer olarak ROC eğrisi kullanılan bütün çalışmalar Tablo 2'de gösterilmiştir. Postoperatif ağrıyı öngörmeye belirli bir eşik değeri hesaplanmış ve bulunan değerler ile uygulanan cerrahi tipleri, kullanılan anestezi türleri ve postoperatif analjezik ilaç çeşitliliği her çalışma için belirtilmiştir. Bu çalışmalardaki asıl amaç postoperatif ağrıyı öngörmedeki en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip en uygun eşik değeri belirleyebilmektir.

Ayrıca yapılan literatür taramasında kraniyal operasyon sırasında SPI kullanımı olan bir adet çalışma mevcuttu. Fakat bu çalışmada ağrı skoru incelenmemiş olup deksmedetomidin ve fentanil kullanımı sırasında SPI değerleri incelenmiştir. Ayrıca iki ilacın cerrahi stres yanıtı karşı oluşan kortizol, kan şekeri düzeyleri ve pH biyobelirteçleri incelenmiştir⁶⁵.

Tablo 2. ROC eğrisi kullanılan çalışmalar

Çalışma	Anesteziik ajan	Hastalar (n)	Kesme değeri	Özgüllük	Duyarlılık	İncelenen
Ledowski ve ark. 2016 ⁷¹	Sevofluran+ Fentanil	n=65 Genel cerrahi, Plastik cerrahi, ortopedi, diğeri	30	50	89,7	Son 10 dk SPI ila postop 15 dk NRS
Ledowski ve ark. 2017 ⁷²	Sevofluran+ Fentanil	n=93 2-3 yaş (n=31) 4-8 yaş (n=28) 9-16 yaş (n=34)	40 40 39 38	62 73 52 70	76 100 100 67	SE>60 öncesi 5 dk SPI ila postop 15 dk NRS
Ledowski ve ark. 2019 ⁷³	Sevofluran+ Fentanil	n=196 Genel, plastik, ortopedi, üroloji ve diğeri cerrahiler	29	57	68	Son 5 dk SPI ila postop 15 dk NRS
Parkı ve ark. 2019 ⁷⁴	Sevofluran+ Morfin	n=47 Karaciğeri rezeksiyonu	60	63	92	SE>60 öncesi 3 dk SPI ila postop 48 saat NRS
Jung ve ark. 2020 ⁷⁵	Sevofluran+ Fentanil	n=56 Mide rezeksiyonu	Cilt kesisi ile 23lük değışim	67	63	Cilt kesisi ile SPI- postop 24 saat NRS
Lee ve ark. 2019 ⁷⁶	Sevofluran+ Remifentanil	n=92, Çeşitli cerrahiler Tanımlanmamış	44	53	84	PACU da 10 dk SPI ila aynı anda NRS

Genel anestezi sırasında analjezi ölçümü için kullanılan yöntemler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Analjezi Değerlendirme Yöntemleri

Monitör	Metot	Nosiseptif uyarı tespiti	Nosiseptif olay öngörüsü	Devamlı ölçüm	Analjezi miktarında azalma	Geçimsizlik	Uygulanabilirlik
CVI	BIS değişkenliği, frontal EMG	+	-	+	0	Kas gevşetici	Frontal elektrotlar
Entropi	EMG aktivitesi	+	+	+	-	Kas gevşetici	Frontal elektrotlar
SPI	Pletismografi	+	-	+	+	Atropin aritmi postür	Palmar sensör
SC	Cilt iletimi	+	0	+	0	Neostigmin glikoprolat	Monitör ünitesi
ANI	Kalp hızı değişkenliği	+	-	+	0	Aritmi	Elektrotlar monitör ünitesi
CARDEAN indeksi	Kardiyak baroreseptörler	+	0	+	0	0	Parmak kafi monitör ünitesi
Pupil çapı	Pupillometre	+	-	-	0	0	Elle taşınabilir cihaz
RIII Refleksi	Spinal çekinme refleksi	+	+	+	0	Kas gevşetici	Araştırma

B. POSTOPERATİF AĞRI

Ağrı bir duyu çeşidi olmakla beraber deneyimle de ilgilidir. Ağrıya yanıt kişiler arasında hatta aynı kişide değişik zamanlarda bile değişiklik gösterebilir. İnsanların hayatlarına rahatsızlık vermekle beraber aslında vücudun verdiği korumaya yönelik bir sinyaldir.

Akut postoperatif ağrı, cerrahi geçiren bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen akut hasarın iyileşmesine kadar devam eden ağrı olarak tanımlanır⁷⁷. Akut postoperatif ağrı, cerrahi müdahaleye normal bir yanıtıdır fakat ameliyat sonrası iyileşme ve taburculukta gecikmenin yanı sıra artan yara enfeksiyon riski ve solunum/kardiyovasküler komplikasyonlar gibi birçok istenmeyen sonuçlar doğurabilir⁷⁸. Tedavi edilmeyen akut ağrı, hasta memnuniyetinin azalmasına, mortalite ve morbidite artışının yanında sağlık harcamalarının da artmasına neden olabilir. Tedavi edilemeyen inatçı hale gelen ağrıya ise kronik postoperatif ağrı denir. Kronik ağrı ise hastanın uyku düzenini, duyu durumunu önemli ölçüde engelleyerek yaşam kalitesini etkiler. Cerrahinin sebep olduğu bölgesel doku hasarı, aljezik maddelerin (histamin, prostaglandin, serotonin, bradikinin, substans-P, 5- hidroksitriptamin) salınımına yol açar. Bu maddeler nosiseptörlere bağlanarak, A Delta ve C sinir lifleri aracılığı ile iletilerek etkili hale gelirler. Aynı zamanda bazı impulslar medulla spinaliste, anterior ve anterolateral köklerden geçerek segmental refleks yanıt oluşumuna neden olurlar. Bazıları da spinotalamik ve spinoretiküler trakt yolu ile yüksek merkezlere iletilerek, suprasegmental ve kortikal yanıtlara sebep olur. Genetik nedenler, psikolojik durum ve etkileşilen çevresel faktörler de ağrı oluşumunda etkindir².

Postoperatif akut ağrıyı en aza indirmek için lokal hormonal tepkiyi ve ağrı reseptör aktivitesini azaltmak gerekir⁷⁹. Ağrı kontrolü için merkezi sinir sistemi üzerinde etkin olan opioid analjezi kullanımı yaygındır.

Akut postoperatif ağrı kutanöz, derin somatik ve visseral olmak üzere üç bileşenden oluşur. Ayrıca nöropatik ağrı katılımı da söz konusudur. Yüzeysel somatik ağrı iyi lokalize, keskin, batma oyulma ve yanma şeklinde hissedilir. Derin somatik ağrı ise künt, sızlama şeklinde daha az lokalize edilen ağrıdır. Deri, iskelet kasları, tendonlar, fasya ve periosttaki nosiseptif uyarı ile ortaya çıkar. Visseral ağrı, yansıyan karakterde, yaygın, lokalizasyonu güç bir ağrıdır. Kan basıncı ve nabızda değişme, kas rijiditesi ve hiperestezi ile birlikte. Vücut

boşluklarında, parankimli veya boş organlardaki girişimlerden sonra viseral nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar⁸⁰. Nöropatik ağrı ise santral veya periferik yaralanmaya ikincil olarak yapısal veya fonksiyonel sinir sistemi adaptasyonlarının sonucunda ortaya çıkan ağrıdır⁸¹.

Anestezi indüksiyonundan itibaren cerrahi sırasında ve sonrasında gelişen bir dizi nöroendokrin olay hastada ağrı oluşumunda ve yan etkilerin gelişiminde rol oynar. Postoperatif ağrıya bağlı gelişen sistemik yan etkiler mortalite ve morbiditede etkindir.

Postoperatif ağrıyı etkileyen çeşitli faktörler vardır.

Bunlar;

- hastanın yaşı
- hastanın cinsiyeti
- preoperatif anksiyetesi
- ameliyat tipi
- insizyonun büyüklüğü, biçimi, yeri
- anestezi tekniğidir.

Kraniyotomi işlemi sonrası hastaların genellikle daha düşük derecede ağrı yaşadıkları varsayılmaktadır. Bunun nedenleri arasında duramaterde nispeten az sayıda ağrı reseptörü bulunması, beyin dokusunun ağrıya duyarsızlığı, insizyon hatları boyunca azalan ağrı lifi yoğunluğu veya otoanaljezi gelişimi yer alır⁸². Bu nedenle postkraniyotomi ağrısı genellikle gözden kaçır. Kraniyotomi ağrısının orta düzeyde olduğuna dair yaygın inanış, giderek artan kanıtlar karşısında tartışmalı bir konuya dönüşmüştür⁸³. Yapılan çalışmalar hastaların yaklaşık %60'ının orta veya şiddetli ağrı yaşadığını göstermiştir⁸⁴.

Kraniyotomi sonrası ağrı genellikle gerilim tipi baş ağrılarına benzer şekilde zonklayıcıdır. Bazen sabit ve sürekli olabilir⁸⁵. Ağrı, cerrahi kesi ve kafa derisinin perikraniyal kaslarının ve yumuşak dokularının hasarlanmasının bir sonucudur ve dolayısıyla somatik kökenlidir. Nöroşirürji prosedürlerini takiben değişen nörolojik durum ağrının uygun şekilde ölçülmesini engleyebilir. Klinisyenler, potansiyel yan etkilerinden endişe ederek analjeziklerin (özellikle opioidlerin) kullanımını kısıtlayabilmekte ve değişken rejimler izleyebilmektedir. Bu nedenle, postkraniyotomi ağrısının ideal yönetimi konusunda fikir

birliği bulunmamaktadır. Kraniyotomi sonrası analjezi için yaygın olarak kullanılan opioidler arasında morfin, kodein, fentanil ve tramadol bulunur. Tramadol, opioid mekanizmalar (μ reseptör agonisti) ve nonopioid mekanizmalar (serotonin ve noradrenalinin sinaptik düzeylerini artırarak) yoluyla analjezi sağlayan sentetik bir analjeziktir. Analjezik etkinliği morfinden daha düşük olmasına rağmen yan etkileri nispeten daha az olduğu için sıklıkla tercih edilir.

1) POSTOPERATİF AĞRININ ÖLÇÜLMESİ

Ağrı subjektif bir duyu olduğundan şiddetin standartizasyonu mümkün değildir. Ağrı yoğunluğunu sorgulamada, çok boyutlu ve tek boyutlu ağrı skorlama yöntemleri ve sıklıkla kullanılan skalalar şiddeti belirlemede yardımcı olur. Sözel skalalar, yüz skalası, sayısal skalalar ve görsel skalalar en sık kullanılanlardır. Çocuk hastalarda sayısal bir değer anlatılması zor olacağından yüz skalası tercih edilir.

Klinik pratikte en sık iki ölçek kullanılır. Bunlar;

a) Görsel Analog Skala

Görsel Analog Skala ağrının şiddetini ölçmede ve ağrının takibinde kullanılır. Vizüel Analog Skala (VAS) en sık kullanılan şeklidir. Hastadan 10 veya 100 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde ağrının yerini göstermesi istenir. Çizginin sol tarafı ağrısızlığı, sağ tarafı ise dayanılamayacak kadar şiddetli olan ağrıyı gösterir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı Yok					Ağrı En Şiddetli					

Şekil 10. VAS cetveli

b) Sayısal Değerlendirme Skalaları

Sayısal skalalara, Numeric Rating Scale (NRS) en iyi örnektir. Hasta ağrı yoğunluğunu, 0 (hiç ağrısı yok) ile 10/100 (dayanılmaz ağrı) arasında puanlayarak değerlendirir.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurul onayı (2018/936) alındıktan sonra gözlemsel ve prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız için Ocak 2019-Haziran 2021 tarihleri arasındaki veriler toplanmıştır. Bu dönemde, yaşları 18-65 arasında ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru I-III arası değişen İTF Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde kraniyotomi ile intrakranial kitle eksizyonu geçirecek olan hastalar bilgilendirilmiş onamı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Tanılı diyabet ve/veya nöropatisi olan, pacemaker kullanımı olan, gözlem süresince vazodilatör ajan kullanımına ihtiyaç duyulan, ketamin kullanılan, gözlem sürecinde beta bloker, beta agonist, sempatolitik ajanlar, atropin, neostigmin gibi sempatovagal dengeyi etkileyecek ajan kullanımı bulunan ve cerrahi sonrasında uyandırılmayıp, entübe ve sedasyon altında takibi planlanan hastalar ile ayrıca skorlamalar için yeterli kooperasyonu sağlayamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar, ameliyathaneye alındıktan sonra, standart monitörizasyon olarak elektrokardiyogram (EKG), noninvazif kan basıncı (NIBP) ölçümü, puls oksimetre, nöromüsküler monitörizasyon (GE Datex, Ohmeda TOF modülü), entropi (GE Datex, Ohmeda Entropy Modülü) ve SPI kullanıldı. Surgical Pleth Index probu uygun durumdaki ikinci parmağa takıldı (Şekil 11). Kullanılan SPI cihazı, TTU-2018-31533 proje kodu ile İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (İÜBAP) desteği ile alınmıştır.



Şekil 11. SPI probu

Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Açılan venöz damar yolundan 2-4 ml/kg/sa kristalloid infüzyonuna başlandı. Entropi monitorizasyonu uygulandı (Şekil 12). Anestezide indüksiyon öncesi intravenöz midazolam (0.03-0.05 mg/ kg), fentanil (1mcg/kg) kullanıldı.



Şekil 12. Entropi monitorizasyonu

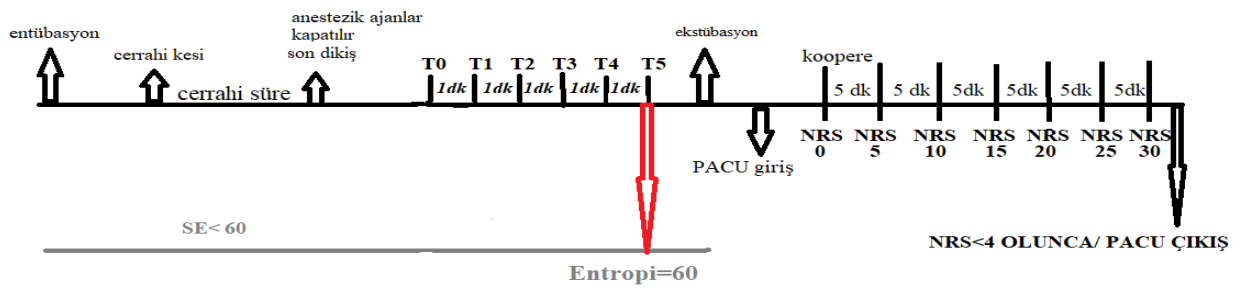
İndüksiyon amacıyla entropi değeri 60'ın altına inene kadar propofol, devamında rokuronyum 0,6mg/kg olarak uygulandı. Orotrakeal entübasyonu takiben mekanik ventilasyona başlandı. End-tidal karbondioksit ve ısı monitörizasyonu uygulandı. Tidal volüm 6-8 lt/kg olarak, solunum sayısı ise end-tidal karbondioksit 35-45 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesinde tüm hastalara %50 oksijen/hava karışımıyla birlikte intravenöz propofol ve remifentanil infüzyonu kullanıldı. Propofol infüzyonu 50-250 µg/kg/dk, remifentanil infüzyonuna 0,1-0,2 µg/kg/dk olacak şekilde başlandı. Cerrahi süre boyunca (cilt sütürasyonuna kadar) TOF (Train of four) Count değeri ikinin üzerine çıkması durumunda 0,15 mg/kg intravenöz bolus rokuronyum bromür ek doz verildi. Cerrahi sonlandıktan sonra (son dikiş atıldıktan sonra) anestezik ajanlar kapatıldı. Ekstübasyon öncesi kas gevşetici etkisi sugammadex (4-16 mg/kg) ile antagone edildi. Sonrasında TOF

oranı>0,9 olan hastalarda düzenli solunum ve yeterli spontan dakika ventilasyonu sağlanması ile ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyonu takiben hastalar derlenme odasına alındı.

Perioperatif gözlem süresince vazopressör, antihipertansif ve antiaritmik herhangi bir ajan kullanımına ihtiyaç duyulan hastalar, entübe şekilde yoğun bakım ünitesine transfer edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan hastaların operasyon süresince izlenen entropi değeri 40 ile 60 değerleri arasında tutuldu. Ayrıca SPI değerleri 50 değerinin altında olacak şekilde remifentanil infüzyonu uygulandı ve operasyon süresince toplam tüketilen remifentanil miktarı ve propofol miktarı kaydedildi.

Cerrahinin bitimine 30 dakika kaldığında kontrendikasyonu olmayan her hastaya tenoksikam 20 mg, parasetamol 1 gr ve 0,5 mg/kg tramadol intravenöz olarak uygulandı. Son dikişin gerçekleştirilmesi cerrahi bitimi olarak kabul edilip, anestezi ajanlar durdurulduktan sonra entropi değeri 60'a ulaşana kadar geçen son beş dakika boyunca birer dakika arayla her dakika başında gözlenen SPI verileri kaydedildi (Toplam 6 kez). Sonrasında hastanın kooperasyonu sağlandıktan sonra ekstübe edilerek uyanma odasına alındı. Uyanma odasındaki takip edilen hastaların koopere oldukları ilk an sıfırıncı dakika olarak kabul edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Veri toplanan noktalar zaman çizgisi üzerinde temsil edilmiştir.

Postoperatif gözlem boyunca her beş dakikada Numeric Rating Scale (NRS) kullanılarak hastanın ağrı skoru sorgulandı. Her sorgulama sonrasında $NRS \geq 4$ olması durumunda hastaya intravenöz tramadol 10 mg (maksimum doz olarak 100 mg) olarak uygulandı. Hasta ağrı yönünden 30 dakika boyunca veya $NRS \geq 4$ olarak sebat ediyorsa $NRS < 4$ olana dek uyanma odasında takip edildi. Gözlem süresinin sonunda hala $NRS \geq 4$ ise morfin 2 mg ek doz olarak uygulandı. Maksimum morfin dozu 0,1mg/kg olarak belirlendi.

Hastaların postoperatif NRS skoruna göre ikiye ayrılması planlandı ($NRS < 5$ ve $NRS \geq 5$). Buna göre iki grup arasında propofol ve remifentanil tüketimlerinin ve SPI değerlerinin karşılaştırılması hedeflendi. Orta veya şiddetli ağrıyı öngörecekt en uygun eşik SPI değerinin bulunması için *Receiver-Operating Characteristics* (ROC) eğrisi kullanılması ve duyarlılık ve özgüllüğün hesaplanması amaçlandı.

Hastanın operasyon salonuna alındığı andan çıkarıldığı ana kadar geçen süre ‘anestezi süresi’, ilk insizyonun yapılmasından operasyonun tamamlanıp son dikişin atılmasına kadar geçen süre ‘cerrahi süre’, derlenme ünitesine hastanın kabulünden çıkışına kadar geçen süre ise ‘derlenme ünitesinde kalış süresi’ olarak tanımlandı ve bu süreler kaydedildi.

Derlenme ünitesine alınan hastaların, hemodinamik takipleri ve NRS değerleri, operasyon sırasındaki SPI değerlerine kör bir araştırmacı tarafından kaydedildi. Derlenme ünitesinden hastaların çıkışı Modifiye Aldrete skoruna göre belirlendi (Tablo 4). Modifiye Aldrete skoru ≥ 9 olan hastaların çıkışı onaylandı ve bu süre derlenme süresi olarak tanımlandı. Gelişen postoperatif komplikasyonlar (bulantı, kusma, titreme, ağrı) ve derlenme ünitesinde kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Tablo 4. Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi

Aktivite	4 ekstremit	2 puan
	2 ekstremit	1 puan
	0 ekstremit	0 puan
Solunum	Derin nefes alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, hızlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı ± 20 mmHg preanestezik dönem	2 puan
	Kan basıncı $\pm 20-50$ mmHg preanestezik dönem	1 puan
	Kan basıncı ± 50 mmHg preanestezik dönem	0 puan
Bilinç	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
Oksijen Saturasyonu	Oda havasında $> \%92$	2 puan
	Oksijen desteği ile $> \%90$	1 puan
	Oksijen desteği ile $< \%90$	0 puan

İstatistiksel Analiz

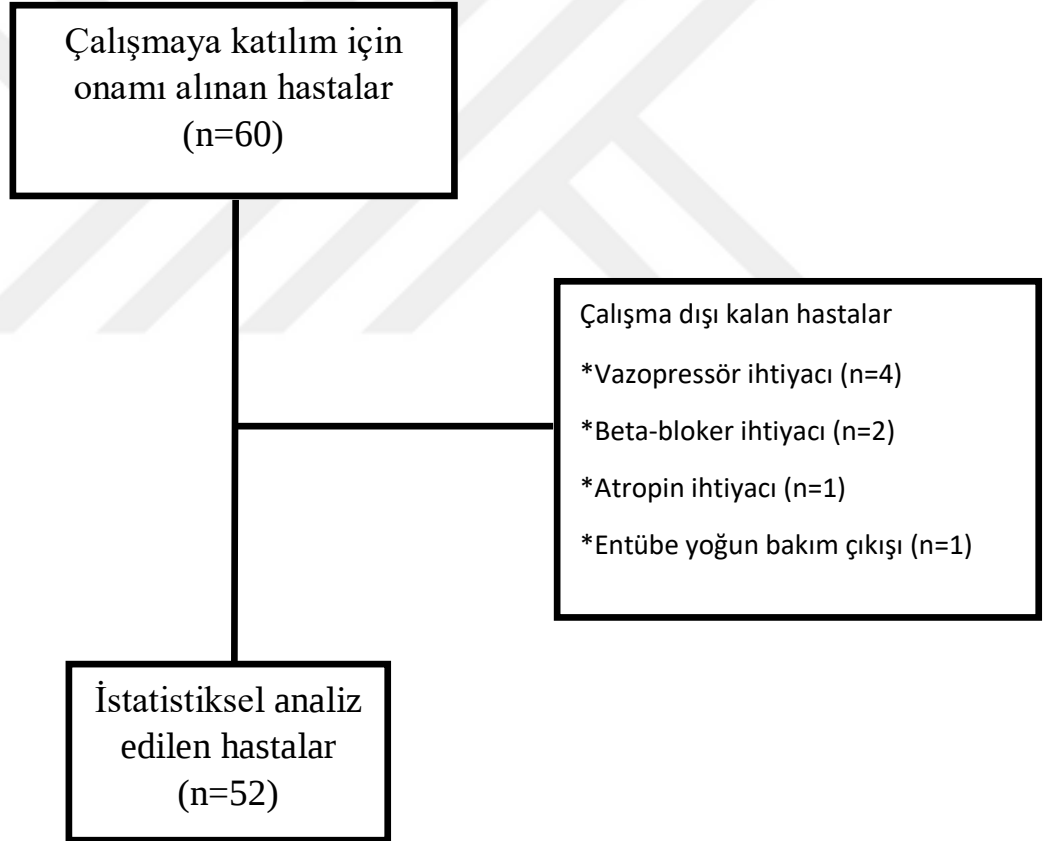
Çalışmanın ana hedefi operasyon sonu SPI değeri ile postoperatif en yüksek NRS skoru ile korelasyon saptanmasıdır. Buna göre Tip I hata 0,05 ve Tip II hata 0,2 kabul edildiğinde, klinik anlam için $r \geq 0,4$ korelasyon olacağını ön gördüğümüzde en az 46 hastaya ihtiyaç olduğu hesaplanmıştır. Çalışma içinde olası veri kaybını da düşünerek, 60 hastayı toparlayacak şekilde Ocak 2019 ile Haziran 2021 arasında kraniyotomi ile kitle eksizyonu yapılan cerrahileri çalışma için izleme alınması hedeflenmiştir.

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca [en düşük-en yüksek] veya hasta sayısı (n, % oran) olarak verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. İstatiksel analiz için nicel verilerin değerlendirilmesinde normal dağılmış ölçümlerde Student t testi (ortalama fark, %95 güven aralığı (%95CI)), normal dağılmayan ölçümlerde Mann-Whitney U testi kullandı. Nitel verilerin değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon analizi uygulandı. Mutlak r değerinin 0,1-0,3 arasında olması düşük korelasyon, 0,3-0,5 arası olması orta düzeyde korelasyon, $>0,5$ olması ise yüksek korelasyon olarak yorumlandı. Veriler SPSS versiyon 21 (IBM) istatistik programı ile değerlendirildi. İstatiksel anlamlılık için $p < 0,05$ istatiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

Duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu en uygun eşik değerin belirlenmesi için ROC eğrisi çizildi.

IV. BULGULAR

Bu gözlemsel prospektif çalışmaya onam veren 60 hasta alındı. Ancak perioperatif takip süresinde dört hastanın vazopressör ihtiyacı olması, iki hastaya beta-bloker tedavi uygulanması, bir hastanın intraoperatif atropin ihtiyacı olması ve bir hastanın entübe halde yoğun bakıma interne edilmesi nedeniyle sekiz hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 14). İstatistiksel analiz için toplam 52 hasta değerlendirildi.



Şekil 14. Çalışmaya alınan hasta nüfusu

İstatistiksel analiz sonucunda ortalama anestezi ve cerrahi süre sırasıyla 252 ± 81 dk ve 210 ± 74 dk olarak bulundu. Hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Demografik Veriler

Özellikler	
Cinsiyet (Erkek / Kadın), n (%)	27 (52) / 25 (48)
Yaş (yıl)	47 ± 13
Boy (cm)	167 ± 10
Ağırlık (kg)	74 ± 14
Sigara kullanımı, n (%)	18 (35)
Diabetes Mellitus varlığı, n (%)	6 (12)
Hipertansiyon varlığı, n (%)	9 (17)
Koroner Arter Hastalığı varlığı, n (%)	4 (8)
Diğer hastalıklar *, n (%)	5 (10)

*Endokrin

Çalışmaya dahil edilen hastaların entropi değeri 60 değerine ulaşana kadar, beş dakika boyunca her dakika görülen SPI değerleri, kalp atım hızları ve ortalama arter basınç verileri değerlendirildi. Elde edilen veriler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. SPI, KTA (atım/dk) ve OAB (mmHg) değerleri

Zaman(dk)	SPI	KTA (atım/dk)	OAB (mm/Hg)
T0	50,1 ± 17,3	63,2 ± 11,7	75,8 ± 15,4
T1	56,5 ± 18	63,6 ± 10,2	79,2 ± 14,2
T2	61,7 ± 17	63,6 ± 12,1	83,8 ± 14,5
T3	65 ± 14,9	65,2 ± 13,1	84,9 ± 15,4
T4	66,2 ± 15	68,6 ± 13,9	88,8 ± 17
T5	69,5 ± 16,1	70,9 ± 15,8	90,9 ± 17,3

Takip edilen beş dakika boyunca kaydedilen edilen değerler içinde en yüksek SPI değerlerinin ortalaması 72 ± 15 olarak hesaplandı.

Uyanma odasında kooperasyon zamanı bazal ölçüm kabul edilerek hastaların postoperatif beşer dakika arayla bakılan NRS değerlerinin ortalaması Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Postoperatif NRS Verileri

NRS ölçüm zamanı (dk)	NRS değeri
Bazal (NRS 0)	2 [0-8]
NRS 5	3 [0-9]
NRS 10	3 [0-8]
NRS 15	3 [0-7]
NRS 20	3 [0-7]
NRS 25	3 [0-8]
NRS 30	2 [0-6]

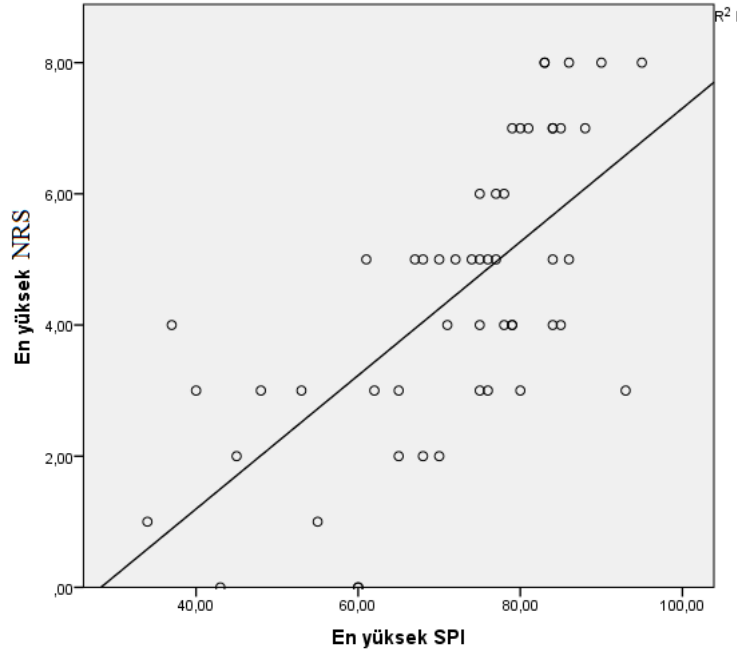
Takip süresince kaydedilen en yüksek NRS değeri 4,5 [0-8] olarak hesaplandı.

Analjezik tüketimi değerlendirildiğinde 33(%64) hastanın ek analjezik olarak tramadol ihtiyacı oldu. Ağrının devam etmesi halinde morfin kullanımı hedeflenmesine rağmen çalışmamızda intravenöz morfin kullanımına gerek duyulmamıştır.

Tablo 8. Analjezik Tüketimi

Analjezik Tüketimi	Tramadol intravenöz (mg)
0.dk	0 [0-10]
5.dk	0 [0-40]
10.dk	5 [0-50]
15.dk	10 [0-50]
20.dk	10 [0-50]
25.dk	10 [0-60]
30.dk	10 [0-60]

Kaydedilen en yüksek SPI değeri ile postoperatif en yüksek NRS skoru arasında korelasyon olduğu görüldü ($r=0,480$, $p<0,001$). Buna göre SPI değerleri postoperatif NRS skorlarındaki değişkenliğin %23'ünü açıklamaktadır. Korelasyon grafiği Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Korelasyon grafiği

Elde edilen verilerin sonucuna göre hastalar, postoperatif dönemde herhangi bir zamanda kaydedilen NRS skorunun <5 veya ≥ 5 olmasına göre iki gruba ayrıldı. NRS skoru ≥ 5 olan hastalar yüksek NRS grubuna dahil edilirken, <5 olan hastalar ise Düşük NRS grubunu oluşturdu. 27 hasta düşük NRS grubunda, 25 hasta ise yüksek NRS grubunda değerlendirildi. Düşük NRS ve yüksek NRS gruplarının oluşturduğu hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Düşük ve Yüksek NRS Grupları arasındaki demografik özellikleri

Özellikler	Düşük NRS Grubu	Yüksek NRS Grubu	<i>p</i>
Cinsiyet (E/K) (n)	14/13	13/12	0,991
Yaş (yıl)	47 ± 12	46 ± 14	0,737
Boy (cm)	166 ± 9	169 ± 10	0,206
Ağırlık (kg)	73 ± 13	76 ± 14	0,440

İki grup arası total propofol ve total remifentanil tüketimi karşılaştırıldı. İki ajanın da total kullanımında iki grup arası fark görülmedi (Tablo 10).

Tablo 10. İki grup arası tüketilen Propofol ve Remifentanil dozu

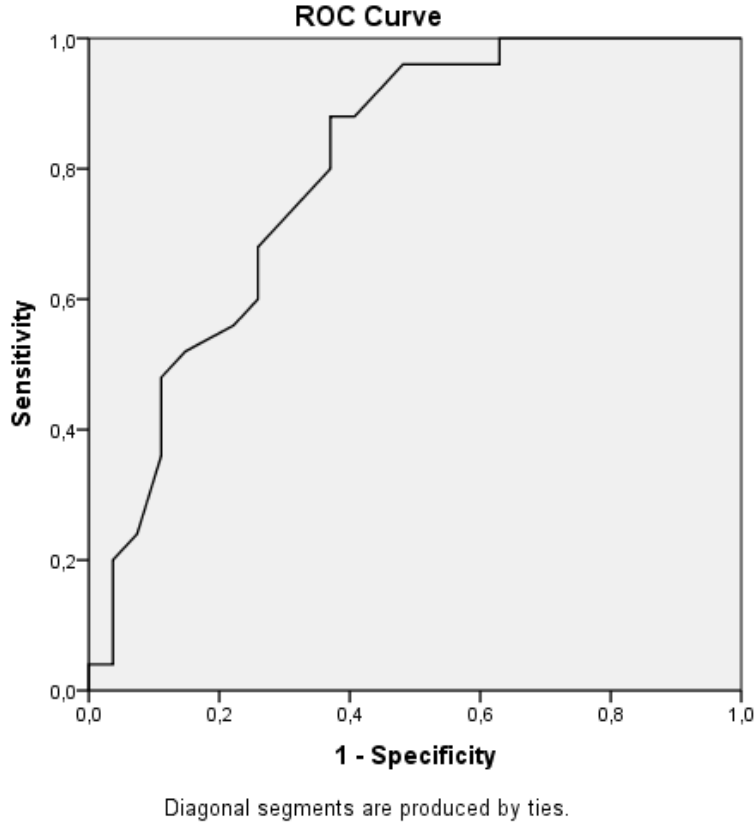
	Yüksek NRS grubu	Düşük NRS grubu	<i>p</i>
Propofol (mg)	2626 (±810)	2569 (±768)	0,801
Remifentanil (mcg)	2147 (±925)	2017 (±579)	0,565
Operasyon süresi (dk)	209 (±86)	212 (±64)	0,7

Çalışmadan elde edilen verilere göre Yüksek ve Düşük NRS gruplarındaki hastaların SPI değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Düşük NRS grubu ve Yüksek NRS grubu arasındaki SPI değerlerinin karşılaştırılması

SPI	Düşük NRS	Yüksek NRS	<i>p</i>
T0	42,33 ± 14,2	58,48 ± 16,9	<0,001
T1	48,59 ± 16,9	64,96 ± 15,3	<0,001
T2	53,63 ± 16	70,28 ± 13,6	<0,001
T3	56,48 ± 13,6	74,24 ± 10,1	<0,001
T4	58,4 ± 15	74,5 ± 9,7	<0,001
T5	62,67 ± 17,7	76,5 ± 10,4	<0,001
En yüksek SPI	64,7 ± 15,9	79,6 ± 7,5	<0,001

Elde ettiğimiz verilere göre ölçülen en yüksek SPI değerinin hastanın postoperatif dönemde NRS skorunun en az bir kere 5 ve üstü olacağını yani NRS skorunun yüksek olup olmayacağını öngörülebilirliği ROC eğrisi ile değerlendirildi (Grafik 2).



Grafik 2. ROC eğrisi

Eğri altında kalan alan (Area Under Curve, AUC) =0.796 [%95CI:0.675-0.918]

Eşik değeri 75,5 olarak kabul edildiğinde SPI değerinin postoperatif akut ağrıyı öngörmedeki özgüllüğü %72, duyarlılığı ise %71 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre hastanın anestezi ilaçları kesildikten sonraki beş dakika içinde herhangi bir zamanda görülen $SPI > 75.5$ ise, bu durum hastada postoperatif dönemdeki ilk 30 dakika içinde ortaya çıkacak orta-yüksek ağrının oluşma ihtimalini (pozitif prediktif değeri) %72 olarak öngörmektedir. Eğer SPI değeri 75,5 altında kalmışsa da ağrı olmamasını öngörme ile ilgili negatif prediktif değer %71 olarak bulunmuştur.

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda beyin ve sinir cerrahisi tarafından intrakraniyal kitle eksizyonu nedenli kraniyotomi ile operasyonu gerçekleştirilen hastaların SPI değerlerinin postoperatif ağrı skorlaması ile olan ilişkisi değerlendirildi. Elde ettiğimiz verilerin sonuçlarına göre postoperatif ağrı skoru ile SPI değerlerinin arasında istatistiksel anlamlı orta düzeyde bir ilişki olduğu görüldü.

Postoperatif ağrı skorları ile SPI değerlerinin birbirleriyle orta derecede korelasyon göstermesi şaşırtıcı değildir. Nitekim daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer veriler elde edilmiştir^{71,73,74}.

Bu çalışmada ayrıca hastalar postoperatif NRS skorlarına göre iki gruba bölündüklerinde ise SPI değerlerinin, $NRS \geq 5$ olarak tanımlanan orta-yüksek ağrıyı 75.5 kesme değeriyle %72 özgüllük ve %71 duyarlılık ile öngörebildiği gösterilmiştir. Postoperatif ağrıyı öngörmek için ROC analizi yapılan altı çalışma incelendiğinde bunların kesme SPI değerini bulmak için yaptıkları çalışma düzenlerinin farklı olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmalardan Lee ve ark. tarafından yapılan çalışma, intraoperatif gözleme dayanmamakta ve sadece postoperatif SPI ölçümleriyle ilgilenmektedir. Keza Jung ve ark.'nın çalışması ameliyatın sonlanması ile hasta uyanması arasındaki SPI değerlerine değil, cilt kesisinde meydana gelen SPI değişiminin belli bir eşiğin üstünü geçmesine odaklanmıştır. Bu araştırmacılar mide rezeksiyonu operasyonu uygulanan hastalarda cilt insizyonunun SPI değerinde >23 artışa yol açmasının %63 duyarlılık ile postoperatif ağrıyı öngörebileceği göstermiştir⁷⁵. Negatif prediktif değeri ise %67 olarak bulan bu çalışmada, bizim çalışmamızdaki kısa süreli takip yerine, postoperatif 24 saat boyunca ağrı takibi yapılmış ve bizim çalışmamıza kıyasla düşük bir duyarlılık ve özgüllük derecesi bulunmuştur. Çalışma düzeni yine bizim çalışmamıza benzer olan ve SPI için SE değeri 60 olmadan önceki üç dakikayı dikkate alan Park ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise SPI ile 48 saat boyunca oluşan ağrı skorları ve analjezik tüketimi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir⁷⁴. Bu çalışmada bizimkine yakın bir kesme değeri olmasına rağmen, operasyonun karaciğer rezeksiyonu olması, idame için inhaler ajan (sevofluran) kullanılmış olması ve intraoperatif kullanılan opioidin uzun etkili olması çalışmalar arasındaki temel farklar olarak sıralanabilir. Postoperatif ağrıyı öngörmek için ROC analizi yapan diğer üç çalışma aynı ekip tarafından gerçekleştirilmiştir^{71,72,73}. Bu araştırmacılar, bu üç çalışmada da cerrahi kesi şekil ve bölgelerinin farklı olduğu cerrahileri seçmişlerdir. Ancak bahsedilen çalışmalarda bizim çalışma

düzenimize benzer şekilde operasyon bitimindeki SPI ile postoperatif ağrı skorları esas alınmıştır.

Ledowski ve ark. tarafından ilk yapılan çalışma genel cerrahi, plastik, ortopedi ve diğer cerrahi kesileri olan 65 hastayı gözlemiş, SE 60 değerine ulaşmadan önceki 10 dakika boyunca SPI değerleri değerlendirilip postoperatif 15 dakikalık ağrı değerlendirilmesi ile korelasyonu karşılaştırılmıştır. Sonuçta, erişkin hastalardaki 30 kesme değeri için duyarlılığı %89,7 gibi yüksek bir değer olarak bulmuşlardır⁷¹. Ancak benzer bir çalışma düzeni ile aynı yazarlar daha sonraki yıllarda daha geniş hasta grubu (n=196) ile yapılan başka bir çalışmada aynı özellikleri karşılaştırmış, fakat hemen hemen aynı eşik değeri için duyarlılık ve özgüllüğü çok daha düşük bulmuşlardır⁷³. Çalışma düzeni açısından bu iki çalışma bizim çalışmamızla benzerlik taşısa da bizim çalışmamızda inhalasyon ajanı yerine propofol, fentanil yerine remifentanil kullanılması, orta-yüksek ağrı tanımını için VAS>3 yerine NRS≥5 kabul edilmesi çalışmamızın ayrılan taraflarıdır. Bu farklar ve bizim operasyon olarak kraniyotomi hastalarını gözlememiz daha yüksek kesme değerlerimizi ve daha yüksek özgüllük ve duyarlılığımızı açıklayabilir. Aynı grup tarafından yapılan üçüncü çalışma ise çocuk hastalarda gerçekleştirilmiş ve erişkinden çok daha yüksek kesme değeri içermektedir. Bahsi geçen çalışmada hastalar 2-3 yaş, 4-8 yaş ve 8-16 yaş olarak üç gruba ayrılmış ve SPI değerlerinin postoperatif ağrıyı gösterme gücü karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda yaştan artışı ile SPI değerinin ağrıyı öngörmesi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir⁷². Bizim çalışmamız ise genç erişkin hastaları içermekte ve farkların gözlenebileceği düşük veya ileri yaş hastaları içermemektedir.

Bu çalışma SE>60 olmadan önceki beş dakika boyunca görülen SPI değerlerinin postoperatif 30 dakikalık süredeki ağrıyı değerlendirmesi ve idame anestezisi için propofol ve remifentanil infüzyonu seçilmesinden oluşan çalışma düzeniyle kraniyotomi hastalarında inceleme yapılması nedeniyle orjinaldir. Daha önce kraniyotomi operasyonu uygulanan hastalarda SPI ile analjezi skorlarına bakılan çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda idame için inhalasyon ajanı yerine total intravenöz anestezi uygulanmıştır. Bu gerek kraniyotomi olgularında merkezimiz tarafından intravenöz ajanların tercih edilmesi nedeniyle gerekse nöromonitorizasyon uygulanmasını efektif kıldığı için tercih edilmiştir. Propofol kısa etkili pür hipnotik, remifentanil ise kısa etkili analjezik ajan olmasından dolayı hem hipnoz hem analjezi seviyesi kısa zamanda ayarlanabilir. Bu nedenle SPI değerleri net görülebilir ve ilaç etkisinin yansıması kolaylaşır. İnhalasyon ajanlarının ise hem hipnotik hem analjezik etkileri vardır⁸⁶. Buna bağlı olarak SPI değişiklikleri daha

yavaş ve azdır ve SPI değerlerinin yorumlanması zorlaşır. Biz de çalışmamızda, bu nedenlerden ötürü propofol ve remifentanil infüzyonu kullanılan hastaları tercih ettik.

Çalışmamızda pacemaker kullanımı olan, gözlem süresince vazomotor veya semptom-vagal dengeyi etkileyecek ajan kullanımı bulunan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda vazopressör ajan kullanımından kaçınılamasa da^{69,72}, bizim çalışmamızda da olduğu gibi vazopressör kullanımının dışlanma kriteri olarak kabul edildiği çalışmalar mevcuttur^{87,88}. Höcker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak pacemaker veya atropin kullanımı ile kalp hızı artışının, nosisepsiyon ve antinosepsiyon dengesinin değişmemesine rağmen SPI da belirgin bir artış yarattığı gösterilmiştir⁸⁹. Ayrıca vazodilatörlerin tipik olarak kalp tepe atımını arttırdığı düşünüldüğünde, daha yüksek SPI değerleri olması beklenir. Diğer yandan vazodilatörler PPG nabız dalga genişliğini artırarak periferel arteriollerin vazodilatasyonunu takiben periferel perfüzyonu artırır ve SPI düşmesine de neden olabilir⁹⁰. Won ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada ise genel anestezi sırasında kalsiyum kanal blokörü kullanıldığında SPI değerlerinin cerrahi stres ve opioid kullanımını doğru yansıtamadığı gösterilmiştir⁸⁷.

Her gözlemsel çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızın da çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi SPI değerinin sadece akut ağrıyı öngörmedeki yerini değerlendirmiş, kısa süreli ağrı takibi yapmış olmamızdır. Çalışmamızda kronik ağrı değerlendirilmemiştir. Fakat kraniyotomi operasyonları sonrası kronik ağrı beklenen bir durum değildir bu yüzden kronik ağrı takibine gerek duyulmamıştır.

Çalışmamızda bir diğer limitasyon total intravenöz anestezinin manuel infüzyon pompaları ile SE değerlerine göre ayarlanması, hedef kontrollü infüzyon (*Target Controlled Infusion*, TCI) modellerinin kullanılmaması olarak söylenebilir. Ancak hastalarımızın demografik verileri (yaşı, cinsiyeti, ağırlık, boy) incelendiğinde, gerek orta-yüksek ağrı, gerekse düşük ağrı belirten hastaların benzer oldukları görülmekte, bu da bize iki grubun benzer farmakokinetik özellikte hastalar oldukları düşündürmektedir. Nitekim intraoperatif kullanılan total remifentanil ve propofol miktarları da iki grup arasında benzerdir.

VI. SONUÇ

Bu tez cerrahi işlem sonrası görülen SPI değerlerinin, postoperatif orta-yüksek dereceli akut ağrıyı öngörebileceğini göstermiştir. Bu nedenle gereksiz opioid kullanımı veya kötüye kullanım durumlarından kaçınmayı sağlayabilir. Ayrıca artmış opioid kullanımının neden olduğu komplikasyonların azalmasını sağlayarak hastane yatış süresinin kısalmasına böylece maliyette azalmaya neden olabilir. Böylece SPI'nın klinik kullanımda yer alması ile hasta memnuniyetinin artması ve gereksiz ilaç kullanımından kaçınılması sağlanabilir.



VII. KAYNAKLAR

1. Mitchell RWD, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1989; **63**: 147–58 A
2. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: Scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust* 2016; **204**: 315-317.e1
3. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 447–55
4. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
5. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). *Practical Management of Pain*, 3 ed., Missouri: Mosby Inc., 2000: 117-45.
6. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 606–17
7. Aydın O. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. 2002; **3**: 37–48
8. Saccò M, Meschi M, Regolisti G, et al. The relationship between blood pressure and pain. *J Clin Hypertens* 2013; **15**: 600–5
9. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: From consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth* 2015; **25**: 73–82
10. Nicholas E. Hagemeyer. Introduction to the Opioid Epidemic: The Economic Burden on the Healthcare System and Impact on Quality of Life | AJMC. *Am J Manag Care* 2018; 200–6
11. Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HT. Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br. J. Anaesth.* 2002. p. 260–4
12. &NA; Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *Surv. Anesthesiol.* 2008. p. 253
13. 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**: 580–8

14. Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri C V. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg* 2012; **114**: 759–70
15. Ortolani O, Conti A, Di Filippo A, et al. EEG signal processing in anaesthesia. Use of a neural network technique for monitoring depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; **88**: 644–8
16. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMRF. Depth of anaesthesia monitoring: What's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006; **97**: 85–94
17. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 387–93
18. Viertiö-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**: 154–61
19. Mathews DM, Cirullo PM, Struys MMRF, et al. Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 785–91
20. Klockars JGM, Hiller A, Ranta S, Talja P, Van Gils MJ, Taivainen T. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology* 2006; **104**: 708–17
21. Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, et al. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: A randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; **26**: 441–9
22. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: A review. *Anesth Analg* 2015; **120**: 1242–53
23. Steinhauer Sr, Hakerem G. The Pupillary Response in Cognitive Psychophysiology and Schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1992; **658**: 182–204
24. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**: 1358–64
25. Constant I, Nghe MC, Boudet L, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin

- incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: A more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth* 2006; **96**: 614–9
26. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002; **89**: 156–66
 27. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 235–47
 28. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans - Review article. *Pain* 2002; **96**: 3–8
 29. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; **21**: 796–804
 30. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Ræder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**: 887–95
 31. Parker N, Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T. Analgesia nociception index: Evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2013; **111**: 627–9
 32. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: A prospective observational study. *Br J Anaesth* 2014; **112**: 715–21
 33. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth* 2013; **111**: 453–9
 34. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al. The Analgesia Nociception Index: A pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 146–51
 35. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: First assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. *Paediatr Anaesth* 2013; **23**: 149–55
 36. 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**: 1006–12
37. Migeon A, Desgranges FP, Chassard D, et al. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2013; **23**: 1160–5
 38. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res* 2018; **46**: 4386–98
 39. Madhavan G. “Plethysmography is a term”. *The Fundamentals of ...* 2005; 367–71
 40. Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 838–44
 41. Wang A, Yang L, Liu C, et al. Athletic differences in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape: Effect of maximal oxygen uptake and maximal muscular voluntary contraction. *Biomed Res Int* 2015; **2015**
 42. Sharkey EJ, Di Maria C, Klinge A, et al. Innovative multi-site photoplethysmography measurement and analysis demonstrating increased arterial stiffness in paediatric heart transplant recipients. *Physiol Meas* 2018; **39**
 43. Yuan H, Memon SF, Newe T, Lewis E, Leen G. Motion artefact minimization from photoplethysmography based non-invasive hemoglobin sensor based on an envelope filtering algorithm. *Meas J Int Meas Confed* 2018; **115**: 288–98
 44. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 456–61
 45. Huiku M, Kamppari L, Viertio-oja H. Surgical Plethysmographic Index (SPI) in Anesthesia Practice. 2012
 46. Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, et al. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia*. 2012. p. 508–13
 47. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blysaert NBK, Mortier EP.

- Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 359–67
48. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; **52**: 1038–45
 49. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, et al. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 586–93
 50. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, et al. Comparison of the Surgical Pleth IndexTM with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 101–11
 51. Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-emifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; **56**: 787–96
 52. Mustola S, Parkkari T, Uutela K, Huiku M, Kymäläinen M, Toivonen J. Performance of surgical stress index during sevoflurane-fentanyl and isoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiol Res Pract* 2010; **2010**: 1–5
 53. Fabian D. Clinical and experimental. *Plast Reconstr Surg* 1981; **67**: 417
 54. Surgical Stress Index Is Not Influenced by Moderate Intraoperative Hypothermia, 2021; 2–3
 55. Hung KC, Chen JY, Chu CC, Sun CK. Perioperative Surgical Pleth Index as a Stress Indicator for the Prevention of Perioperative Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Monit Comput* 2021; **35**: 673–4
 56. Chen IW, Hung KC. Low Body Mass Index may impact the accuracy of Surgical Pleth Index to predict postoperative major pain. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; **39**: 543–4
 57. Won YJ, Lim BG, Lee SH, et al. Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia A randomized controlled trial. *Med (United States)* 2016; **95**: 1–6

58. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, et al. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; **110**: 622–8
59. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: A randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2014; **112**: 898–905
60. Colombo R, Raimondi F, Corona A, et al. Comparison of the Surgical Pleth Index with autonomic nervous system modulation on cardiac activity during general anaesthesia: A randomised cross-over study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; **31**: 76–84
61. 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**: 1280–7
62. Jain N, Gera A, Sharma B, Sood J, Chugh P. Comparison of Surgical Pleth Index-guided analgesia using fentanyl versus conventional analgesia technique in laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol* 2019; **85**: 358–65
63. Chen X, Thee C, Gruenewald M, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: A pilot study. *Anesthesiology* 2010; **112**: 1175–83
64. Wang YL, Kong XQ, Ji FH. Effect of dexmedetomidine on intraoperative Surgical Pleth Index in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lung lobectomy. *J Cardiothorac Surg* 2020; **15**: 1–7
65. Sriganesh K, Syeda S, Shanthanna H, Venkataramaiah S, Palaniswamy SR. Effect of opioid versus non-opioid analgesia on surgical pleth index and biomarkers of surgical stress during neurosurgery for brain tumors: Preliminary findings. *Neurol India* 2020; **68**: 1101–5
66. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, et al. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2021; **126**: 516–24
67. Ryu KH, Kim JA, Ko DC, Lee SH, Choi WJ. Desflurane reduces intraoperative remifentanyl requirements more than sevoflurane: comparison using surgical pleth

- index-guided analgesia. *Br J Anaesth* 2018; **121**: 1115–22
68. Harju J, Kalliomäki ML, Leppikangas H, Kiviharju M, Yli-Hankala A. Surgical pleth index in children younger than 24 months of age: A randomized double-blinded trial. *Br J Anaesth* 2016; **117**: 358–64
69. Kim JH, Jwa EK, Choung Y, Yeon HJ, Kim SY, Kim E. Comparison of pupillometry with surgical pleth index monitoring on perioperative opioid consumption and nociception during propofol-remifentanyl anesthesia: A prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2020; **131**: 1589–98
70. Stasiowski M, Missir A, Pluta A, et al. Influence of infiltration anaesthesia on perioperative outcomes following lumbar discectomy under surgical pleth index-guided general anaesthesia: A preliminary report from a randomised controlled prospective trial. *Adv Med Sci* 2020; **65**: 149–55
71. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: Prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth* 2016; **117**: 371–4
72. Ledowski T, Sommerfield D, Slevin L, Conrad J, Von Ungern-Sternberg BS. Surgical pleth index: Prediction of postoperative pain in children *Br J Anaesth* 2017; **119**: 979–83
73. Ledowski T, Schneider M, Gruenewald M, Goyal RK, Teo SR, Hruby J. Surgical pleth index: prospective validation of the score to predict moderate-to-severe postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 2019. p. e328–32
74. Park MH, Kim BJ, Kim GS. Prediction of postoperative pain and analgesic requirements using surgical pleth index: a observational study. *J Clin Monit Comput* 2020; **34**: 583–7
75. Jung K, Park MH, Kim DK, Kim BJ. Prediction of postoperative pain and opioid consumption using intraoperative surgical pleth index after surgical incision: An observational study. *J Pain Res* 2020; **13**: 2815–24
76. Lee JH, Choi BM, Jung YR, Lee YH, Bang JY, Noh GJ. Evaluation of Surgical Pleth Index and Analgesia Nociception Index as surrogate pain measures in conscious postoperative patients: an observational study. *J Clin Monit Comput* 2020; **34**: 1087–93
77. Reisli R, Akkaya ÖT, Arıcan Ş, et al. Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi:

- Türk Algoloji-Ağrı Derneği klinik uygulama kılavuzu. *Agri* 2021; **33**: 1–51
78. Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, et al. e pain. *Am J Surg* 2011; **201**: 122–31
79. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the. *Anesthesiology* 2012; **116**: 248–73
80. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Compr Physiol* 2016; **6**: 1609–33
81. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; **429**: 23–37
82. Dunbar PJ, Visco E, Lam AM. Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures. *Anesth Analg* 1999; **88**: 335–40
83. Quiney N, Cooper R, Stoneham M, Walters F. Pain after craniotomy. A time for reappraisal? *Br J Neurosurg* 1996; **10**: 295–300
84. De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villani RM. Postoperative pain in neurosurgery: A pilot study in brain surgery. *Neurosurgery* 1996; **38**: 466–70
85. P. O. Talke AWG. PostcraniotomyRealHeadache. 2005; 325–7
86. Edgington TL, Muco E, Maani C V. Sevoflurane. Treasure Island (FL); 2021.
87. Won YJ, Lim BG, Yeo GE, et al. The effect of nicardipine on the surgical pleth index during thyroidectomy under general anesthesia: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Med (United States)* 2017; **96**: 1–6
88. Chen X, Thee C, Gruenewald M, et al. Correlation of surgical pleth index with stress hormones during propofol-remifentanil anaesthesia. *Sci World J* 2012; **2012**
89. Höcker J, Broch O, Gräsner JT, et al. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 150–4
90. Kovac AL, Masiongale A. Comparison of Nicardipine Versus Esmolol in Attenuating the Hemodynamic Responses to Anesthesia Emergence and Extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; **21**: 45–50