

I. GİRİŞ

Monitörizasyon yöntemlerindeki gelişmeler, anestezi güvenliğini önemli ölçüde artırmıştır. Anestezi derinliğini ölçmek ve farkında olma sıklığını azaltmak amacıyla geliştirilmiş olan Bispektral İndeks Monitörü (BIS); çeşitli hipnotiklerin etkisi altındaki yetişkinlerden toplanan elektroensefalografi (EEG) kayıtlarına dayanan bir algoritmin istatistiksel sonucunu numerik olarak gösteren bir gereçtir ve gittikçe artan oranda ilgi görmektedir.

Öte yandan sinir sisteminin gelişmesi zaman alan bir süreç olup çocukların EEG kayıtları yetişkinlere göre farklılık göstermektedir. Yetişkinler için tasarlanmış bir ölçüm yönteminin çocuklara uygulanabilirliği tartışmalıdır (86). Çocuklarda anestezi derinliğinin takibi için klinik belirtilerin yanısıra genellikle farklı yaş gruplarında cerrahi uyarıya cevap oluşturmayan minimum alveoler konsantrasyon (MAK) veya *end tidal* volatil ajan konsantrasyonunu gösteren tablolar kullanılmaktadır(51, 94). Bu değerleri gösterebilen yeni jenerasyon anestezi cihazları kullanıldığında pediatrik olguların anestezi derinliği her evrede güvenle sürdürülebilmektedir.

Çocuklarda BIS ile *end tidal* sevofluran konsantrasyonu (ETsev) arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmakta (31, 32, 77) ve Haziran 2006 medline taramamıza göre ETsev, MAK ve BIS arasındaki ilişkiyi ve sevoflurana eklenen N₂O veya remifentanilin BIS üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle bu çalışmada; pediatrik olguları yetişkinler için oluşturulmuş veri tabanlarına dayanan BIS monitörüyle izlemek yerine; ETsev, hemodinamik parametreler ve ağrılı uyarana yanıt gibi rutin anestezi derinliği takip kriterleri kullanıldı. Sabit ETsev konsantrasyonlarına eklenen N₂O veya remifentanilin anestezi derinliğine etkileri ve BIS ölçümleriyle korelasyonunun araştırılması planlandı.

II. GENEL BİLGİLER

II.1 PEDIATRİK ANESTEZİNİN TARİHÇESİ

Pediyatrik anestezi tarihinde, birbirini izleyen birkaç evre bulunmaktadır.

Birinci Evre (1830-1940): Bu evrede inhalasyon anestezikleri minimal ekipmanla kullanılmış olup, takip görsel izleme yapılmıştır. Henüz monitörizasyon yöntemleri gelişmemiştir. İlk pediatrik anestezi kaydı Dr. Crawford Long tarafından yapılmıştır (51).

John Snow (1847) tam duyarsızlık oluşma zamanını çocuklarda 2-3 dakika yetişkinlerde 4-6 dakika olarak bildirmiştir. Eter uzun yıllar boyunca pediatrik anesteziye başarıyla kullanılmıştır. Daha sonra, eterden daha potent ancak güvenlik marjı dar olan kloroform ve sonrasında etil klorid bulunmuş ve halotanın keşfine kadar kullanılmıştır. Bu ajanlarla karaciğer yetmezliği, kardiyak arrest hatta ölümler bildirilmiştir (51).

İkinci Evre (1930-1960): Yeni anestezi ajanları ve bunların uygulanması ile ilgili yeni metotlar bulunmuş, monitörizasyon keşfedilmiştir. Tiyopental (1930) ve halotan (1950) kullanıma girmiştir. Çocuklarda endotrakeal entübasyon Robson (1936) tarafından uygulanmıştır. Philip Ayre (1937) T parça sistemi geliştirmiş, Jackson-Rees (1950) bunu modifiye edip ekspirasyon halkasına açık uçlu balon eklemiştir(51). Isı (1948) ve invaziv kan basıncı monitörizasyonu (1949) yapılmıştır. Smith (1953) tarafından kalp atım hızı ve solunum sesleri prekordiyal stetoskop ile devamlı monitörize edilmiştir. Code-Smith (1954) ilk olarak çocuklarda endoözofagial stetoskop kullanımını tanımlamıştır.

Üçüncü Evre (1960-1970): Bu dönem boyunca yeni ilaç ve gereçlerin kullanıma girmesi ile büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Pediatrik ve yenidoğan YBÜ leri kurulmuştur. 1950'ler boyunca poliomiyelit epidemisi sırasında negatif basınçlı ventilatörler kullanılıp daha sonra pozitif basınçlı ventilatörler (*Engstrom* ve Drager'in *Polimat*'ı) geliştirilmiştir. Önceleri infant ve çocukların ventilasyonunda yetişkin modifiye ventilatörler kullanılırken sonraları bunu özel dizayn edilen *Amsterdam*, *Bourne* ve *baby bird* ventilatörler izlemiştir.

Dördüncü Evre (1970-): Puls oksimetre (1970) kullanıma girmiş ve pediatrik anestezi eğitimi gelişmiştir.

II.2 PEDIATRİK HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Pediyatrik yaş grubundaki hastalara güvenli anestezi verilebilmesi için, çocuklar ve erişkinler arasındaki fizyolojik, farmakolojik ve psikolojik farklılıkların bilinmesi gerekir (26). Pediyatrik yaş grubu kronolojik olarak **yenidoğan** (ilk 28 gün), **bebek** (28gün-12 ay) ve **çocuk** (1-12 yaş) olmak üzere üç döneme ayrılır (42). Her 3 dönemin de farklı fizyolojik ve farmakolojik özellikleri bulunmaktadır.

II.2.1 Kardiyovasküler Sistem:

Yenidoğan ve bebeklerde erişkinin yaklaşık iki katı olan kardiyak debi, kalp hızının yüksek olmasıyla sağlanır. Sol ventrikül kas liflerinin kompliansı çok düşük, sempatik sistem ve baroreseptör refleksler immatür ve katekolamin depoları azdır, hipovolemiye vazokonstriksiyon cevabı düşüktür. Bu nedenle sıvı kaybı yenidoğan ve bebekte taşikardi oluşturmada hipotansiyon ile sonuçlanır. Kalp hızı yaş ilerledikçe azalırken, sistolik ve diastolik kan basınçları artış gösterir. Vagal uyarılar ve hipoksi kolayca bradikardiye neden olur (12,42). Tablo I de yetişkin ve pediyatrik yaş gruplarında kardiyovasküler sistem parametreleri özetlenmiştir.

Tablo I: Yetişkin ve Pediyatrik Yaş Gruplarına Göre Kardiyovasküler Sistem

Değişkenleri 7^{8,94}

	Yenidoğan	6 Ay	2 Yaş	5 Yaş	12 Yaş	Yetişkin
VA(kg)	3,5					70
O ₂ tüketimi(ml/kg/dk)	9	7	6	6		3.5
SAB(mmHg)	67±3	89±29	99±25	94±14	109±16	120
KAH(vuru/dk)	133±18	120±20	105±25	90±10	70±17	80
Kan Volümü(ml/kg)	85	80		75		70
Hb(g/dL)	17	11-12		13		14

II.1.2 Solunum Sistemi:

Yenidoğan ve bebeklerde interkostal ve diafragmatik kasların zayıf olması, kostaların horizontal ve çok esnek olması ve karın şişliği nedeniyle ventilasyon yetişkindeki kadar etkili değildir (42). Ayrıca fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) göreceli olarak düşük olması apne durumlarında oksijen rezervini sınırlar, bebeklerde kolayca gelişen atelektazi hipoksemiye neden olur. Tablo II’de yetişkin ve pediatrik yaş gruplarında solunumsal parametreler verilmiştir.

Tablo II: Yaş Gruplarına Göre Solunum Sistemi Değişkenleri ⁵¹

	Yenidoğan	6 ay	1 yaş	3 yaş	5yaş	12 yaş	Yetişkin
VA(kg)	3,5						70
F(solunum/dk)	50±10	30±5	24±6	24±6	23±5	18±5	12±3
TV(ml)	21	45	78	112	270	480	575
VK(ml)	120			870	1160	3100	4000
FRK(ml)	80			490	680	1970	3000

Yenidoğan ve bebekte solunum merkezinin tam gelişmemiş olması nedeniyle hipoksi ve hiperkapniye olan cevap, yetişkinden farklı olarak solunum depresyonu meydana getirir.

Çocuklarda alveolar ventilasyonun yüksek, FRK’nın düşük olması alveolar anestezi konsantrasyonunu hızla yükseltir. Bu faktörler genel anestezide hızlı indüksiyon ve erken uyanma meydana getirir.

II.2.3 Metabolizma ve Isı Regülasyonu:

Pediatrik hastalar vücut ağırlıklarına oranla daha geniş yüzey alanına sahiptirler. Metabolizma ve oksijen tüketimi, CO₂ üretimi, kalp debisi, alveoler ventilasyon gibi bununla ilişkili parametreler vücut yüzey alanı ile ilişkilidir. Bu nedenle de pediatrik yaş grubunda ısı kaybına dikkat edilmelidir. Ayrıca soğuk ameliyathane odası, kuru anestezi gaz kullanımı, iv sıvı uygulaması ve anestezi ajanlar ısı regülasyonuna doğrudan etki edebilir. Hipotermi

sonucu geç uyanma, kardiak iritabilite, solunum depresyonu, pulmoner vasküler direnç artışı ve ilaçlara cevapta değişiklik olabilir (79).

II.2.4 Renal ve Gastrointestinal Sistem:

Glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyon yaklaşık olarak 20. haftada büyük ölçüde olgunlaşır . Böbrek fonksiyonlarının tamamlanması iki yaşını bulur (26).

II.2.5 Çocuklarda günlük sıvı ihtiyacı:

Sıvı gereksinimi idame sıvısı ve kayıp sıvısı olarak gözönüne alınmalıdır. İdame sıvısı, vücut ağırlığı esas alınarak saatlik olarak aşağıdaki formülle kolayca hesaplanabilir (26): İlk 10 kg için 4ml/kg/sa, 2. 10 kg için 2 ml/kg/sa ve 20 kg üzeri 1 ml/kg/sa.

Cerrahi geçirecek olan hastalar kanama veya üçüncü boşluğa kayıp ve önceden varolan defisitler nedeniyle de intravenöz sıvı replasmanına ihtiyaç duyarlar. Üçüncü boşluğa kayıp; operasyon alanındaki ödem, idrar çıkışı ve buharlaşmadan kaynaklanır. Sıvı tedavisinin amacına uygun olarak yapıldığının göstergeleri yeterli sistemik arter basıncı, doku perfüzyonu ve idrar debisidir (0,5-1ml/kg/sa) (5).

Özellikle prematürel olmak üzere bebekler hipoglisemiye çok yatkındırlar. Kısa süre bile aç bırakılsalar bu hastalarda hipoglisemi gelişebilir. Bu nedenle hayatın ilk günlerinde glikoz içeren sıvılar verilmelidir (%5-10 Dekstroz). Ayrıca peroperatif sıvı replasmanı cerrahinin büyüklüğüne göre basit girişimlerde 3-5 ml/kg/sa, orta girişimlerde 5-7 ml/kg/sa, büyük girişimlerde 7-10 ml/kg/sa olarak ayarlanmalıdır. Bu sıklıkla Ringer Laktat (RL) gibi dengeli solüsyonlarla karşılanır. Kayıp ağırlaştıkça kolloidler de kullanılabilir.

II.2.6 Çocuklarda Kan Replasman Tedavisi:

Genel olarak kan replasman tedavisi hematokrit değeri %25'in altına indiğinde (Yaklaşık olarak Hb 8 g/dL iken) veya kan kaybı hesaplanan kan volümünün %20'sini geçtiği zaman gereklidir. Daha az olan kayıplar jelatin, dekstran veya albümin gibi kolloidler veya kristaloid solüsyonları ile replase edilebilir. Eğer kristaloid solüsyonu kullanılacaksa, tahmini kan kaybını üç katı miktarda RL veya or %0.9 NaCl verilmelidir.

İzin verilebilecek maksimum kan kaybı (İVMKK); hasta yaşı, tahmini kan volümü (TKV) ve başlangıçtaki hematokrit değerin dikkate alınarak aşağıdaki formüle göre hesaplanır (42):

$$\text{İVMKK} = \text{TKV} \times \frac{\text{başlangıç htc} - \text{hedeflenen htc}}{\text{başlangıç htc}}$$

II.2.7 Farmakolojik farklılıklar:

İlaçlara yanıtta erişkinlere göre fark olmasının yanısıra, yaş grupları arasında da farklılıklar vardır. Total vücut sıvısı içeriği prematür bebekte term infanttan , term infantta da iki yaşındaki çocuktan daha fazladır (26). Bu nedenle suda eriyen ilaçların başlangıç dozları yüksek tutulmalıdır. Albümin ve protein düzeyi bebeklerde düşüktür ve bunların ilaçlara afiniteleri azdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları iki yaşından sonra gelişimini tamamlar, kardiyak debinin büyük oranı bu organlara yönelir ve birçok ilacın etki süresi kısadır. FRK'nın vücut ağırlığına göre düşük olması, kardiyak debinin özellikle beyin, kalp, böbrek gibi organlara yönelmiş olması nedeni ile yenidoğanlarda inhalasyon anestezikleri ile indüksiyon yetişkinlere oranla daha hızlıdır.

MAK değeri yenidoğanda düşük, bebek ve yetişkinlerde yüksektir.

Pediyatrik ilaç dozu ağırlık hesabına göre düzenlenmelidir. Ağırlık hesabı yaşa göre şu şekilde yapılabilir (42).

Yenidoğan (3 kg), 4 aylık (6 kg), 1-8 yaş $[(2 \times \text{yaş}) + 9]$ ve 9-13 yaş $(3 \times \text{yaş})$

II.3 PEDIATRİK ANESTEZİNİN ÖZELLİKLERİ

Çocuklarda anestezi indüksiyonu inhalasyon ya da iv yolla uygulanır fakat bilinci açık bir çocukta damar yolu açılması travmatik olabileceği için genellikle inhalasyon ajanları ile indüksiyon tercih edilmektedir. Bu dönem anesteziist tarafından bir oyuna dönüştürülebilir (balon şişirmek, pilot olmak vs) (9,74). Çocuk bilincini kaybettiğinde hızla damar yolu açılmalı ve havayolunun kontrolü sağlanmalıdır (84). Maskeyle idame kısa süreli girişimler için uygunsa da günümüzde yerini laringeal maskeye kullanımına bırakmıştır

Bebek ve küçük çocuklarda entübasyon için inhalasyon anestezisiyle sağlanan gevşeklik çoğu kez yeterlidir, gerekliyse kas gevşetici de kullanılabilir. Kas gevşemesi için non depolarizan ajanlar tercih edilir.

Hastaların uyanma dönemi de en az indüksiyon kadar önemlidir. Çocuk ve bebeklerde ekstübasyonu takiben laringospazm sıktır. Bu nedenle çok iyi aspire edilmeli ve oksijenasyon iyi olmalıdır. Akciğer kollapsı gelişme riski nedeni ile asla aspirasyon ve ekstübasyon aynı anda yapılmamalıdır. Çocuk ayılma döneminde yan pozisyonda olmalı ve baş hafif ekstansiyona alınmalıdır (43).

II.4 GENEL ANESTEZİ

Genel anestezi; bilinçsizliği, amnezi, analjezi, immobilité ve zararlı uyarılara karşı otonom sinir sistemi yanıtının zayıflamasını içerir.

II.4.1 İNHALASYON AJANLARI

İnhalasyon anesteziğlerinin membranın protein-lipid kompleksinde yer alan hidrofobik bölgelerde etkisini gerçekleştirdiği düşünülmektedir (89). Bu ajanlar hızlı indüksiyon sağladıkları için çocuklarda özellikle tercih edilmektedir. Solunum yoluyla alınan anesteziğ gazlar alveollere, kana oradan da beyin dokusuna ulaşır. Genel anestezi oluşması için ajanın parsiyel basınçlarının alveol (PA)-arter (Pa)-beyin (Pb) arasında dengeye ulaşması gerekir.

II.4.1.1 İnhalasyon Anesteziğlerinin Farmakokinetiği

II.4.1.1.1 İnspire Edilen Gaz Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

İnspire edilen gaz karışımının gerçek kompozisyonu taze gaz akışına, solunum sisteminin volümüne, anestezi sistem ve devrelerine, bağlantı ve hortumların gazları absorbe etme özelliğine bağlıdır. Hızlı indüksiyon ve uyanma sağlamada yüksek taze gaz akışı, kapalı/yarı kapalı devre oluşturulması ve gazların absorpsiyonunun önlenmesi önem taşır.

II.4.1.1.2 Alveoler Gaz Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

II.4.1.1.2.1 Pulmoner Ventilasyon

Her inspiriumda bir miktar gaz akciğerlere ulaştırılır. Bu gaz karışımı FRK ile dilüe olur. Alveoler yoğunluğun inspire edilen değere ulaşması için belli süre geçmelidir.

Pulmoner kan akımına geçen anestezi gazlar alveoler ventilasyon artırılarak yerine konur. Solunum volümü büyük ve solunum hızı artmışsa indüksiyon hızlanır. Çocuklarda solunum frekansı yüksektir dolayısıyla indüksiyon da hızlıdır.

II.4.1.1.2.2 Konsantrasyon Etkisi:

Anestezi gazlar yüksek konsantrasyonda kullanıldığında hızla inspire edilen konsantrasyona ulaşılır. Eğer bir gaz saf olarak verilirse inspire edilen oran ile alveoldeki oran hep aynı kalır. Anestezi gaz, başka dilüe edici gaz ile birlikte verilirse karışım içindeki oran sürekli olarak değişir. İkinci gaz etkisi erirliği yüksek olan maddeler için önemlidir. Bir ajanın alınması daha yüksek konsantrasyonda verilen bir başka ajan tarafından hızlandırılabilir. Yüksek konsantrasyonda kullanılan N_2O alveolden alınırken alveol içi toplam gaz miktarı azalır, diğer ajanın yoğunluğu artar ve indüksiyon hızlanır.

II.4.1.1.2.3 Anestezi Ajanın Alveolden Kana Transferi:

Pulmoner dolaşım tarafından alınan anestezi ajanın alveoler konsantrasyonu inspire edilen konsantrasyonundan daha düşüktür. Ajanın kandaki erirliği, alveoler kan akımı, alveoler ve venöz kan akımı arasındaki parsiyel basınç farkları transfer için önemli faktörlerdir (79).

Erirlik; iki ortam arasındaki gazların dağılımlarının dengelenmesidir. Partisyon katsayısı gazların havada, kanda ve dokulardaki nisbi erirlikleridir. Her katsayı eşitliğin iki fazındaki anestezi gaz konsantrasyonlarının oranıdır. Partisyon katsayısı düşük olan ajanların alveoler konsantrasyonu yüksek, indüksiyonu hızlıdır.

Çocuklarda, inhalasyon anestezikleri ile indüksiyonun hızlı oluşunu etkileyen faktörlerden biri de kalp debisinin yüksekliği nedeniyle alveoler kan akımının artışıdır. Alveoler/kan ve kan/doku arasındaki parsiyel basınç farkları; inhalasyon anesteziklerinin alveollerden kana ve oradan da dokulara geçişini sağlar. Anestezi madde dokular tarafından tutulur. Bir kısım anestezi ajan venöz kan ile tekrar akciğerlere döner. Böylece alveol ile venöz kan akımı arasındaki parsiyel basınç farkı azalır. Alveolden kana geçen gaz miktarı azalır. Dokular tarafından tutulan ajanın doku parsiyel basıncı artar. Bu geçiş ajanın doku

erirliği ile sınırlanır. Yağ dokusunun kanlanması az fakat inhalasyon ajanı tutma kapasitesi fazladır, bu özellik uzun vakalarda önemli olup uyanma hızını etkiler. Çocuklarda uyanma hızlıdır, çünkü yağ dokuları azdır.

II.4.1.1.3 Arteriel Konsantrasyonu Etkileyen Faktörler

Normal şartlarda alveoler ve arteriel anesteziğin parsiyel basınçların eşit olduğu var sayılır, fakat gerçekte arteriel parsiyel basınç ekspiryum sonu konsantrasyonundan daha düşüktür. Bunun nedenleri; venöz karışım, alveoler ölü boşluk ve uniform olmayan gaz dağılımıdır. Ayrıca ventilasyon/perfüzyon oranı değiştiginde alveoler/arteriel basınç farkı artmaktadır. Uyumsuzluk akım için bir bariyer gibi hareket eder; bunun önündeki basınç yükselir, gerisindeki basınç azalır ve sınırlama boyunca akım düşer. Genel etkisi özellikle erirliği yüksek olan ajanlar için alveoler parsiyel basınçta yükselme ve erirliği düşük olan ajanlar için arteriel parsiyel basınçta düşmedir. Bu nedenle endobronşial entübasyon veya sağdan sola şant durumunda N₂O ile indüksiyon hızı halotandan yavaştır (2,79).

II.4.1.1.4 İnhalasyon Anesteziklerinin Eliminasyonunu Etkileyen Faktörler

Anesteziden çıkış ajanın beyin dokusundaki konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır. Anesteziğin ajan biotransformasyon, ciltten kayıp ve en çok da akciğerlerden ekshale edilerek vücuttan atılır (40).

II.4.1.2 İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakodinamiği

II.4.1.2.1 İnhalasyon Anesteziklerinin Etkinliği

Minimum alveoler konsantrasyon, insan ve deney hayvanlarının yanı sıra, standart uyarıya (cerrahi insizyon) % 50 hastada cevapsızlık oluşturan alveoler anesteziğin yoğunluğudur (79). Bu değer çocuklarda biraz daha yüksektir. Nedenleri arasında çocuğun metabolizmasının hızlı olması, serebral oksijen sunumunun ve serebral kan akımının yüksek olması sayılabilir. Tablo III'de MAK değerini etkileyen faktörler görölmektedir.

Tablo III: MAK Değerini Etkileyen Faktörler ⁷⁹

Değişken	MAK Üzerindeki Etkisi
Hipotermi	↓
Hipertermi	↓ (eğer 42°C nin üstünde ise)
Genç	↑
Yaşlı	↓
Akut alkol intoksikasyonu	↓
Kronik alkol kullanımı	↑
Anemi	↓
PaO ₂ <40 mmHg	↓
PaCO ₂ >95mmHg	↓
Hipertiroidi	Değişiklik yok
Hipotiroidi	Değişiklik yok
Kan basıncı OAB<40mmHg	↓
Hiperkalsemi	↓
Hipernatremi	↑
Hiponatremi	↓
Gebelik	↓
Lokal anestezikler	↓ Kokain hariç
Opioidler	↓
Ketamin	↓
Barbitüratlar	↓
Benzodiazepinler	↓
Verapamil	↓
Lityum	↓
Metildopa	↓
Rezerpin	↓
Klonidin	↓
Deksmedetomidin	↓
Kronik amfetamin kullanımı	↓
Akut amfetamin kullanımı	↑
Kokain	↑
Efedrin	↓

II.4.2 AZOT PROTOKSİT (N₂O)

Anestezide kullanılan tek inorganik bileşik azot protoksittir. Amonyum nitratın 245-270 derecede ısıtılması ile elde edilir. Renksiz, kokusuz olup klinik kullanımda basınçlı tüplerde sıvı halde bulunur ve tüpten çıkınca buharlaşır. Molekül ağırlığı 44' tür. Buhar basıncı oda ısısında 50 Atm'dir. Kan-gaz partiyon katsayısı 0.47'dir. Etkisi hızlı başlar ve sonlanır. MAK değeri 104 olup anestezik etkinliği düşüktür; fakat ikinci gaz etkisiyle birlikte verildiği inhalasyon anestezisinin alveoler yoğunluğunu artırır ve indüksiyonu hızlandırır. Azot protoksitin analjezik etkisi güçlüdür. Bu etki kısmen de olsa opioid reseptörleri ve endorfin sistemi ile ilişkilidir (3,79).

II.4.2.1 Azot Protoksitin Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

II.4.2.1.1 Kardiovasküler Sistem

Myokardial depresyon yapar ama sempatik sinir sistemini aktive ettiği için bu etkisi maskelenir. İnvivo kan basıncı, kardiyak debi ve kalp atım hızı ya değişmez ya da hafifçe yükselir. Periferik damar direncini değiştirmez ama pulmoner vazokonstriksiyona bağlı olarak pulmoner damar direncini ve sağ atrium basıncını hafifçe artırır. Pulmoner hipertansiyonda kullanımı sakıncalıdır. Endojen katekolaminleri artırdığı için, epinefrin kökenli disritmilerin insidansı yüksektir.

II.4.2.1.2 Solunum Sistemi

Santral sinir sistemi stimülasyonu ve pulmoner gerilim reseptörlerinin aktivasyonu sonucu solunum sayısı artar, tidal volum azalır, dakika volümü ve parsiyel karbondioksit değeri değişikliği minimumdur. Karotis cisimciklerdeki periferik kemoreseptörlerin aracılık ettiği arteriel hipoksiye solunum cevabı az miktarda N₂O ile bile belirgin olarak deprese olur.

II.4.2.1.3 Santral Sinir Sistemi

Kafa içi basıncında (KİB) beyin kan akımı artışı nedeni ile hafif yükselmeye neden olur. Beyin oksijen tüketimi artar.

II.4.2.1.4 Renal Sistem

Renal arter direncini arttırıp böbrek kan akımı ve idrar çıkışını azaltır.

II.4.2.1.5 Hepatik Sistem

Diğer ajanlardan daha az olmak üzere karaciğer kan akımını azaltır.

II.4.2.1.6 Kas- İskelet Sistemi

Diğer ajanlardan farklı olarak kas gevşetici etkisi yoktur. Çok yüksek konsantrasyonlarda iskelet kası rijiditesi yapabilir, ama malign hipertermiyi tetikleyici değildir (95).

II.4.2.1.7 Metabolizma ve Toksisite

Neredeyse tamamı solunum yoluyla ekshale edilir. Çok az bir kısmı cilt yoluyla atılır. Vitamin B12 deki kobalt atomunu irreversible olarak okside ettiği için bu vitamine bağımlı enzimler olan methionin sentetaz (myelin formasyonu) ve timidilat sentetazı (DNA sentezi) inaktive eder. Uzun süre anestezi konsantrasyonlarına maruz kalma kemik iliği depresyonu (megaloblastik anemi) ve nörojenik yetersizlik (periferik nöropati ve pernisiöz anemi) ile sonuçlanabilir. Muhtemel teratojenik etkisi nedeni ile hamile hastalarda nitroz oksitten kaçınılır (79).

Diğer inhalasyon ajanlarına göre erirliği az olmasına rağmen azottan 35 kat daha yüksek erirliğe sahiptir ve hava içeren boşluklara diffüze olma eğilimindedir. Hava embolisi, pnömotoraks, pulmoner hava kistleri, kafa içi ve göz içi hava varlığında , timpanik zar operasyonlarında kullanılmamalıdır. Uzun süreli N₂O verilen hastalarda ‘N₂O Çekilme Sendromu’ denilen konvulzif tipte motoraktivite görülebilir ki bu durumda subanestezi dozda N₂O veya dolantin kullanılmalıdır (7).

II.4.2.2 Difüzyon Hipoksisi (Fink fenomeni): Anestezi ajan kesildiği zaman kısa süre içinde alveole oksijen, azot protoksit, karbondioksit ve su buharı dolar. Yüksek erirliğe sahip N₂O hızla alveol boşluğuna diffüze olur. Bu arada çok fazla karbondioksit uzaklaştırılır, alveoler oksijen dilüe olur ve hipoksi meydana gelir (28).

II.4.3 SEVOFLURAN (Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl eter)

Metil eter anestezikler, moleküler stabilite, alev almama, aritmojenik olmama, nöronal eksitasyona yolaçmama, rölatif kardiovasküler stabilite, letal/anestezik konsantrasyon oranının büyük olması, düşük konsantrasyonlarda serebral kan akımı üzerinde minimal etki ve son-organ etkileri gibi ideal bir volatil anestezi ajanının taşınması gereken birçok özelliğe sahiptir.

Sevofluran renksiz, yanıcı ve patlayıcı özelliği olmayan, koruyucu içermeyen, hoş kokulu, kimyasal olarak stabil bir ajandır (15,41,62,105). Kaynama noktası, buhar basıncı ve patlayıcı olmayan yapısı konvansiyonel vaporizatör teknolojisinin kullanımına izin vermektedir.

Sevofluran kimyasal olarak stabildir ve en az 24 ay raf ömrü vardır. Güçlü asitler ve ısı varlığında farkedilir derecede yıkıma uğramazken, güçlü bir baz varlığında yıkılma eğilimi gösterir. Molekül ağırlığı 200.05, özgül ağırlığı 1.53 gr/ml, buhar basıncı 157 mmHg (20 C'de), kaynama noktası 58.6 C (760 mm Hg'de)'dir. Kan-gaz partiyon katsayısı 0.63 , yağ-gaz partiyon katsayısı 47, beyin-kan partiyon katsayısı ise 1.7'dir. Bu özellikler alveoler anestezi madde konsantrasyonunun kesin kontrolüne, indüksiyon sırasında alveoler anestezi konsantrasyonunda hızlı yükselmeye ve anesteziden sonra hızlı derlenmeye katkıda bulunur. Kan-gaz partiyon katsayısının küçük olması, hızlı indüksiyon ve anesteziden hızlı uyanmayı sağlar (8,10,43,56,73,81,99)

Sevofluran için MAK değeri, %1.71 ile %2.05 arasında rapor edilmiştir. Yetişkinlerde yaklaşık %70 N₂O ile verildiğinde, sevofluran MAK değeri %0.7 azalır. N₂O diğer volatil ajanlarda olduğu gibi sevofluranın da MAK değerini hem çocuk hem de yetişkinlerde azaltır. Sevofluranın MAK değerini azalttığı bilinen diğer faktörler; barbitüratlar, opioid analjezikler, benzodiazepinler, alkol ve ısı yanında santral ve periferik katekolamin seviyelerini etkileyen rezerpin, α -metil dopa gibi ilaçlardır. Yaş arttıkça MAK değeri azalır. Diğer volatil anesteziklerde olduğu gibi çocuklarda MAK değeri daha yüksektir (8,56,73). Tablo IV'de yaşlara göre volatil anesteziklerin MAK değerleri görülmektedir.

Tablo IV: Yaşlara Göre MAK Değerleri ^{51,94}

MAK	Halotan	İzofluran	Sevofluran	Enfluran	Desfluran
Yenidoğan	0.87	1.6	3.3	-	9.2
1-6 ay	1.2	1.87	1.87	-	9.4
0.5-1 yaş	0.97	1.8	1.8	-	9.9
1-12 yaş	0.89	1.6	1.6	1.7	8.0-8.7
Yetişkin	0.77	1.15	1.15	1.6	6

II.4.3.1 Sevofluranın Organ Sistemleri Üzerine Olan Etkileri

II.4.3.1.1 Kardiovasküler Sistem

Kardiovasküler sistem ve myokard kontraktilitesi üzerine depresan etkisi vardır. Bu etki %66 N₂O eklenmesi ile azaltılabilir. Myokardial perfüzyonu ve oksijen tüketimini doza bağımlı azaltır (37). Myokard kontraktilitesine etkisi, 2.0 MAK değerine kadar yoktur. Myokard üzerine olan depresan etkisini kalsiyum akışını bloke ederek yapar ve derin anestezi düzeylerinde kollaps görülebilir. Bu etkilerin anestezi sırasında görülen sonucu, arteriel kan basıncını doza bağlı olarak düşürmesidir. Sevofluran diğer volatil anesteziklerde olduğu gibi konsantrasyonu arttıkça kan basıncında progresif düşme yapar ama bununla beraber normal idame dozunda kardiyak debi korunur (37). Koroner damarlarda rezistansı azaltsa da koroner kan akımında önemli olmayan bir azalma meydana getirir. Myokard iskemisi olanlarda koroner çalma fenomeni meydana getirmez, aksine kan akımını hem iskemik hem de normal alanlara çevirir (55). Kalp atım hızı sabit kalır fakat yapılan bazı çalışmalarda (≥3 yaş çocuklarda) kalp atım hızında ufak artışlar görülmüştür. Katekolaminlerin etkisine karşı myokardial duyarlılığı arttırmaz. Epinefrin >5 µg/kg dozlarında emniyetle kullanılabilir (108). Doza bağlı olarak periferik damarlarda dilatasyon yapar, böylece sistemik damar rezistansı azalır. Pulmoner damar rezistansında dozdan bağımsız olarak azalma meydana

getirir (22,27,65). Diğer inhalasyon anestezikleri gibi baroreseptör refleks fonksiyonlarını azaltır (38).

II.4.3.1.2 Solunum Sistemi

Sevofluran diğer volatil anestezikler gibi doza bağlı olarak solunumu baskılar. Anestezi derinliğinin artmasıyla tidal volum düşer, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) artar ve hipoksiye solunum cevabı azalır. Diafragma kontraktilesi ve fonksiyonlarında depresyon, santral meduller solunum depresyonu meydana getirir. Solunum sayısı artar. Doza bağımlı olarak hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe eder (33,35). Bronkospazmın düzeltilmesinde etkindir ancak histaminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu azaltmadaki etki mekanizması bilinmemektedir. Sevofluran öksürük refleksini uyarmaz ve diğer volatil anesteziklere göre belirgin derecede daha az havayolu iritasyonuna neden olur (14,50,99). Sevofluranın keskin olmayan tolere edilebilir kokusu, düşük kan-gaz çözünürlüğü ve düşük respiratuar iritabilitesi maske indüksiyonu için ideal bir anestezi ajanı olmasını sağlar (34).

II.4.3.1.3 Santral Sinir Sistemi

Sevofluran diğer volatil ajanlarda görülene benzer şekilde serebral metabolik hızı azaltır, yüksek yoğunlukta serebral kan akımı dolayısıyla kafa içi basıncını artırır. Sevofluran uygulanan hastaları hiperventile ederek veya normal ventilasyon uygulayarak intrakranial basıncı bazal değerlerde tutmak mümkündür (15,68,99). Hem karbondioksit (CO_2) cevabı hem de serebral otheregülasyon 1.5 MAK sevofluran ile iyi bir şekilde sürdürülür. Konvülsif etki oluşturmaz. Nöromusküler kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder. Yetişkinlerde ve çocuklarda kas gevşetici olmaksızın endotrakeal entübasyon yapılmasına olanak verir. Diğer tüm volatil anestezikler gibi malign hipertermiyi tetikler (52).

II.4.3.1.4 Renal Sistem

Biyotransformasyonu sırasında florür iyonu oluşumuna ve karbondioksit absorbanlarının varlığında parçalanmaya bağlı olan muhtemel nefrotoksik etkisinin gerçek olmaktan çok teorik olduğu gösterilmiştir. Böbrek fonksiyonları üzerine klinik olarak önemli

bir etkisi yoktur. Daha önceden mevcut olan renal disfonksiyonu alevlendirmez (23,44,66,76,81).

II.4.3.1.5 Hepatik Sistem

Karaciğer kan akımında çok hafif azalma oluşturur, ama karaciğer fonksiyonları çok az etkilenir. Sevofluran metabolizması sonucu oluşan hekzafloroisopropanol (HFIP) hepatotoksik etkilere sahip olmasına rağmen hızla glikronidasyona uğraması ve böbreklerden atılmasından dolayı karaciğer toksisitesine neden olmaz. Ayrıca sevofluran, trifloroasetik asit veya ilişkili bileşiklere metabolize olmayan ilk florlanmış anesteziktir. Bu nedenle de trifloroasetillenmiş araçlardan kaynaklanan immünolojik hepatit büyük ölçüde olanaksızdır (14,46,99).

II.4.3.1.6 Metabolizma ve Toksisite

Sevofluranın kan-gaz ve doku-kan çözünürlük katsayılarının çok düşük olması, dokulara hızlı dağılımı ve dokulardan hızlı eliminasyonu, alveoler hava ve sistemik dolaşıma hızlı alınımını sağlar. Pulmoner eliminasyonun hızlı olması metabolize olan anestezi miktarını en aza indirir (14,99).

Sevofluranın biotransformasyonu yaklaşık olarak %3-5'tir, tanımlanan ürünleri de HFIP, CO₂ ve inorganik floriddir. Bugüne kadar tanımlanmış tek organik florür metaboliti HFIP'tir ve potansiyel olarak toksik olmasına rağmen karaciğer makromoleküllerine bağlanma yeteneği düşüktür. Hızla glikronidasyona uğrar ve idrarla atılır. Bu nedenle karaciğer hasarının görülmesi teorik olarak mümkün değildir. Sevofluranın klinik konsantrasyonlarının tekrarlanan bir şekilde verilmesinin hiçbir organ disfonksiyonu veya toksisitesine neden olmadığı gösterilmiştir (10,91,99). Sevofluranın sodalime ve barolime gibi karbondioksit absorbanları ile etkileşimi sonucunda beş tip bileşik meydana gelir: bileşik A,B,C,D ve E (45,80,107). Bileşik A'nın üretiminin kontrol altına alınmasında, taze gaz akımının 2 L/dk'nın altında olmamasının ve sodalime ısısının yüksek derecelerde olmaması önemli faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda sevofluran anestezisi sırasında bileşik A konsantrasyonlarının toksik düzeye ulaşmadığı gösterilmiştir (47).

II.5 REMİFENTANİL 3-[4-metoksikarbonil-4- [(1-oksopropil)-fenil-1amino]-1-piperidin]- propanoik asit metilester

Çok kısa etkili mü opioid reseptör agonistidir. Kimyasal yapı olarak fentanil, sufentanil ve alfentanile benzer. Analjezik potensi alfentanilden 20-30 kat fazladır (16). Nonspesifik kan ve doku esterazları tarafından metabolize edilir. Remifentanilin primer metaboliti önemli derecede aktif değildir ve böbreklerle atılır. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalar remifentanilin kalp atım hızı, kan basıncı ve solunum sayısında azalma oranının alfentanille benzer olduğunu göstermiştir. Taşıyıcı olarak bir inhibitör transmitter olan glisin içerdiği için spinal veya epidural kullanımından kaçınılmalıdır.

II.5.1 Farmakokinetik

Hastanın yaşı, cinsiyeti ve değişen organ fonksiyonlarının farmakokinetik üzerinde minimal etkisi vardır. Çocuklar için az veri bulunmaktadır. Yetişkinler ile 2-12 yaş arasındaki çocuklar kıyaslandığında daha fazla klirens sahip olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda klirens 58.7 mL/kg/dk (erişkinlerde 41.2 mL/kg/dk) olarak bildirilmiştir. Dağılım hacmi çocuklarda (0.213 ± 0.085 L/kg) erişkinlerden (0.39 ± 0.25 L/kg) daha dardır (16).

II.5.2 Metabolizma

Nonspesifik doku ve eritrosit esterazları tarafından hızla yıkılmasından dolayı, metabolizması renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsızdır. Remifentanil yıkımı ile açığa çıkan karbonik asit böbreklerle atılır. Renal yetmezlik durumunda karbonik asit birikimi pek olası değildir; çünkü bu ürünün intrinsek aktivitesi orjinal yapının sadece % 0.1-0.3'ü kadardır. Etki başlangıcından sonra hızla etkinin kaybolması, distribüsyondan çok klirensle bağlıdır. Remifentanil yaklaşık olarak %70 plazma proteinlerine bağlanır. İnfüzyon oranında her 0.1 µg/kg/dk lık artış, remifentanilin kan konsantrasyonunu 2.5 ng/mL artırır.

Remifentanilin Kararlı Durum Yarı Ömrü (*Kontext Sensitive Half Time*) 3.2 ± 0.9 dk olup uygulama sırasındaki infüzyon hızından bağımsızdır. Remifentanili diğer opioidlerden üstün kılan özelliği yaklaşık 3 dk olan sabit kararlı durum yarı ömrüdür. Bu nedenle,

akümülayon olmaksızın çok uzun süre boyunca remifentanil infüzyonu uygulanabilir. Analjezinin hızla sona ermesi mutlaka akılda tutulmalıdır, ağırlı uyarın devam ediyorsa hastanın ek analjeziye ihtiyacı olabilir (24,92).

II.5.3 Klinik Kullanımı

Cilt insizyonuna karşı gelişen hemodinamik ve somatik yanıtı baskılamak için 2-12 yaş arasındaki çocukların doz gereksiniminin yetişkinlerden 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir (82). Çocuklarda 0.25-0.5 µg/kg/dk intraoperatif analjezi için yeterlidir. Preterm infantlarda güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir (100).

II.5.4 Yan Etkileri

Güçlü mü reseptör agonisti olması nedeniyle solunum depresyonu, sedasyon, bulantı, kusma, kas rijiditesi, bradikardi ve kaşıntı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Histamin salınımına neden olmaz. Hızlı enjeksiyon güçlü toraks rijiditesine neden olabilir. Bunun, GABA-erjik internöronlarda bulunan mü reseptörleri üzerindeki etkisine sekonder olduğu kabul edilir. Etki süresi kısa olduğu için yan etkiler de kısa sürede sonlanır. Anestezinin idamesi için önerilen dozlar Tablo V’de verilmiştir.

Tablo V: Remifentanilin Pediatrik Hastalar İçin Doz Şeması (1-12 yaş)^{36,49,96}

*Beraberinde Uygulanan Anestezik Ajan	Bolus enjeksiyon (µg/kg)	Devamlı İnfüzyon µg/kg/dk	
		Başlangıç Oranı	Aralık
Halotan (Başlangıç 0.3 MAK)	1	0.25	0.05-1.3
Sevofluran (Başlangıç 0.3 MAK)	1	0.25	0.05-0.9
İzofluran (Başlangıç 0.5 MAK)	1	0.25	0.06-0.9

*2:1 oranında Azot protoksit/oksijen içinde

II.6 BISPEKTRAL INDEKS MONİTÖRİZASYONU

BIS monitörü beyinde sedatif ilaç etkilerinin doğrudan ölçülmesini sağlayan bir EEG parametresi olup, anestezi derinliğini değerlendirmek ve farkında olma insidansını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (83).

BIS algoritmi, zaman içinde birçok revizyondan geçmiştir ve 1996'da Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır (60,61,83). Halen kullanılan versiyonunda (4.0 ve 4.1 versiyonu) alna yerleştirilen 4 derivasyonlu toplayıcı sensör, monitör (Resim 1) ve dijital sinyal toplayıcı kablo (Resim 2) bulunmaktadır. Pediatrik BIS sensörleri ise 3 derivasyonludur (Resim 3).

IMG_1

IMG_2

Resim 1: BIS monitörü

A-2000 BIS Monitoring System,

Aspect Medical Systems

Resim 2: BIS dijital sinyal toplayıcı kablo

A-2000 BIS Monitoring System,

Aspect Medical Systems

IMG_3

Resim 3: Pediatrik BIS sensörü

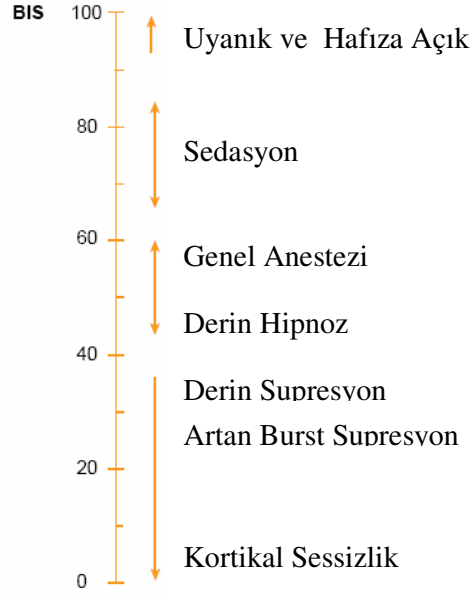
(BIS Sensor Pediatric, Aspect Medical Systems)

Bispektral indeks; zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral subparametrelerin kombinasyonundan oluşan kompleks bir ölçüm değeridir (102). Günümüzde kullanılmakta olan bispektral indeks; yetişkinlerin EEG verilerinden geliştirilmiş olup, farklı hipnotik alan gönüllülerin sedasyon düzeyinin klinik değerlendirilmesi veya cerrahi insizyona yanıtı ile düzenlenmiş bir algoritmin istatistiksel sonucudur (3). Bu algoritmde, frontal EEG trasesinden kaynaklanan 3 ana değişken kullanılır (20): a) Hızlı osilasyonların oranı (beta ratio) b) Burst-supresyon oranı c) Dalga formlarının senkronizasyonu (bispektral analiz).

BIS'in gelişimi sırasında, farklı anestezi rejimleri alan 2000'den fazla hastadan EEG kaydı ve klinik kayıtlar yıllar boyunca toplanıp, geliştirilen veri tabanı öğrenme ve test etmede kullanılan indeksi geliştirmek ve değerlendirmek için kullanılmıştır. Kaydedilmiş ve birleştirilmiş EEG segmentinden ibaret gelişmiş veri tabanı klinik olarak hipnotik durum veya sedasyon düzeyini oluşturur. Farklı hipnotik durumlar, sedasyon düzeyleri arasında ayırımı en iyi yapan özellikler, birleşik bir indeks oluşturmak üzere istatistik model teknikleri kullanılarak birleştirilmiş, numerik bir skala olan BIS ortaya çıkarılmıştır (60). Bispektral indeks, monitörde gösterilen tek bir sayısal değerdir. Bu değer, 30 saniyenin üzerinde EEG kayıtlarından elde edilen verilerle oluşturulur. Bu bilgiler, ortalama her 2 ila 5 saniye arasında kaydedilmektedir. Verileri bu şekilde yuvarlama, BIS indeksindeki gereksiz dalgalanmaları önlemektedir. Hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BIS indeks değeri hastadaki klinik değişikliğin 15-30 saniye sonrasında oluşur (93). BIS monitörü devamlı olarak 0-100 arası bir numara gösterir. 100 normal elektriksel aktiviteyi, 0 ise kortikal sessizliği gösterir. Her EEG sinyalinde olduğu gibi, interferens ve artefaktlar olabilir, özellikle elektromyografik aktivite BIS değerini yalancı olarak yükseltir. Ayrıca monitörde sinyal kalite indeksi ve EMG interferans indikatörü de izlenir.

Uyanık, premedike edilmemiş hastalar 93 veya üstünde BIS değerlerine sahipken, 75-80 arasında cevapsızlık, 68-75 arasında bilinç kaybı görülür. 60'ın altındaki değerler genel

anestezi altında cerrahi yüksek yanıtsızlık oranı ile birliktedir. Anestezi idamesi için önerilen BIS değerleri 45-60 iken, 30- 40 arası derin sedasyona uymakta olup burst supresyona yakındır (Şekil 1).



Şekil 1: Bispektral İndeks Skalası⁶¹

BIS anestezinin analjezik komponentini göstermez çünkü normal opioid dozları EEG'yi çok az etkilemektedir. Bu nedenle hareket veya hemodinamik yanıt gibi ağrılı uyarana karşı oluşan spinal kord reflekslerini göstermekte yetersizdir (60).BIS; ketamin, deksmedetomidin, N₂O, Xenon gibi ajanların kullanılmasında da fayda sağlamaz (61).

Çocuklarda diğer organ sistemlerinde olduğu gibi sinir sistemi de doğumda immatürdür, ilk 2 yılda hızlı myelinizasyon olur ve 7 yaş civarında tamamlanır (87). Bu nedenle BIS algoritminin direkt olarak çocuklara uygulanamayacağını savunanlar vardır (87). Bazı araştırmacılar ise 2 yaşından büyük çocuklarda BIS'in kullanılabileceğini önermektedirler (4, 29, 31, 32, 77). BIS değerleri üzerinde yaşı etkisiyle ilgili olarak, infant ve çocukları veya çocuk ve yetişkinleri karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır (4, 29, 31, 32, 34).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı (2004/363) ve ailelerden imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındıktan sonra, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ameliyathanesinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına genel anestezi altında ASA I-II risk grubundan 3-12 yaş arasındaki inmemiş testis, hidrosel, hipospadias ve inguinal herni gibi günübirlik operasyon uygulanacak 40 olgu dahil edildi. ASA III ve üzeri olgular, araştırmaya katılmayı kabul etmeyen ebeveynler, 12 yaşın üstündeki ve 3 yaşın altındaki hastalar ile kullanılan ilaçlara duyarlı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların elektrokardiografi (EKG), noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitorizasyonu (Drager, PM 8060 Vitara, Germany) yapıldı. Kontrol kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçümleri kaydedildi. BIS (A-2000, Aspect Medical Systems) kayıtlarını bilgisayara aktarabilme amacıyla çalışmaya başlamadan önce BIS XP Hyperterminal programı bilgisayara yüklendi. Pediatrik BIS sensörü (BIS Sensor Pediatric, Aspect Medical Systems) yerleştirilmeden önce hastanın cildi alkolü pamuk ile temizlenip daha sonra kurulandı. Pediatrik üç derivasyonlu BIS monitör sensörü paketinden çıkarıldı ve sensördeki 3 halkadan; 1 no'lu olanı glabella üzerine, 3 no'lu halka saç deri çizgisi ile göz kenarı arasındaki temporal alana, 2 no'lu halka ise bu ikisinin ortasına yerleştirildi. Her bir halkaya yaklaşık 5 saniye bastırılarak cilt-sensör arası ilişki sağlandı ve kontrol BIS ölçümleri kaydedildi. BIS monitörü ve bilgisayar arasında bağlantıyı sağlamak için USB girişi olan

özel bir bağlantı kablosu kullanıldı. Çalışma boyunca BIS kayıtları aktarımının düzenli olup olmadığı anestezi teknisyeni tarafından teknik olarak kontrol edildi, araştırmaya katılanlar tarafından izlenmedi.

Damar yolu açılarak hastanın ağırlığına göre iv %5 dekstroz + %0.2 NaCl infüzyonu başlandı.

Anestezinin analjezik komponenti için N₂O (Grup N) veya remifentanil (Grup R) kullanımına göre olgular rastgele 20 kişilik 2 gruba ayrıldı:

Grup N: Yarı kapalı anestezi devresi kullanılarak tidal volum hızlı inhalasyon induksiyonu yöntemiyle N₂O/O₂ (%40) içinde %8 sevofluran (Sevorane 250 mL şişe, Abbott Lab.İstanbul) ile anesteziye başlandı. Kirpik refleksinin kaybolmasıyla birlikte sevofluran konsantrasyonu %5'e düşürüldü. Daha sonra ETsev %2.2-2.3'de sürdürülecek şekilde 5 dakika maske ile ventile edildi ve uygun *laryngeal mask airway* (LMA) yerleştirilerek havayolu açıklığı sağlandı.

Grup R: Yarı kapalı anestezi devresi kullanılarak tidal volum hızlı inhalasyon induksiyon yöntemiyle Hava/O₂ (%40) içinde %8 sevofluran ile anesteziye başlandı. İndüksiyon döneminde eşzamanlı olarak iv. 0.25 µg/kg/dk remifentanil (Ultiva, 5 mg flakon, GlaxoSmithKline, İstanbul) infüzyon pompası (Plum A+TM, Abbott Lab. İstanbul) ile verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasıyla birlikte sevofluran konsantrasyonu %5'e düşürüldü. Daha sonra ETsev %2.2-2.3'de sabitlenip 5 dakika maske ile ventile edildi ve uygun LMA yerleştirilerek havayolu açıklığı sağlandı.

İki grupta da LMA takıldıktan sonra 8 ml/kg tidal volüm ve yaşa uygun solunum frekansı ayarlanarak, anestezi cihazı (Dräger, Julian Plus, Germany) ile IPPV moduna geçildi ve nazofarinkse ısı probu yerleştirildi.

Her iki grupta ETsev konsantrasyonu cerrahi insizyondan önce %2.6-3 arasına yükseltildi. Cerrahi sırasında anestezi derinliği; hemodinamik parametreler, ağırlı uyarana hareket yanıtı ve pupil dilatasyonu ile takip edildi. Bu dönemde her iki grupta ETsev konsantrasyonu %2-2.6 , Grup R'de remifentanil infüzyonu 0.1-0.2 µg/kg/dk arasında olacak şekilde ayarlandı. Gereken durumlarda (taşikardi, pupil dilatasyonu, iç çekme, el-ayak çekme gibi) ETsev konsantrasyonu ve remifentanil infüzyon hızı artırıldı.

Cerrahinin kapanma evresine geçildiğinde ETsev değeri yavaşça düşürüldü ve ETsev 1 iken kayıtlar alındı. Son iki dikişe geçildiğinde sevofluran ve N₂O kapatıldı. Operasyon bitiminde remifentanil infüzyonu durduruldu.

Aşağıdaki evrelerde KAH, OAB, SpO₂, ETCO₂, ısı, ETsev ve yaşa uygun MAK ölçüm değerleri anestezi cihazının ekranı ve monitöründen, ağırlı uyarana hareket ve pupil yanıtı ise görsel olarak izlenip kaydedildi.

- 1-Preoperatif kontrol (kontrol)
- 2-İndüksiyon (ETsev 5 iken)(ind)
- 3-LMA yerleşimi öncesi (LMA yö)
- 4-LMA yerleşimi sonrası (LMA ys)
- 5-Cerrahi insizyon (ins)
- 6-Cerrahi yoğun stimülasyon (periton gerilmesi, sünnet derisinin çekilmesi gibi)(stim)
- 7-Cerrahinin 5. dakikası (5. dk)
- 8- Cerrahinin 10. dakikası (10. dk)
- 9- Cerrahinin 15. dakikası (15. dk)
- 10- Cerrahinin 20. dakikası (20. dk)
- 11-Cerrahinin kapanma evresinde ETsev %1 iken (ET 1)
- 12-LMA çıkarılması öncesi (LMA çö)

13-LMA çıkarılması sonrası (LMA çs)

14- Göz açma, ağlama (Uyanma)

Çalışmanın sonunda her hastanın bilgisayara kayıt edilen verileri incelenerek *nadir* dönemi ve belirlenen zaman dilimlerine rastlayan BIS ölçümlerinin ortalamaları alınarak takip formlarına eklendi.

Resim 4'te çalışma ortamı izlenmektedir.

IMG_4

Resim 4: Çalışma ortamı

İstatistiksel Analiz:

Veriler SPSS 9.0 istatistik programında değerlendirildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) olarak sunuldu. Yaş, vücut ağırlığı, anestezi ve cerrahi süre verileri tek yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı.

Grup içi verilerin analizinde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasında fark saptanan durumlarda farkın hangi zamandaki ölçümden kaynaklandığını belirlemede Mann-Whitney-U Testi kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun demografik özellikleri ile anestezi ve cerrahi süreleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (Tablo VI).

Tablo VI: Grupların Demografik Özellikleri, Anestezi ve Cerrahi Süreleri (Ort±SS)

	Grup N (n=20)	Grup R (n=20)
Yaş (yıl)	5.25±2.51	6.28±3.10
Cinsiyet (E/K)	17/3	17/3
Ağırlık (kg)	19.75± 6.79	21.10±9.32
Anestezi Süresi (dk)	74.85±33.13	67.20±32.08
Cerrahi Süresi (dk)	61.05±32.39	53.70±28.64

Gruplar arası KAH karşılaştırıldığında; cerrahi insizyon, yoğun stimülasyon, cerrahinin 20. dakikası ve LMA çıkarımı sonrasında Grup N’de Grup R’ye göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$) (TabloVII).

Tablo VII: Grupların Kalp Atım Hızı Değerlerinin Dağılımı (atım/dk) (Ort ± SS)

	Grup N (n=20)	Grup R (n=20)
Kontrol	129.50±26.33	135.70±33.21
İnd	106.50±21.01	108.65±27.65
LMA yö	98.85±16.73	99.85±23.41
LMA ys	105.50±20.45	109.00±28.52
İns	116.25±17.01*	97.85±26.93
Stim	119.95±24.07*	99.90±18.62
5.dk	112.20±18.92	97.55±24.06
10.dk	102.25±17.32	96.60±18.64
15.dk	100.90±18.60	94.00±18.46
20. dk	106.65±16.58*	94.75±17.72
ETsev 1	100.75±15.96	90.70±21.04
LMA çö	107.60±19.96	99.30±21.12
LMA çs	131.10±17.03*	113.80±22.35
Uyanma	130.30±16.72	121.30±20.45

* : p<0.05 (gruplar arası karşılaştırma)

Gruplararası OAB karşılaştırıldığında; cerrahi insizyon, yoğun stimülasyon, operasyonun 5, 15 ve 20. dakikasında ve cerrahinin kapanma döneminde ETsev 1 iken alınan

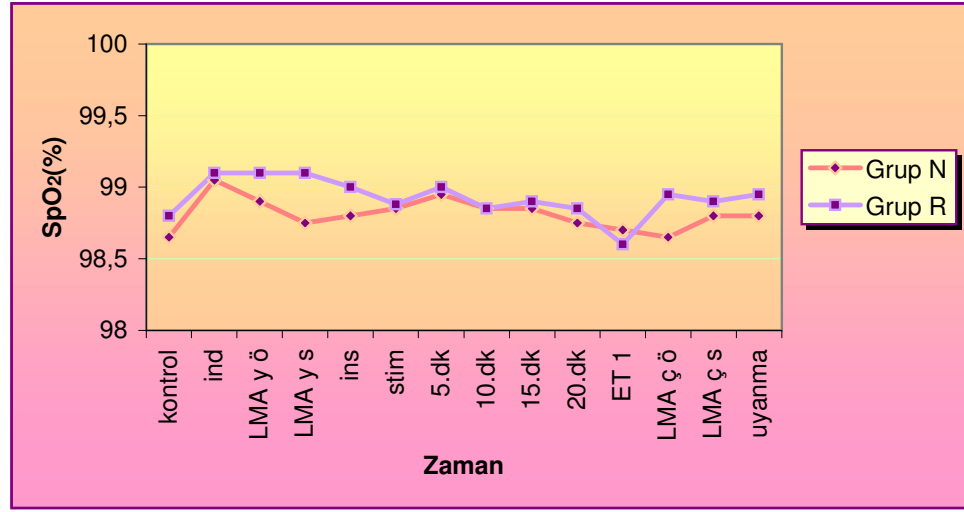
ölçümlerde Grup N'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerlerinin Dağılımı (mmHg) (Ort $\pm$ SS)

	Grup N (n=20)	Grup R (n=20)
Kontrol	84.50 $\pm$ 13.77	81.45 $\pm$ 11.93
İnd	73.30 $\pm$ 11.95	66.35 $\pm$ 12.22
LMA yö	69.50 $\pm$ 11.94	65.05 $\pm$ 8.95
LMA ys	66.90 $\pm$ 10.79	68.10 $\pm$ 9.82
İns	76.95 $\pm$ 16.04*	62.40 $\pm$ 8.73
Stim	87.40 $\pm$ 13.90*	72.70 $\pm$ 13.58
5.dk	78.85 $\pm$ 11.75*	68.45 $\pm$ 11.33
10.dk	77.80 $\pm$ 11.06	71.35 $\pm$ 13.57
15.dk	79.95 $\pm$ 14.68*	69.85 $\pm$ 11.06
20. dk	79.05 $\pm$ 9.93*	72.15 $\pm$ 10.45
ETsev 1	81.15 $\pm$ 11.08*	71.70 $\pm$ 10.81
LMA çö	82.95 $\pm$ 12.28	78.00 $\pm$ 11.19
LMA çs	87.55 $\pm$ 12.41	85.05 $\pm$ 11.19
Uyanma	88.30 $\pm$ 13.60	86.15 $\pm$ 12.36

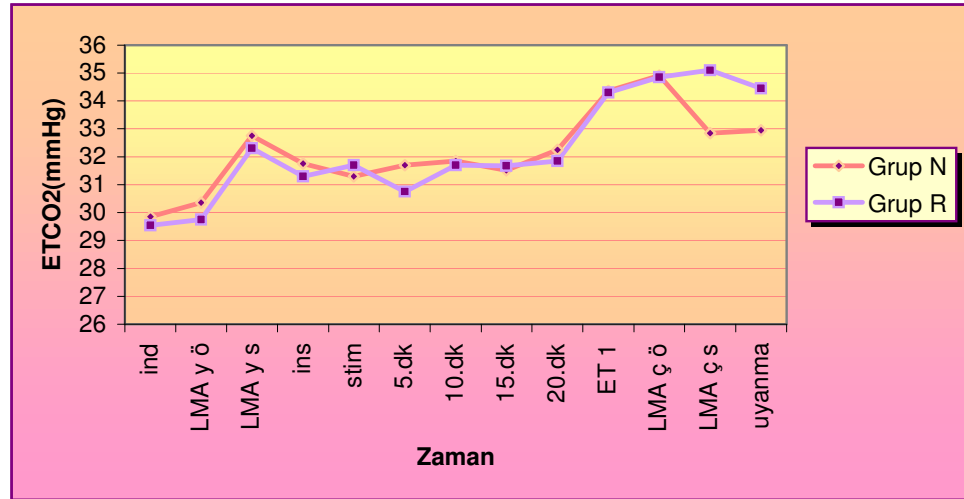
* : $p<0.05$ (gruplar arası karşılaştırma)

Gruplar arası SpO₂ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Şekil 2).



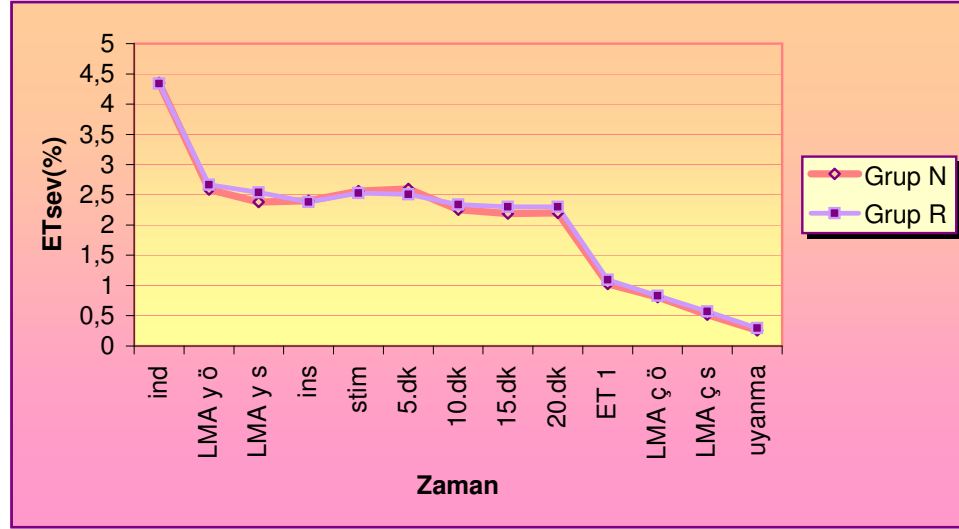
Şekil 2: Grupların SPO₂ değerlerinin zamana göre dağılımı

Gruplar arası ETCO₂ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Şekil 3).



Şekil 3: Grupların ETCO₂ değerlerinin zamana göre dağılımı

Gruplar arası ETsev karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Şekil 4).



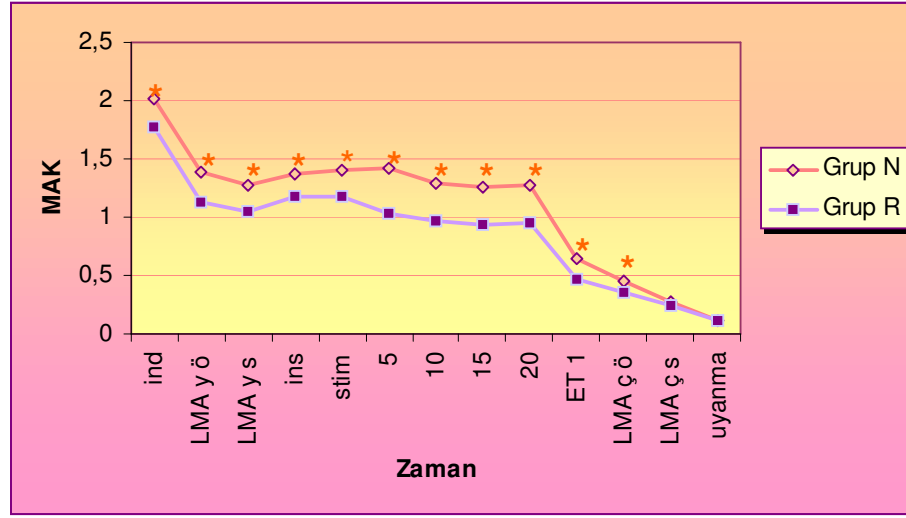
Şekil 4: Grupların ETsev değerlerinin zamana göre dağılımı

Gruplar arası MAK karşılaştırıldığında induksiyon, LMA yerleşimi öncesi, LMA yerleşimi sonrası, insizyon, yoğun stimülasyon, operasyonun 5., 10., 15. ve 20. dakikası, cerrahi kapanma evresinde ETsev 1 iken ve LMA çıkarma öncesi alınan ölçümlerde Grup N'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$), (Tablo IX) (Şekil 5).

Tablo IX: Grupların MAK Değerlerinin Dağılımı (Ort±SS)

	Grup N (n=20)	Grup R (n=20)
Kontrol		
İnd	2.01±0.25*	1.77±0.23
LMA yö	1.38±1.13*	1.13±0.14
LMA ys	1.28±0.10*	1.05±0.16
İns	1.37±0.18*	1.17±0.13
Stim	1.41±0.33*	1.17±0.51
5.dk	1.42±0.29*	1.03±0.13
10.dk	1.29±0.11*	0.96±0.10
15.dk	1.26±0.21*	0.94±0.07
20. dk	1.27±0.17*	0.95±0.09
ETsev 1	0.64±0.18*	0.47±0.06
LMA çö	0.45±0.12*	0.35±0.11
LMA çs	0.27±0.09	0.25±0.12
Uyanma	0.11±0.04	0.12±0.04

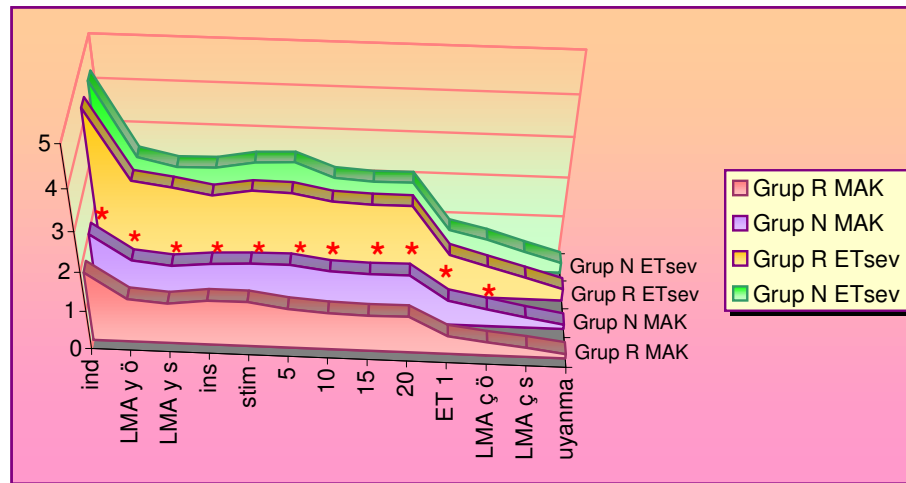
* p<0.05 (gruplar arası karşılaştırma)



* $p<0.05$ (gruplar arası karşılaştırma)

Şekil 5: Grupların MAK değerlerinin zamana göre dağılımı

Şekil 6'de her iki grubun ETsev ve MAK değerleri birarada görülmektedir.



* $p<0.05$ (gruplar arası karşılaştırma)

Şekil 6: Grupların MAK ve ETsev değerlerinin zamana göre dağılımı

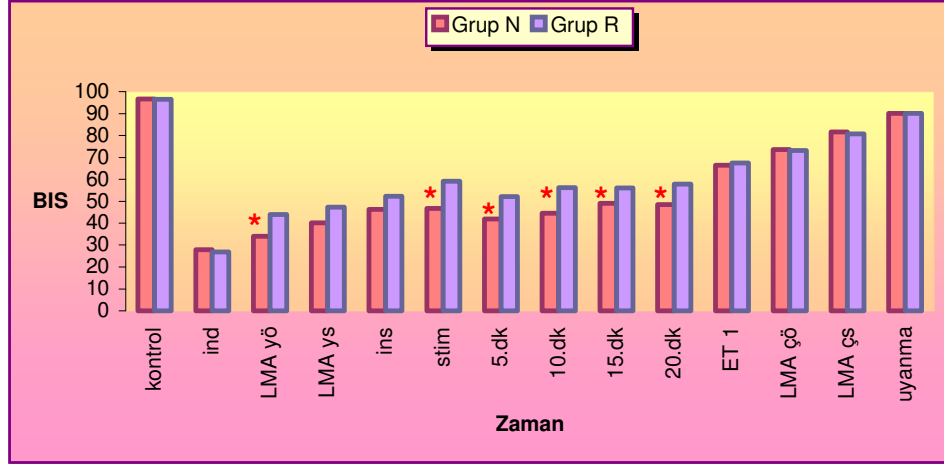
Gruplararası BIS ölçüm değerleri karşılaştırıldığında; LMA yerleşimi öncesi ve yoğun stimülasyon, operasyonun 5., 10., 15. ve 20. dakikasında alınan ölçümlerde Grup N’de Grup R’ye göre anlamlı ölçüde düşme gözlemlendi ($p<0.05$)(Tablo X) (Şekil 7).

TabloX: Grupların BIS değerlerinin dağılımı (Ort±SS)

	Grup N (n=20)	Grup R (n=20)
Kontrol	96.65± 2.10	96.46± 3.00
İndüksiyon	27.88±13.62	26.82±16.74
LMA yö	34.01±15.93*	43.99±17.31
LMA ys	40.13±17.71	47.35±15.49
Cerrahi insizyon	46.25±13.84	52.33±13.17
Yoğun stimülasyon	46.84±10.49*	59.09±13.94
5.dk	42.00±14.76*	52.10±12.69
10.dk	44.59±13.76*	56.21±9.89
15.dk	49.04±10.15*	56.09±9.37
20. dk	48.40± 8.72*	57.88±9.58
ETsev 1	66.44± 8.97	67.47±5.65
LMA çö	73.46±11.93	73.14±9.53
LMA çs	81.63±11.76	80.80±10.55
Uyanma	90.13± 8.98	90.11±6.02

* $p<0.05$ (gruplar arası karşılaştırma)

Şekil 7’de grupların BIS ölçüm ortalamalarının zamana göre dağılımı gözlenmektedir.



* p<0.05 (gruplar arası karşılaştırma)

Şekil 7: Grupların BIS değerlerinin zamana göre dağılımı

Ayrıca iki grup arasında *nadir* BIS ölçümlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grup N’de *nadir* BIS değeri ortalaması 13.19 iken Grup R’de 13.45’tir

Grup N’de sekiz hastada el, ayak çekme gibi hareket yanıtı ve bir hastada pupil dilatasyonu izlendi. Grup R’de ise hiç bir hastada hareket yanıtı veya pupil dilatasyonu gözlenmedi.

Her iki grupta nazofaringeal ısı kayıtlarının 36-37°C arasında olduğu ve normoterminin sağlandığı saptandı.

Hiçbir hastada per ve postoperatif komplikasyon gelişmedi. Olgular operasyon sonunda sorunsuz bir şekilde derlenme odasına alındılar.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada sevoflurana analjezi amacıyla N₂O veya remifentanil eklenen 3-12 yaş arası pediatrik olgularda anestezi derinliği geleneksel takip yöntemleriyle izlendi ve bilgisayara aktarılan BIS verileri değerlendirildiğinde bu ölçümlerin 40-60 arasında seyrederek güvenilir sınırlarda kaldığı, remifentanil uygulanan grupta BIS değerlerinin daha üst seviyelerde görülmesine karşın klinik olarak uyanıklılık işaretlerinin olmadığı, N₂O eklenen grupta ise ‘derin hipnoz’a yaklaşan BIS kayıtlarının olduğu ve klinik olarak hareket yanıtı veren olguların bulunduğu saptanmıştır.

Çocuklarda anestezi derinliğinin BIS monitörüyle takibinin hala tartışmalı olması, bizi bu çalışmada geleneksel izleme yöntemlerine dayanan kayıtları BIS ile kontrole yönlendirdi. Çalışmacıların tarafsız olabilmesi BIS kayıtları bilgisayara aktararak araştırma sonunda değerlendirilmesiyle sağlandı.

Çocuklarda hava yolu sağlamada basit, kullanımı kolay ve güvenli bir yöntem olan LMA 1980’li yıllarda kullanıma girmiştir (1, 11). Yerleşimi ve çıkarılması sırasında endotrakeal entübasyona oranla daha az anestezi derinliği gerektirir, hemodinamik yanıt azdır ve öksürük, boğaz ağrısı gibi postoperatif sekeller daha nadir görülür (13). Taguchi ve ark. (103) LMA yerleşimi için gerekli EC50 (efektif konsantrasyon 50) *end tidal* sevofluran konsantrasyonunun % 2, Kodaka ve ark. (69) ise klasik LMA uygulaması için bu değer % 2.36 olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Aantaa ve ark. (1) çocuklarda LMA yerleşimi ve endotrakeal entübasyon için *end tidal* sevofluranın EC50 ve EC95 (efektif konsantrasyon 95) değerlerini araştırmışlar ve bunları sırasıyla LMA için sırasıyla 1.57 ve 2.22, endotrakeal entübasyon için ise 2.20 ve 2.62 olarak bulmuşlardır. Bu nedenle LMA yerleşimi öncesi ETsev konsantrasyonunun %2.2-2.6 arasında olması sağlandı. Ayrıca LMA takılmasından sonraki aşamada, hipotermi, geç uyanma, kardiyak iritabilite, solunum

depresyonu ve ilaçlara cevapta değişiklik gibi olası komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla ısı monitörize edildi ve çalışma süresince tüm olgularda 36-37 °C arasında seyrettiği gözlemlendi.

Bu çalışmada ETsev değerleri gereç ve yöntemde belirtildiği üzere, her iki grupta eşdeğer bulunurken, MAK değerlerinin N₂O grubunda daha yüksek olduğu, BIS değerlerinin ise indüksiyon ve uyanma dönemi dışında cerrahi girişim sırasında N₂O grubunda 50'nin altında, remifentanil grubunda 50'nin üstünde seyrettiği yani her iki grupta farklı uçlarda kaldığı gözlemlendi.

Bispektral indeks, çeşitli hipnotik ajanlar uygulanan yetişkinlerin sedasyon düzeyinin klinik değerlendirilmesi veya cerrahi insizyona yanıtı ile düzenlenmiş bir algoritmin istatistiksel sonucudur (20). BIS monitörünün anestezi derinliğini değerlendirmek ve farkında olma insidansını azaltmak için geliştirildiği ve çocuklar için değil yetişkinler için hazırlanmış bir gereç olduğu unutulmamalıdır.

Çocuklarda BIS kullanımı ile ilgili olarak, bu algoritmin hesaplandığı veritabanında çocuklara ait verilerin eksikliğinden kaynaklanan tartışmalar bulunmaktadır. BIS, yetişkinlerden toplanan EEG kayıtlarından oluşturulmuştur. Oysa EEG trasesi çocuklarda yetişkinlerden farklıdır. Maturasyonla birlikte doğumdan puberteye kadar EEG değişiklikleri kaydedilmiştir. Beyin gelişimi ve sinaps formasyonu 5 yaşı kadar devam etmekte (106) ve yaş arttıkça, EEG daha hızlı ve küçük amplitüdlü hale gelmektedir. Ancak çocuk yaş gruplarında anestezi ilaçlardan kaynaklanan EEG değişiklikleri ile ilgili veri bulunmamaktadır (39). Bu nedenlerle BIS'in; pediatrik hastalara özellikle de 6 aydan küçükler uyarlanamayacağı ileri sürülse de, çocuklar için özel olarak geliştirilen BIS sensörlerinin kullanıma sunulmasıyla, BIS monitörizasyonunun pediatrik hastalarda uygulanabilirliğine dair çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. BIS'in infantlar dışında kalan

çocuklarda, anestezi derinliğinin kontrolünde kullanılabilirliği ve 3 yaş üzerindeki çocuklarda ilaç tüketimini azaltıp uyanmayı hızlandırdığı gösterilmiştir (4,29,31,33,87). Denman ve ark. (32) infantlarda ve çocuklarda BIS monitörünün kullanımının sedasyon/uyku durumunun değerlendirilmesinde altın standart olmadığı ve çocukların gönüllü olarak kullanılmasındaki etik sorunlar gibi problemleri ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar 1 ay-12 yaş arası uyanık ve anestezi altındaki çocuklara ait BIS ölçümlerinin, kontrol grubu olarak kullanılan yetişkinlere ait verilerle korele olduğunu, diğer bir deyişle BIS'in çocuklarda kullanımının doğru klinik bilgi verdiğini bildirmişlerdir. Diğer taraftan Davidson ve ark. (29) sünnet cerrahisi geçirecek olan çocuklarda, BIS ile ETsev arasında ilişki olduğunu; fakat bunun infantlarda bulunmadığını bildirmişlerdir. Uyanma döneminde çocuklarda yetişkinlerde olduğu gibi ETsev düştükçe BIS değerinin yükseldiğini; fakat BIS'in infantlarda dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Çünkü çalışmalarında infantlarda BIS değerlerinin geniş bir spektrumda seyrettiğini, uyanma döneminden hemen önce BIS değerlerinin düşük olduğunu, ve yine uyanma döneminde ETsev ile BIS arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Degoute ve ark.(31) da sevofluran anestezisi alan 3.5-13 yaş arası çocuk hastalar ile yetişkinlerde BIS ile anestezinin hipnotik komponenti arasında korelasyon olduğunu belirlemişlerdir.

Bannister ve ark.(4), %60 N₂O/O₂ ile birlikte sevofluran anestezisi alan 0-3 ve 3-18 yaş grubu çocuklarda BIS kontrollü bir grup oluşturmuş ve bu gruptaki verileri BIS olmaksızın standart anestezi protokolü uyguladıkları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta kombine genel/rejyonel anestezi uygulanan 0-6 ay arası çocuklarda BIS değerlerini 45-60 arasında tuttukları zaman anestezik kullanımının azaldığını; fakat uyanma ve derlenme süresinin etkilenmediğini görmüşlerdir. Aynı araştırmacılar kombine genel/rejyonel anestezi uygulanan 6ay-3 yaş arası çocuklarda anestezik gereksinimi BIS ile titre edildiğinde

anestezik ihtiyacının azalmadığı ve derlenme süresini etkilemediğini saptamışlardır. Daha büyük çocuklarda ise BIS kontrollü anestezi uygulamasının anestezik kullanımını azalttığı, erken uyanma ve hızlı derlenme sağladığını bildirmişlerdir.

Bispektral indeks monitörü kullanımının genellikle 3 yaş üzeri çocuklarda önerilmesi nedeniyle, bu çalışmayı oluşturan olgular 3-12 yaş arası çocuklardan seçildi. Etik sorunlar da aileler bilgilendirilerek ve onayları alınarak çözümlendi.

Bispektral indeks ile ilgili pediatrik literatürler incelendiğinde aynen yetişkinlerde olduğu gibi anestezinin hipnotik komponenti ile korele olduğu ve çocuklarda kaydedilen BIS değerlerinin yetişkinlere benzer şekilde ETsev ile ters ilişkili olduğu görülmektedir (29, 31, 32). Ayrıca okul öncesi çocuklarda, BIS değerleri ile ETsev arasında, kalp atım hızı ve sistolik arter basıncı gibi geleneksel takip yöntemlerine göre daha iyi korelasyon saptanmıştır (77). Çalışmamızda ETsev konsantrasyonu sabit tutulduğunda, anestezi cihazının panelinde yaşa göre otomatik olarak izlenen MAK ortalamalarında fark olması, ETsev sabit tutulduğunda N₂O ilavesinin MAK değeri üzerinde aditif etkisinin olduğu ve BIS ölçümlerini düşürdüğü gözlemlendi. Bu bilginin klinik yorumu MAK veya ETsev konsantrasyonu yükseldikçe anestezi derinliğinin artmasıdır. Remifentanil grubunda ise eşdeğer ETsev düzeylerinde BIS ölçümlerinin bispektral indeks skalasının ‘genel anestezi’ aralığının üst sınırında, 60’a yakın seyrettiği izlendi.

Diğer taraftan pediatrik hastaların anestezi derinliğinin BIS ile takibinde bazı tartışmalar bulunmaktadır; BIS değerlerinin inhalasyon indüksiyonu klinik olarak değerlendirilen anestezi derinliğiyle korele olduğu bildirilmektedir (20,90). Rodriguez ve ark. (90) 4ay-14 yaş arası çocuklarda BIS değerleri ile basit klinik belirtileri karşılaştırmış, inhalasyon indüksiyonu ve uyanma döneminde BIS ile hipnoz düzeyi arasında korelasyon bulmuşlardır. Bununla beraber bireysel BIS değerlerinin geniş bir spektrum gösterdiğini ve

cerrahi stimölasyona hareket yanıtının BIS ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Constant ve ark (20) ise sevofluran ile indüksiyon dönemi sırasında klinik işaretlerle BIS arasında paradoksik bir ilişki saptamışlardır. İndüksiyonun sonunda pupiller konstrikte iken, BIS daha yüksektir. İndüksiyonun orta döneminde EEG en yavaş durumundadır ve BIS de minimumdur. Yani sevofluran ile hızlı inhalasyon indüksiyonu sırasında bilinç kaybından hemen sonra ani ve hızlı bir düşüş '*nadir*' (dibe vurma) ve anestezi yerleştikçe BIS'te yükselme görülür. *Nadir* BIS değeri genelde indüksiyon başlangıcından 120-180 sn sonra görölmektedir. İndüksiyonun yaklaşık ikinci dakikasında EEG ritminin hızlanması BIS'e artış olarak yansımaktadır. Bu EEG profili yazarlarca dökümanite edilmiş ve sevofluran ile indüksiyon sırasında BIS'i yorumlamanın ne kadar zor olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda kaydedilen *nadir* dönemi BIS verileri yukarıdakilerle paralel olup, her iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

Volatil ajanların ekspire edilen konsantrasyonları veya hipnotik ilaçların plazma konsantrasyonları ile BIS korele iken, ağrı ve opioidlerin etkileri EEG bazlı monitörler tarafından zayıf olarak değerlendirilebilmektedir (21). BIS'in analjezi monitörizasyonu yapmadığı, opioidlerden belirgin olarak etkilenmediği ve remifentanilin yüksek dozlarında bile sabit propofol infüzyonu esnasında elde edilen BIS değerlerinde hiç değişiklik olmadığı gösterilmiştir (53,54,70).

Azot protoksitin de %50'ye kadar kullanımının BIS'i etkilemediği, bilinçsizlik yapmadığı, %70 konsantrasyonda ise sesli uyarana yanıtı kaldırırken BIS'i değıştirmedeği saptanmış olup, N₂O'nun hipnotik katkısının çok az olduğu ileri sürölmüştür (48). Yetişkinlerde genel anesteziye N₂O eklenmesiyle BIS'in değışmediği bildirilmiştir (6,25). Ayrıca literatürde; ketamin, xenon, deksmedetomidin, N₂O ve opioidler, BIS kullanılmasının fayda sağlamadığı ajanlar olarak gösterilmektedir (61). Mc Cann ve ark. (77) okul öncesi

çocuklarda ETsev konsantrasyonu ve hemodinamik parametreler ile BIS ilişkisini incelemiş, ETsev ile BIS arasında korelasyon olduğunu; fakat bunun aksine hemodinamik yanıtlar gözönüne alındığında ETsev ile OAB arasında zayıf bir ilişkinin varlığını, ETsev ile KAH arasında ise herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca BIS ile N₂O arasında istatistiksel açıdan önemli; fakat zayıf bir korelasyon saptamışlardır. N₂O'nun MAK değeri üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir; şöyle ki %70 N₂O, MAK'ı yaklaşık olarak 0.7 azaltmaktadır (102). Bazı çalışmalarda N₂O'nun BIS'i etkilemediği bildirilse de (6,25,48,61) çalışmamızda N₂O ilavesi ile MAK'ta görülen artışa paralel olarak BIS ölçümlerinin remifentanil grubuna göre önemli derecede düşük olduğu yani derin hipnoz düzeyine doğru kaydığı gözlemlendi. Diğer bir deyişle, ETsev konsantrasyonu değiştirilmeksizin N₂O ilave edildiğinde MAK'ın remifentanil grubuna göre yaklaşık olarak 0.3 oranında yüksek olduğu saptandı. Bu küçük aditif etkinin bile BIS'e önemli oranda yansıdığı görüldü.

Anestezi altındaki çocuklarda analjezinin tahmin edilmesi genellikle zordur ve çocukların cerrahi stimülasyona yanıtı, genellikle hareket ve hemodinamik değişiklikler ile değerlendirilir; ancak BIS ağırlı uyarana hareket cevabını göstermez, çünkü bu refleks spinal kord kaynaklıdır (58,59,60,67,104). Katoh ve ark (64), sevofluran alan yetişkinlerde BIS'in hareket cevabını önlemek için gerekli anestezi derinliğini göstermede etkin olmadığını bildirmişlerdir. Rodriguez ve ark. (90) da çocuklarda hipnoz düzeyi ile BIS ilişkisini araştırmışlar, inhalasyon indüksiyonu ve uyanma sırasında BIS ile hipnoz seviyesinin korele olduğunu; fakat cerrahi stimulusa yanıt olarak gelişen hareket ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. BIS'in yetişkin ve çocuklarda sevofluran anestezisi sırasında, ağırlı uyarıya cevabı göstermediği bildirilmiştir (64,67,90). Cerrahi insizyon sırasında BIS değeri azaldıkça motor yanıt olasılığının da azalması beklenir (60,97), fakat bizim bulgularımıza göre çocuklarda düşük BIS değeri olması, cerrahi insizyona motor yanıt gelişmeyeceğini garanti

etmemektedir. Her iki grup klinik işaretler açısından incelendiğinde remifentanil grubunda BIS değeri 59.09 iken stimülasyon ya da ağrılı uyarana hareket yanıtı izlenmezken, derin anesteziyle uyumlu BIS kayıtları gözlenen N₂O grubunda ise (BIS değeri 46.84) sekiz hastada hareket yanıtı (el, ayak çekme gibi), bir hastada pupil dilatasyonu gözlemiştir.

Constant ve ark. (21) ağrılı uyarana pupil dilatasyonu yanıtının hemodinamik belirtilerden daha hassas olduğunu bildirmişlerdir. Mc Cann ve ark. (77) da ETsev ile OAB arasında zayıf bir ilişkinin varlığını, ETsev ile KAH arasında ise herhangi bir ilişkinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Kussmann ve ark. (71) ise BIS ile hemodinamik parametreler arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Bu çalışmada ise her iki grup KAH ve OAB yönünden incelendiğinde cerrahi insizyon ve yoğun stimülasyon dönemlerinde N₂O grubunda remifentanil grubuna göre anlamlı ölçüde artış olduğu gözlenmiştir.

Ağrılı uyarının anestezi alan ve almayan yetişkinlerde pupil dilatasyonu yaptığı kanıtlanmıştır (17,72,88). Constant ve ark. (21) 1.5 MAK sevofluran ve %50-50 N₂O/O₂ alan çocuklarda şiddetli ağrılı uyarının pupil çapı üzerindeki etkisini araştırdıklarında; opioid dozları ile korele refleks pupiller dilatasyonun; kalp atım hızı, kan basıncı ve BIS'teki değişikliklere oranla daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Fakat pupil çapının takibinde kullandıkları yöntem klinik uygulamalar için pratik değildir. Çalışmamızda pupil çapı görsel olarak takip edilmişse de BIS ile korelasyonu incelenmemiştir ve N₂O grubunda bir hastada pupil dilatasyonu olduğu gözlenmiştir.

Bu bulguların tümü klinik belirtilerin BIS takibiyle öngörüleemeyeceğini işaret eden çalışmalarla uyumludur (64,90).

Nöbet aktivitesi sırasında paradoksik olarak yüksek BIS değerleri bildirilmiştir (18). Bu, yüksek sevofluran konsantrasyonu kullanıldığında çocuklarda yanıltıcı olabilir; çünkü sevofluran anestezisi sırasında ancak anestezi çok derin olduğunda epileptiform aktivitenin

ortaya çıktığı bildirilmiştir (57,63,108). Bu özelliğin BIS monitörü kullanımının çocuklarda sevofluranın indüklediği epileptiform aktivitenin riskini azaltmaya yararlı olabileceği öne sürülmüştür (83).

Bispektral indeks monitörü, anestezi derinliğini değerlendirmek ve farkında olma insidansını azaltmak için geliştirilmiştir. Çok merkezli bir araştırmada Sebel ve ark. (98) 19,575 yetişkin hastayı incelemiş ve postoperatif farkında olma insidansını %0.13 olarak bildirmişlerdir. Diğer taraftan randomize çalışmalarda BIS kontrollü anestezi alan yetişkinlerde farkında olma ihtimali, ilaç tüketimi ve bulantı-kusmanın azaldığı (85), uyanmanın daha hızlı olduğu (75) gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan yakın zamanlı prospektif bir çalışmada ise Davidson ve ark. (30) farkında olma insidansının %0.8 gibi yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu da pediatrik hastalarda anestezi derinliği monitörizasyonunun önemini açıkça göstermektedir. Çalışmamızda postoperatif farkında olma oranı, olguların çoğunun gününbirlik olması ve çalışmanın intraoperatif dönem için planlanması nedeniyle sorgulanmadı.

Çocuklarda BIS ile ETsev konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (30,31,82) ve bunların çoğunda ETsev konsantrasyonunun her seviyesi için geniş bir spektrumda BIS değerleri bildirilmiştir. Son medline taramamıza göre literatürde ETsev, N₂O ve BIS arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır. Soto ve ark. (101) tarafından yetişkin hastalarda 2 faz olarak planlanan bu çalışmada; Faz A'da iv indüksiyon sonrası 1.3 MAK sevofluran kullanılmış, bu MAK değeri sabit tutularak N₂O eklenmiş, daha sonra N₂O kesilmiştir. Faz B'de ise N₂O eklendiği aşamada MAK 1.3 olacak şekilde sevofluran konsantrasyonu azaltılmış ve N₂O kesildiğinde de tekrar yükseltilmiştir. Bu 3 dönemde BIS'e ilaveten *Entropy* ve PSI (*Patient State Index*) kayıtları alınmıştır. Sonuç olarak, Faz A'daki MAK değeri N₂O ilavesiyle 1.3'ten 2.2'ye yükselmiş ve

BIS deęerlerinde dūřme (35.6'dan 30.7'ye) bildirilmiřtir. N₂O tekrar kapatıldıęında ise BIS eski durumuna dōnmüřtür. Bu alıřmanın B fazında ise N₂O ilavesinin MAK'ı azalttıęı bilgisine dayanılarak sevofluran konsantrasyonu 1.3 MAK sūrdūrūlecek řekilde dūřürūldūęünde BIS'in belirgin derecede yūkseldięi (34.0'dan 53.9'a) , tekrar bařlangıç konsantrasyonuna dōnūldūęünde ise BIS'in ilk deęerine dōndūęū (53.9'dan 32.1'e) gōzlemlenmiřtir. Bu çalıřmayı yorumlarsak, N₂O ilavesi veya çıkarılmasına gōre sevofluran konsantrasyonunda meydana gelen deęiřiklikler BIS ölçūmlerine yansımaktadır.

Bu tez çalışmasının N₂O grubunda, Soto ve ark. larının (101) yetişkinlerde yaptığı araştırmanın A fazı ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir, řōyle ki; ETsev konsantrasyonları idame dōneminde sabit tutulmasına rağmen N₂O grubunda MAK değerleri remifentanil grubuna gōre anlamlı ölçūde yūyüksek bulunmuş ve bu fark BIS ölçūmlerine anestezi derinliğiyle uyumlu şekilde yansımıştır.

Çalıřmamızda klinik belirtiler sevofluran-remifentanil anesteziinde sevofluran-N₂O anesteziine gōre daha stabil gibi gōrūnse de bu durumun BIS kayıtlarına yansımadıęı fakat gūvenilir sınırlar içinde kaldıęı gōrūlmektedir. Yani remifentanil etkisinin BIS'e yansımadıęını, N₂O'nun ise aditif etki gōřterdięini dūřūndūrmektedir. Bu, BIS monitōrūnūn çocuklar için geliřtirilmemiř olmasından kaynaklanabilir.

Bu alışma, çocuklarda farklı anesteziyelerin EEG ūzerindeki etkileri ve BIS ile anestezi derinliği monitōrizasyonunda pediatrik sensōrlere ilaveten yeni veritabanının da oluşturulması ve ileri araştırmaların yapılması gerektiğini işaret etmektedir.

Sonuç olarak, pediatrik hastalarda sevoflurana ilaveten N₂O veya remifentanil kullanılması durumunda, anestezi derinlięinin takibinde sadece geleneksel yōntemlerin ya da sadece ileri teknoloji ūrūnū gereçlerin kullanımının yeterli olmadıęı, hasta gūvenlięi açısından her ikisinin birlikte deęerlendirilmesi gerektięi sonucuna ulařılmıřtır.

ÖZET

BIS monitörü; anestezi ilaçlarının santral sinir sistemi üzerine olan etkilerinin doğrudan ölçülmesini sağlayan bir EEG parametresi olup, anestezi derinliğini değerlendirmek ve farkında olma insidansını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Pediatrik hastalarda anestezi derinliğinin takibinde geleneksel olarak kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, pupil dilatasyonu ve ağrılı uyarana hareket cevabı gibi klinik belirtilerin yanısıra MAK ve *end tidal* volatil ajan konsantrasyonu kullanılmaktadır.

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada 3-12 yaş arası çocuklarda ETsev, MAK ve BIS arasındaki ilişkinin yanısıra, sevoflurana eklenen N₂O veya remifentanilin BIS üzerindeki etkisi incelendi.

Sabit ETsev konsantrasyonuna analjezi amacıyla N₂O veya remifentanil eklenmesine göre olgular iki gruba ayrıldı ve anestezi derinliği klinik belirtilerle takip edildi. Araştırma sırasında çalışmacılar tarafından izlenmeyip bilgisayara aktarılan BIS kayıtları değerlendirildiğinde; remifentanil eklenen grupta BIS ölçümleri daha yüksek olmasına rağmen ağrılı uyarana hemodinamik ya da motor yanıt gözlenmedi. N₂O grubunda ise ‘derin hipnoz’a yaklaşan BIS kayıtlarının olması ile birlikte cerrahi insizyon ve yoğun stimülasyona hemodinamik ve motor yanıt veren olguların bulunduğu saptandı.

Sonuç olarak, pediatrik hastalarda sevoflurana ilaveten N₂O veya remifentanil kullanılması durumunda, anestezi derinliğinin takibinde sadece geleneksel yöntemlerin ya da sadece ileri teknoloji ürünü gereçlerin kullanımının yeterli olmadığı, hasta güvenliği açısından her ikisinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

SUMMARY

The electroencephalographic bispectral index monitoring has been shown to be a quantifiable measure of the hypnotic effect of anaesthetic drugs on the central nervous system and it was approved for monitoring hypnosis and reducing the incidence of awareness during anaesthesia.

Traditionally MAC, end tidal inhalational anaesthetic concentrations and autonomic nervous system responses such as hypertension, tachycardia, pupil dilatation, movement to a noxious stimulus are all used to assess the depth of anaesthesia in children.

In this prospective study, we investigated the relationship between ETsev, MAC and BIS values and the effect of addition of N₂O or remifentanyl to a constant ETsev concentration on BIS in children aged 3 to 12 year. The patients were divided into two group according to addition of N₂O or remifentanyl for analgesia. The depth of anaesthesia was evaluated with clinical signs. We were not aware of BIS during the study, BIS values was transferred to a computer continuously and was evaluated after the completion of the study.

Supplementing sevoflurane with N₂O result in a significant change in BIS and MAC levels. While MAC increased with the addition of N₂O to sevoflurane, BIS decreased. In Group N motor response to noxious stimulus have been developed in eight children. Furthermore MAP and HR values were higher than Group R. Although BIS measurements remain high in Grup R, there were not seen any clinical sign to noxious stimulus.

In conclusion, the use of clinical signs and BIS together should be recommended as an indicator of anaesthesia for the children's safety since neither traditionally methods nor BIS device alone is not adequate for the monitoring depth of anaesthesia in pediatric patients who had given sevoflurane plus nitrous oxide or remifentanyl.

KAYNAKLAR

- 1-Aantaa R, Takala R, Muittari P: Sevoflurane EC50 and EC95 values for laryngeal mask insertion and tracheal intubation in children. Br J Anaesth 86: 213-216, 2001
- 2- Aitkinhead AR, Smith G: Inhalational anesthetic agents : Textbook of Anesthesia, Üçüncü baskı, Churchill Livingstone, London 1996, S.121-138
- 3- Atkinson R, Rushman G: Inhalation anesthesia. Lee's Synopsis of Anesthesia, Onbirinci baskı. 1993, S. 127-150
- 4- Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS: The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. Anesth Analg 92:877-881,2001
- 5- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Handbook of Clinical Anesthesia, Üçüncü baskı JB Lippincott, Philadelphia 1991
- 6- Barr G, Jakobsson JG, Owall A. Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. Br J Anaesth 82:827-30,1999
- 7- Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF: The cerebrovascular and cerebral metabolic effects of N₂O in unrestrained rats. Anesthesiology 73:269-272,1990
- 8- Belani KG: Sevoflurane use in pediatric anesthesia. Abbott Clinical Program, 1995 S :190-191
- 9- Berry FA: Textbook of Pediatric Anesthetic Practice. 3: 31-39,1976
- 10- Biebuyk JF, Phil MBD, Eger II EI: New inhaled anesthetics. Anesthesiology 80:906-922, 1994
- 11- Brain AIJ: The Laryngeal Mask- a new concept in airway management. Br J Anaesth 55: 801,1983

- 12- Brett CM: Cardiovascular Physiology in Pediatrics. Pediatric Anesthesia. İkinci baskı. Gregory GA., Churchill Livingstone, New York 1989. S: 25-61
- 13- Brimacombe J: The advantages of the LMA over the tracheal tube or facemask: a meta-analysis. Can J Anaesth 42:1017-23,1995
- 14- Burnell R, Brown JR, Edward J, Frink JR: Sevoflurane: an update. Bailliere's Clinical Anesthesiology 9:1-14,1995
- 15- Burnell Brown JR: Sevoflurane: Induction and Overview. Anesth Analg: 81 1-3,1995
- 16- Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H: Remifentanyl: A novel, short-acting mü opioid. Anesth Analg 83:646,1996
- 17- Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson EC, DonaldsonGW: Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology 36:44-52,1999
- 18- Chinzei M, Sawamura S, Hayashida M, Kitamura T, Tamai H, Hanaoka K: Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy. Anesth Analg 98:1734–1736,2004
- 19- Constant I: BIS use in pediatric anesthesia: where are we? Can J Anesth 51:411-416, 2004
- 20- Constant I, Leport Y, Richard P: Agitation and changes of bispectral index and electroencephalographic derived variables during sevoflurane induction in children: Ionidine premedication reduces agitation compared with midazolam. Br J Anaesth 92:504-511,2004
- 21- Constant I: 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 96: 614-619,2006

- 22- Conzen PF, Vollmer B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K: Systemic and regional hemodynamics of sevoflurane and isoflurane in rats. *Anesth Analg* 74:79-88,1992
- 23- Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H, Peter K: Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 81:569-575,1995
- 24- Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M: No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl based anaesthesia. *Br J Anaesth* 87: 866-869,2001
- 25- Coste C, Guignard B, Meningaux C, Chauvin M: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg.* 91:130-135, 2000
- 26- Cote CJ: Pediatric Anesthesia. *Anesthesia, Beşinci basım.* Ronald D. Miller Churchill Livingstone 2000.S :2088-2117
- 27- Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ: Hemodynamic and organ blood flow response to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 75: 1000-1006,1992
- 28- Cullen BG, Eger EI: Diffusion of N₂O cyclopropane and halothane during through human skin and amniotic membrane. *Anesthesiology* 36:168,1972
- 29- Davidson AJ, Mc Cann ME, Devavaram P, Auble SA, Sullivan LJ, Gillis JM, Laussen PJ: The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg* 93:326-30,2001
- 30- Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Stargatt R: Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesthesia Analgesia* 100: 653–661,2005

- 31-Degoute CS, Macabeo C, Dubreuil C, Duclaux R, Banssillon V: EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane: comparison between children and adults. *Br J Anaesth* 86:209-12,2001
- 32- Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE: Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentrations in infants and children. *Anesth Analg* 90:872-7,2000
- 33- Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 66:214-215,1987
- 34- Doi M, Ikeda K: Airway irritation produced by volatil anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40:122-126,1993
- 35- Doi M, Takahoshi T, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane used in combination with N₂O and surgical stimulation. *J Clin Anesth* 6:1-4,1994
- 36- Durmus M, Ender G, Kadir BA, Nurcin G, Erdogan O, Ersoy MO: Remifentanil with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. *Anesth Analg* 96:1336-1339, 2003
- 37- Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81:1-12,1995
- 38- Ebert TJ: Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. *ACTA Anesth* 47:15-21,1996
- 39- Eeg-Olofsson O: Longitudinal developmental course of electrical activity of brain. *Brain Dev* 2:33-44,1980
- 40- Eger EI: Uptake and distribution of inhaled Anesthetics, *Anesthesia*, Beşinci basım. Miller RD, Churchill Livingstone 2000.S: 74-95
- 41- Eger EI: New inhaled anesthetic. *Anesthesiology* 80:906-922,1994

- 42- Esener Z: Pediatrik Anestezi, 1. Basım, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara 1995
- 47- Esener Z: Klinik Anestezi, 2. Basım, Logos Yayıncılık, İstanbul 1997
- 44- Frink EJ, Malan TPJ, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 80:1019-1025, 1994
- 45- Frink EJ, Isner RJ, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Brown BR jr: Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia. *J Clin Anaesth* 74:741-745, 1994
- 46- Frink E. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81:46-50, 1995
- 47- Frink EJ, Green WB, Brown EA, Malcomson M, Hammond LC, Valencia FG, Brown BR jr: Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology* 84:348-353, 1996
- 48- Ghoneim MM: Nitrous oxide effects on EEG and awareness. *Bailliere's Best Practise in Clinical Anaesthesiology* 15:407, 2001
- 49- Glaxo Smith Kline UK web sitesi
- 50- Green WB Jr: The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 81:23-26, 1995
- 51- Gregory GA: Pediatric Anesthesia, İkinci basım, Churchill Livingstone 1989.S: 1-14
- 52- Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN: Malignant Hyperthermia. *Anesthesia*, Beşinci basım, Ronald D. Miller Churchill Livingstone 2000.S: 10033-1052
- 53- 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. *Anesthesia Analgesia* 90:161-167, 2000

- 54- Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertyens de Noordhoudt A, Brichant JF, Dewandre PY: Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 55:255-259,2000
- 55- Hirane M, Fujigaki T, Shibata O, Sumikawa K. A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 80:651-656,1995
- 56- Holaday DA, Smith FR: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54:100-106,1981
- 57- Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H: The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 91: 989–995,2000
- 58- Iselin-Chaves IA., Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 87:949-55,1998
- 59- Iselin-Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS: Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 92:1300-10,2000
- 60- Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-1344,2000
- 61- Johansen JW: Update on bispectral index monitoring. *Best Practise & Research Clinical Anaesthesiology* 20:81-99,2006
- 62- Jones R. The inhalational Agents. *ACTA Anesthesiologica* 130-131,1995
- 63- Kaisti KK, Jaaskelainen SK, Rinne JO, Metsahonkala L: Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. *Anesthesiology* 91:1952-1955, 1999

- 64- Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 88:642-650, 1998
- 65- Kazama T, Ikeda K: The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth* 2:63-68,1988
- 66- Kharasch ED: Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 81:27-38,1995
- 67- Kissin I: Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 90:1114-1117,2000
- 68- Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y: Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 79:704-709,1993
- 69- Kodaka M, Okamoto Y, Koyama K, Miyao H: Predicted values of propofol EC50 and sevoflurane concentration for insertion of laryngeal mask Classic and ProSeal. *Br J Anaesth* 92:242-245, 2004
- 70- Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS: Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 94:1530-1533,2002
- 71- Kussman BD, Gruber EM, Zurakowski D, Hansen DD, Sullivan LJ, Laussen PC: Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: relationship of BIS to the stress response and plasma fentanyl levels. *Paediatr Anaesth* 11:663-669,2001
- 72- Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, Mc Guire J: Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 76:1072-1078,1993

- 73- Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S: The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 80:814-824,1994
- 74- Litman R, Jaranowski K: Pediatric anesthesia outside the operating room. *Problems in Anesthesia* 10: 407-415
- 75- Liu SS: Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 101:311-315,2004
- 76- Malan P: Sevoflurane and renal function. *Anesth. Analg* 81:39-45,1995
- 77- Mc Cann ME, Bacsik J, Davidson A, Auble S, Sullivan L, Laussen P: The correlation of bispectral index with endtidal sevoflurane concentration and haemodynamic parameters in preschoolers. *Paediatr Anaesth* 12:519-525,2002
- 78- Miller FD. *Pediatric Basics of of Anesthesia*. USA 1994; 26:381-383
- 79- Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*, Üçüncü baskı, Mc Graw Hill 2002
- 80- Mori M, Fuji K, Satoh S: Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. *Anesthesiology* 77:1155-1164,1992
- 81- Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, Lytle J, Cross MR: Serum fluoride concentration and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in male volunteers. *Anesth Analg* 81:353-359,1995
- 82- Munoz HR, Cortinez LI, Altermatt FR, Dagnino JA: Remifentanyl requirements during sevoflurane administration to block somatic and cardiovascular responses to skin incision in children and adults. *Anesthesiology* 97: 1142-5,2002
- 83- Murat I, Constant I: Bispectral index in pediatrics: fashion or a new tool? *Pediatric Anesthesia* 15:177-180,2005
- 84- Murat HM. *Current Opinion of Anesthesiology* 9:219-220,1996

- 85- Nelskyla K, Yli-Hankale A, Puro P: Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 93:1165-1169, 2001
- 86- Niedermeyer E: Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. Niedermeyer E, Da Silva FL (ed) *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Williams & Wilkins Baltimore 1999. S: 189-214
- 87- Prashant J. General growth and tissue development throughout childhood. Bruno B, Bernard JD (ed). *Pediatric Anesthesia: Principles and Practice*. Mc Graw-Hill, New York 2002. S: 32-33
- 88- REEVES AG, Posner JB: The ciliospinal response in man. *Neurology* 19:1145-1152, 1969
- 89- Richter JJ: Neuropharmacologic mechanisms of general anesthesia. Barash PG (ed) : *Refresher Courses in Anesthesiology*, JB Lippincott Philadelphia 1986. S: 14-19
- 90- Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM: The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth* 51:472-480, 2004
- 91- Ronald J: The new inhalational agents: desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:130-131, 1995
- 92- Rosow C. Remifentanyl: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 79:875-876, 1993
- 93- Rosow C. Manberg P J: Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America*. 19:947-966, 2001
- 94- Rupp K, Holzki J., Fischer T., Keller C: *Pediatric Anesthesia*, 1999
- 95- Sakabe T, Kuramoto S. Kumagai S, Takeshita H: Cerebral responses to addition of N₂O to Halothane in man. *Br J Anaesth* 48:957-962, 1976

- 96- Sarang A, Dinsmore J: Anaesthesia for awake craniotomy evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. *Br J Anaesth* 90:161-165,2003
- 97-Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P:A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 84:891-899, 1997
- 98- Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB: The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 99:833-839,2004
- 99- Smith I, Nathanson M, White PF: Sevoflurane a long awaited volatil anesthetic. *Br J Anaesth* 76:435-445,1996
- 100- Sommer M, Riedel J, Fusch C, Fetsge OA, Hachenberg T: Intravenous anaesthesia with remifentanyl in a preterm infant. *Paediatr Anaesth* 11: 252-253,2001
- 101- Soto RG, Smith RA, Zaccaria AL, Miguel RV: The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anesthetic on BIS, PSI and entropy. *J Clin Monit Comput* 20:145-50, 2006
- 102- Stanski DR: Monitoring depth of anesthesia. *Anesthesia*. Beşinci basım, Miller RD. Churchill Livingstone, Newyork 2000, 1087-1116
- 103- Taguchi M, Seiji Watanabe, Asakura N, Inomata S: End-tidal sevoflurane concentrations for laryngeal mask airway insertion and for tracheal intubation in children. *Anesthesiology* 81:628-31,1994
- 104- Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P: Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol / alfentanil or isoflurane /alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 80:780-785,1995
- 105- Wallin RF, Regan BM, Napoli MD: Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 54:758-765,1975

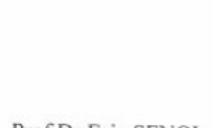
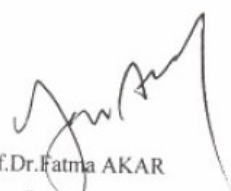
- 106- Witte H, Putsche P, Eiselt M, Hoffmann K, Schack B, Arnold M, Jager H, Leistriz L: Multimodal time-variant signal analysis of neonatal EEG burst patterns. Medinfo 9:1250-1254,1998
- 107- Yli-Hankala A, Randell T, Seppala T, Lindgren L: Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration. Anesthesiology, 78:266-271,1993
- 108- Yli-Hankala A, Vakkuri A, Sarkela M, Leena L, Korttila K, Jantti V: Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. Anesthesiology 91: 1596-1603,1999



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih	Sayı	Konu
22.11.2004	363	Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Prof.Dr.Hülya Çelebi'nin sorumluluğunda yürütülmekte olan **"Pediatrik olgularda anestezi derinliğinin kontrolünde klinik işaretler ve soluk sonu sevofluran konsantrasyonu ile BIS ilişkisi"** başlıklı çalışması Etik Kurulumuzca incelenmiş ve uygun olduğuna karar verilmiştir.

 Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL BAŞKAN	 Prof.Dr.Leyla MEMİŞ ÜYE	 Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ ÜYE
 Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE (Katılmadı)	 Prof.Dr.Ayla GÜLEKON ÜYE	 Prof.Dr.Esin ŞENOL ÜYE (Katılmadı)
 Prof.Dr.Fatma AKAR ÜYE	 Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	 Doç.Dr.Emin ERSOY ÜYE (Katılmadı)