

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
KOŞUYOLU KALP EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ  
KARTAL-İSTANBUL

**İNHALASYON İNDÜKSİYONU UYGULANAN KORONER ARTER  
REVASKÜLARİZASYON OPERASYONLARINDA İKİ FARKLI HİPNOTİK  
DÜZEYİN HEMODİNAMİK PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Dr. Hamiyet ÖZCAN**

Uzmanlık Tezi

İstanbul 2005

## İÇİNDEKİLER

1. ÖZET .....	3-5
2. GİRİŞ VE AMAÇ .....	6-7
3. GENEL BİLGİLER .....	8-23
İnhalasyon Anestezikleri.....	8-14
İnhalasyon İndüksiyonu.....	15-16
Fentanil.....	16
Pankuronyum.....	17
Anestezi Derinliğinin Ölçümü ve Bispektral İndeks ( BIS ).....	18-23
4. MATERYAL VE METOD .....	24-27
5. BULGULAR .....	28-32
6. TARTIŞMA .....	33-36
7. SONUÇ .....	37
8. KAYNAKLAR .....	38-43

## KISALTMALAR

- \* BİS: Bispektral indeks
- \* KH: Kalp Hızı
- \* OAB Ortalama Arter Basıncı
- \* OPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
- \* PKOB: Pulmoner Kapiller Oklüzyon Basıncı
- \* SVB: Santral Venöz Basıncı
- \* KD: Kardiyak Debi
- \* SVR: Sistemik Vasküler Rezistans
- \* PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans
- \* AV: Atım Volümü
- \* KI: Kardiyak İndeks
- \* MAK: Minimal Alveoler Konsantrasyon
- \* KMV: Kontrollü Mekanik Ventilasyon
- \* EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
- \* LVG: Sol Ventrikülografi
- \* SSS: Santral Sinir Sistemi

## ÖZET

Genel anestezinin amacı; hipnoz ( uyku, farkına varamama, hatırlamama ), analjezi ve uygun cerrahi ortam ( hareketsizlik, kas gevşemesi ) sağlamaktır

Vücudun ağırlı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Klinik pratik uygulamalarda anestezi derinliğine kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan hemodinamik yanıt, solunumun düzeni ve derinliği, terleme gibi klinik belirtiler ile karar verilir.

Çalışmamızda, koroner revaskülarizasyon operasyonlarında, vital kapasite tekniği kullanılarak uygulanan sevofluran inhalasyon indüksiyonu sırasında BIS monitörizasyonu ile hipnotik düzeyin belirlenmesi ve hemodinami ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Elektif koroner arter revaskülarizasyon operasyonu planlanan, Kanada class II-III grubuna giren, 35-75 yaş arası, 40 hasta rastgele olarak her grup 20 hastadan oluşmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup I deki hastalar anestezi indüksiyonundan sonra BIS değeri 50 olduğunda, Grup II deki hastalar ise BIS değeri 40 olduğunda entübe edildi.

Çalışma hakkında bilgi verilerek yapılacak işlem için onayları alındı. Tüm hastalara, premedikasyon için ameliyattan önceki gece 0.15 mg/kg diazepam oral, ameliyattan 2 saat önce 0.05 mg/kg diazepam intramüsküler ve ameliyattan 45 dakika önce operasyon odasında 0.03 mg/kg midazolam intravasküler olarak uygulandı.

Hastalara %100 O<sub>2</sub> solutularak en az 2 dk. preoksijenizasyon yapıldıktan sonra, taze gaz akımı 8-10 L/dk olacak şekilde, 4L kapasiteli rezervuar balon kullanılarak, rezidüel hacme kadar gerçekleştirilen zorlu bir soluk vermeden sonra hastanın burnu ve ağzına maske yerleştirilerek, % 100 O<sub>2</sub> ile sevofluran % 8 konsantrasyonunda açılarak daha önce öğretilen şekilde 3 kez maksimal (vital kapasite) soluk aldırıldı. Her 5 saniyede bir göz kapağı-kirpik refleksi değerlendirildi. Kirpik refleksi kaybolduğunda sevofluran % 2 konsantrasyonuna indirilerek, 0.3 mcg/kg fentanil ve 0.15 mg/kg pankuronyum intravasküler bolus olarak verildi. BIS önceden belirlenen 40 veya 50 değerine düşene kadar, sevofluran titre edildi. BIS belirlenen düzeyde en az 30 saniye stabil olduğunda ve kas gevşetici etkisi TOF-GUARD monitörizasyonu ile izlenerek twich değeri %0 'ı gösterdiğinde, deneyimli bir anesteziyolog tarafından orotrakeal entübasyon yapılarak kontrollü mekanik solunuma geçildi. SVB < 8 mmHg ve MAP < 70 mmHg olduğunda volüm replasmanına başlandı. Kan basıncı sıvı replasmanına cevap vermediğinde, norepinefrin 5 µgr bolus yapıldı. Anestezi indüksiyonu ve kirpik refleksi kaybolana kadar geçen zaman kaydedildi.

Hastaların hemodinamik parametreleri anestezi indüksiyonundan önce, kirpik refleksi kaybolduğunda, entübastondan hemen önce, entübasyondan sonra 1. dk., 2. dk. ve 5. dk larda kaydedildi.

Hastaların solunum parametreleri anestezi indüksiyonundan önce, kirpik refleksi kaybolduğunda, entübastondan hemen önce, entübasyondan sonra 1. dk., 2. dk., 3. dk., 4. dk. ve 5. dk larda kaydedildi

İndüksiyon süresince, laringoskopi ve entübasyon sırasında havayolu refleksleri, entübasyon sonrası 2 dk. içinde görülen öksürük ve göz yaşı kaydedildi. Sıvı replasmanı, norepinefrin ihtiyacı kaydedildi. Zor entübasyon (laringoskopi ve entübasyon zamanı > 1 dk., entübasyon için 1'den fazla girişim) durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldı. Arter kan gazı örnekleri anestezi indüksiyonu öncesi oda havasında solunum yapılırken ve entübasyon sonrası 1. dk. da hasta %70 O<sub>2</sub> ile mekanik ventilasyonda iken alındı.

Her iki grupta olguların demografik özellikleri, anestezi indüksiyonu sırasındaki solunumsal ve hemodinamik parametreleri ile BİS değerleri karşılaştırıldı.

Olguların yaş, cinsiyet, kilo ve boy ortalamaları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p > 0,05).

BİS 50 ve 40 grubu karşılaştırıldığında BİS'in bazal değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı (BİS 50 grubunda 97,3 ± 1,2; BİS 40 grubunda 97,5 ± 0,7) (p > 0,05).

Entübasyon öncesi her iki grupta önceden belirlenen BİS değerleri sağlandı (BİS 50 grubunda 49,5 ± 2,3; BİS 40 grubunda 40,0 ± 0,0). Entübasyondan hemen önce, entübasyondan sonraki 1. dk, 2. dk. ve 5. dk lardaki BİS değerleri her iki grupta da anlamlı olarak düşük bulundu. Entübasyon sonrası BİS değerleri her iki grupta entübasyon öncesi BİS değerlerinden anlamlı olarak farklı değildi (p > 0,05).

KH ölçümleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (p > 0,05). Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, BİS 50 grubunda entübasyon öncesi düşme görüldü, entübasyon sonrası 1. dk da yükseldi ve entübasyon sonrası 2. dk ve 5. dk da bazal değerlere yaklaştı. BİS 40 grubunda bazal değerlerle karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 1. dk da yükselme oldu, diğer zamanlarda stabil seyretti.

OAB değerlerinde her iki grupta entübasyon sonrası 5. dk da anlamlı olarak düşme bulundu (p < 0,05). Bazal değerlerle karşılaştırıldığında iki grupta entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 5. dk da düşme, entübasyon sonrası 1. dk da yükselme saptandı. OAB entübasyon sonra bazal değerine göre BİS 50 grubunda bir hastada % 30 ve BİS 40 grubunda da bir hastada % 32 oranında artmıştır. BİS 50 grubunda 5 hastada OAB % 10 ile 15 oranında artarken BİS 40 grubunda

hipertansif yanıt görülen bir hasta dışında hiçbir olguda OAB % 6'dan fazla yükselmemiştir. Her iki grupta da olguların yarısından fazlasında entübasyona hipertansif yanıt gözlenmemiştir.

OPAB, PKOB değerlerinde gruplar arası ve grup içinde tüm zamanlarda anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

SVB değerleri iki grupta bazal değerlerle karşılaştırıldığında, entübasyon öncesi ve entübasyon sonrası 2. dk da anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bu yükselme her iki grupta bazal değerlere göre diğer zamanlarda da tespit edildi.

Diğer hemodinamik parametreler ( KD, KI, SVR, PVR, LVSWI, SV, SVRI, PVRI, RVSWI ve AVI ) için tüm zamanlarda ve her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, % 8 sevofluran ile vital kapasite yöntemi kullanılarak uygulanan inhalasyon indüksiyonu sırasında, solunumsal yan etkiler düşük oranda görülmüş ve hemodinamik stabilite sağlanmıştır. BİS monitörizasyonu ile yeterli anestezi derinliği sağlanmıştır.

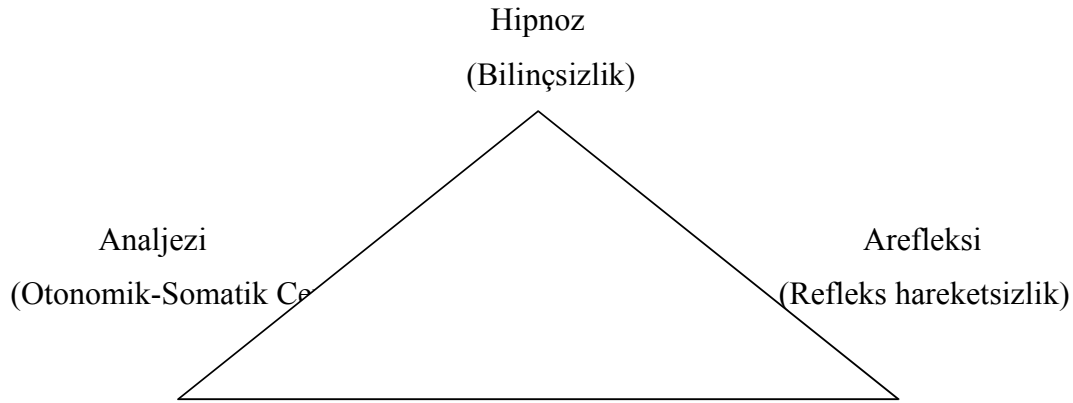
Koroner arter revaskülarizasyon operasyonlarında her iki BİS değerinin (BİS 50 ve BİS 40) hemodinamik stabilite açısından düşünüldüğünde sevofluran indüksiyonu kullanıldığında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

BİS monitörizasyonu anestezi indüksiyonu için kullanılacak anestezi ajanının dozunun ayarlanmasına yardımcı olur.

Hem solunumsal yan etkiler hem de hemodinamik stabilite açısından vital kapasite tekniğinin koroner arter revaskülarizasyon operasyonu olacak hastalarda güvenli olduğu ve BİS değeri düştükçe oluşması beklenen kardiyovasküler depresyonun sevofluran ile anestezi indüksiyonu uygulandığında belirgin olmadığı kanısına varılmıştır.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezinin amacı; hipnoz ( uyku, farkına varamama, hatırlamama ), analjezi ve uygun cerrahi ortam ( hareketsizlik, kas gevşemesi ) sağlamaktır (Şekil 1). Hipnoz ve analjezi arasındaki fark ameliyathane ortamında etkin olarak gözlenememekte, hipertansiyon, taşikardi ve hareket gibi hasta cevaplarının analjezik ya da hipnotik ihtiyacını gösterdiği söylenememektedir (1).



Şekil 1: Genel anestezinin bileşenleri

Hipnoz; bilincin ve hafızanın bozulması veya dış uyarılardan haberdar olmamak şeklinde tanımlanır. Anestezinin santral sinir sistemine etkilerini objektif ve güvenilir bir biçimde monitörize etmek yıllardır anesteziyoloji için bir amaç olmuştur (1).

Vücudun ağırlı uyarılara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Klinik pratik uygulamalarda anestezi derinliğine kırıpık, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan hemodinamik yanıt, solunumun düzeni ve derinliği, terleme gibi klinik belirtiler ile karar verilir. Anestezi derinliği kullanılan anestezi ajanının miktarı artırılarak ya da azaltılarak ayarlanır.

Anestezi derinliğini etkin olarak ölçmede yeni arayışlar santral sinir sisteminin monitörizasyonu için yeni tekniklerin bulunmasına yardımcı olmuştur.

Beynin elektriksel aktivite ürettiğinin keşfedilmesiyle, anestezi ilaçların elektroensefalografi (EEG)'yi değiştirdiği anlaşılmıştır. Anestezi ilaçlar EEG sinyallerini etkiler. Yetersiz anestezi, genellikle EEG aktivasyonuna yol açar. EEG, pek çok sebeple anestezi derinliğinin bir ölçütü olarak düşünülebilir (2). Fakat anestezi derinliğinin ölçümünde EEG tek başına yeterli değildir.

Bispektral indeks (BİS); EEG sinyalinin bileşenleri arasında akut faz çiftleşmesinin derecesini sayısallaştıran bir yorum yöntemidir. Nörolojik hastalıklar, serebral iskemi ve anestezi etkinliğinin izlenmesi gibi çeşitli durumlarda EEG'yi basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur (3).

BİS kortikal derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermesiyle, dolaylı olarak anestezi derinliğini ölçmede kullanılabilir.

Sedasyon ve hipnoz seviyesi, frontotemporal bölge üzerine yerleştirilen bir algılayıcı yardımı ile, BİS monitöründen 0-100 arasında sayısal bir değer olarak izlenebilmektedir. 100 değeri uyanıklık durumunu, 80 hafif sedasyonu, 60 orta hipnotik seviyeyi, 40 ise derin hipnotik seviyeyi yansıtmaktadır (4).

Genel uygulamada, koroner revaskülarizasyon operasyonlarında anestezi indüksiyonu, intravenöz hipnotiklerin ve ortalama dozlardaki opioidlerin uygulanmasıyla yapılmaktadır. Son zamanlarda inhalasyon ajanlarıyla yapılan indüksiyon teknikleri de giderek daha fazla popülerite kazanmaktadır. Ancak koroner revaskülarizasyon operasyonlarında, anestezi ajanlarıyla yapılan iv indüksiyon sırasında BİS ve hemodinami ilişkisine ait veriler bulunmakta; fakat inhalasyon indüksiyonunda BİS ve hemodinami ilişkisine ait yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, koroner revaskülarizasyon operasyonlarında, vital kapasite tekniği kullanılarak uygulanan sevofluran inhalasyon indüksiyonu sırasında BİS monitörizasyonu ile hipnotik düzeyin belirlenmesi ve hemodinami ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

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

1. Gaz anesteziği: Siklopropan, etilen, azotprotoksit (N<sub>2</sub>O)
2. Sıvı anesteziği: Kloroform, eter, trilen etil klorür, fluroksen, halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran.

İdeal inhalasyon anesteziği ajanının özellikleri(5, 6, 7):

1. Doğal stabilite.
2. Oksijen (O<sub>2</sub>) veya azot protoksit ile birleştiğinde yanıcı veya patlayıcı olmaması.
3. Yüksek konsantrasyonda O<sub>2</sub> ile kullanıldığında etkili olması.
4. Kandaki düşük çözünürlüğü ile hızlı induksiyon ve anestezi derinliğinde esneklik sağlaması.
5. Hoş kokulu olması ve solunum yolları için iritan olmaması.
6. Vücuttaki metabolizmasının çok sınırlı olması, metabolitlerinin organ toksisitesinin olmaması.
7. Kardiovasküler ve solunumsal yan etkilerinin minimum olması, santral sinir sistemi (SSS) etkilerinin kolayca geri dönebilmesi.
8. Analjezi sağlaması, diğer ilaçlar ile ters etkileşimlerinin olmaması ve kalbi katekolaminlere karşı hassaslaştırmaması.
9. Standart buharlaşma teknikleri ile uygulanmasını mümkün kılan bir buhar basıncı ve kaynama noktasına sahip olması, yani uygulama tekniğinin kolay olması.
10. Etkinliğinin yüksek derecede spesifik olması.
11. Emniyet aralığının geniş olması.
12. Bütün yaş gruplarınınca kullanılabilmesidir.

Solunum yolu ile alınan anesteziği gaz ve buharlar alveollere, oradan da kana diffüze olur.

SSS'ne ulaşan anesteziği madde miktarı belirli seviyeye ulaştığında genel anesteziği meydana gelir. Anesteziğlerin meydana getirdiği genel anesteziğinin derinliği, doğrudan doğruya bu maddelerin SSS'ndeki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanmanın hızı da basıncın değişim gradientine bağlıdır. SSS'ndeki anesteziği ajan basıncı, hemen daima arteriyel kandaki basınca çok yakındır. Bu basınçları kontrol eden etkenler ise şunlardır (6, 7, 8):

1. İnspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi madde yoğunluğu: İnspire edilen gaz karışımı içindeki anestezi madde yoğunluğu veya basıncı dolayısıyla alveoler anestezi madde yoğunluğu ne kadar fazla ise, anestezi indüksiyonu o kadar hızlı olur.
2. Pulmoner ventilasyon: Her inspirasyon ile bir miktar gaz akciğerlere ulaştırılır. Bu gaz, fonksiyonel rezidüel hava ile dilüe olur. Alveoler yoğunluğun, inspire edilen yoğunluğa ulaşması için belli bir süre geçmesi gerekir. Eğer dakika (dk.) solunum volümü büyük ise, alveolde dolayısı ile arteryel kanda anestezi madde basıncı yükselir. Bu şekilde solunumun hızlı olduğu durumlarda indüksiyon hızlanırken, deprese olduğu durumlarda yavaş olacaktır.
3. Anestezi maddenin alveolden kana transferi: Normal alveolokapiller membran, anestezi gazların parsiyel basınçlarına göre her iki yönde geçişine olanak verir. Ancak ventilasyon bozukluğu, ventilasyon - perfüzyon oranındaki bozukluklar bu geçişi yavaşlatır. Ventilasyon - perfüzyon bozukluğu olmayan durumlarda bu geçişin hızı üç etkene bağlıdır:
  - a) Ajanın kanda erirliği.
  - b) Pulmoner kan akımı; dolayısıyla kardiyak output ne kadar fazla ise alveolden o kadar çok anestezi madde alınır. Ancak bu etki de ajanın erirliği ile sınırlıdır.
  - c) Anestezi maddenin alveol ve venöz kandaki parsiyel basınçları arasındaki fark. Akciğerlerden anestezi maddeyi alan kan, dokulara dağılır ve anestezi madde dokular tarafından tutulur. Ancak bir kısmı venöz kan ile tekrar akciğerlere döner. Bu şekilde alveol ile venöz kan arasındaki anestezi madde basınçları arasındaki fark giderek azalır ve alveolden geçiş, denge oluşuncaya kadar daha yavaş olmak üzere devam eder.
4. Anestezi maddenin dokulara dağılması. Gazın kandan dokulara geçiş hızı; gazın dokudaki erirliği, dokuların kan akımı ve doku ile kandaki anestezi ajanın parsiyel basıncına bağlıdır.

Başta SSS olmak üzere, kan - doku anestezi madde dengesinin oluştuğu vital organlardan, kan akımı daha az olan organlara doğru denge oluşuncaya kadar bir redistribüsyon devam eder ( 8).

### **İnhalasyon Anesteziklerinin İstenmeyen Etkileri:**

Solunum, dolaşım, SSS ve böbrek fonksiyonlarındaki depresyon, inhalasyon ajanlarının kesilmesi ile ortadan kalkmaktadır. Nadir olarak ortaya çıkan gerçek organ toksisitesi reversibl olup, fatal olarak sonuçlanabilir. Bunlar ilaca akut veya kronik olarak maruz kalınmakla ortaya çıkar. Akut etkilenme karaciğer ve böbrek yetmezliği, immün depresyon ile; kronik etkilenme ise teratojenite, nörolojik hasar, kemik iliği depresyonu ve hepatik nekroz ile sonuçlanabilir ( 6, 9).

Anestezik madde inhalasyonu pulmoner ventilasyon, kan akımı, kan ve dokulardaki erirliğe bağılı olarak dokulardan venöz kana, oradan da alveollere geçer. Bu geçişin hızına bağılı olarak hasta değişik ajanlarla değişik süreçlerde uyanır. Anestezik gazlar subanestezik dozlarda kanda saatlerce, hatta günlerce kalabilir. İnhalasyon ajanlarının büyük bir kısmı akciğerlerden atılırken az bir kısmı da metabolize olur veya ciltten atılır (7, 10).

## **MİNİMAL ALVEOLER KONSANTRASYON ( MAK )**

Bir MAK; insan ya da deney hayvanlarının yarısında bir atmosfer basınç altında cerrahi uyarana cevapsızlık oluşturan alveoler anestezik madde yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır. Anestezik maddenin alınması, dağılımı ve eliminasyonunu etkileyerek kan düzeyini değiştirebilecek etkenler, MAK değerini etkileyebilirler. MAK'ı etkileyen birçok faktör vardır( 6, 11) ( Tablo 1 ).

**Tablo 1: MAK değerini etkileyen faktörler**

### **MAK'ı Azaltanlar**

İleri yaş  
Hipotermi  
Alkol ( Akut )  
Hipoksi  
Hipotansiyon  
Anemi  
Gebelik

### **İlaçlar:**

Hipnotikler  
Verapamil  
Sedatifler  
Metil dopa  
Narkotikler  
Lokal anestezikler  
Kas gevşeticiler

### **MAK'ı Arttıranlar**

Genç yaş  
Hipertermi  
Alkol ( Kronik )  
Tirotoksikoz  
Hipernatremi

### **İlaçlar:**

Efedrin  
Amfetamin  
Antikolinesterazlar  
Kokain  
Naloksan  
İproniazid

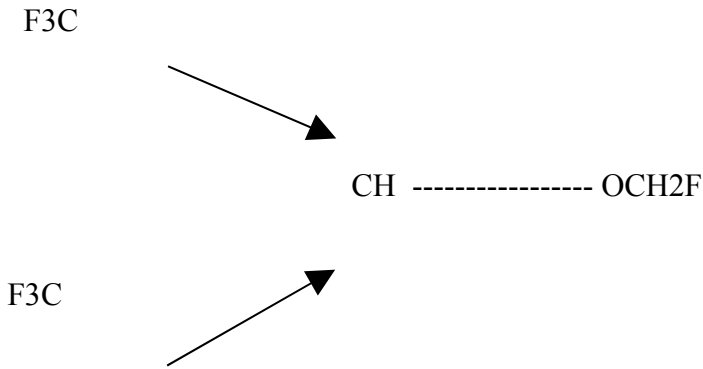
## SEVOFLURAN

Metil eter anestezipler ideal bir volatil anesteziğin taşınması gereken özelliklerin bir çoğuna sahiptir. Bunlar arasında moleküler stabilite, alev almama, aritmi yapmama, nöronal eksitasyona yol açmama, kısmi kardiyovasküler stabilite, letal / anestezi konsantrasyonunun büyük olması, düşük konsantrasyonlarda serebral kan akımına ve son organa az etkili olması sayılabilir. Sevofluran kullanıma son giren metil eter anesteziplerdendir.

Metil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevi olan sevofluran ilk kez halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden üstün bir inhalasyon anesteziğini arama çabalarının bir parçası olarak 1960 yılında sentezlenmiştir. Ancak, florür iyonu salınımı ve karbondioksit absorbanları ile etkileşimleri nedeniyle bu anesteziikle ilgilenilmemiştir. 1988 yılında Japonya'da sevofluran ile ilgili araştırmalara yeniden başlanmış ve 1992 yılından sonra da dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (12 ). 1996 yılından beri de ülkemizde klinik uygulamaya girmiştir.

### Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran metil izopropil eterin florlanmış bir türevidir. Renksiz, oda sıcaklığında sıvı halde, yanıcı olmayan, hoş kokulu bir volatil anesteziptir ( 13 ) ( Şekil 2 ).



**Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı**

Florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil) etil eter yapısındadır. Geleneksel vaporizatörlerle kullanılabilir. Kan/ gaz çözünürlüğü yaş ile değişmez. Kaynama noktası halotan, izofluran ve enflurana eşit, desflurandan daha yüksektir. Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda patlayıcı değildir. Sevofluran kimyasal olarak stabildir, güçlü asitlerle ve ısı varlığında alt gruplarına

indirgenemez, ancak güçlü baz varlığında indirgenir. Karbondioksit absorbanları ile temasında “ Bileşik A ” olarak bilinen pentaflorometoksi izopropil florometil eter meydana gelebilir (14).

### **Minimal Alveoler Konsantrasyon ( MAK )**

Diğer inhalasyon anesteziplerinde görüldüğü gibi azot protoksit hem yetişkinlerde, hem de çocuklarda sevofluranın MAK değerini azaltmaktadır ( Tablo II ). Bundan başka barbitüratlar, opioidler, benzodiazepinler, alkol, ısı, santral ve periferik katekolamin seviyesini etkileyen rezerpin, alfametildopa gibi ilaçlar da sevofluranın MAK değerini azaltırlar (15).

**Tablo II: Sevofluranın Yaşlara Göre Değişen MAK Değerleri**

<u>YAŞ</u>	<u>% 100 O<sub>2</sub> içinde</u>	<u>% 50 N<sub>2</sub>O / % 50 O<sub>2</sub> içinde</u>
Yenidoğan	% 3.3	-
1 – 3 yaş	% 2.6	% 1.98
5 – 12 yaş	% 2.4	% 2
25 yaş	% 2.5	% 1.4
40 ya	% 2.5	% 1.1
75 yaş ve üzeri	% 1.4	% 0.78

### **Farmakokinetik**

Sevofluranın kan / gaz çözünürlük katsayısı  $0.69 \pm 0.05$ 'dir. Alveoler anestezipler konsantrasyon artış hızı: N<sub>2</sub>O ve desflurandan yavaş, izofluran ve halotandan hızlıdır ( 16 ).

### **Metabolizma**

Sevofluran, diğer tüm volatil anestezipler gibi organik ve inorganik flor metabolitlerine dönüşür. Oksidasyon sonucu inorganik flor ve heksafloroizopropanol ( HFIP ) oluşur. HFIP' ın % 85'den fazlası glukronik asitle bağlandıktan sonra hızla idrar metaboliti olarak atılır (17).

### **Solunum Sistemine Etkileri**

Sevofluran, solunumu doza bağımlı olarak baskılar. Bunu karbondioksite verilen cevapta azalma ve dk. ventilasyon sayısında azalma ile oluşturur. Tidal volüm azalır, solunum sayısı artar. Keskin olmayan kokusu, düşük çözünürlüğü ve solunum sistemini irrite edici etkisinin olmaması nedeniyle indüksiyonda üstünlük sağlar (18).

### **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Sevofluran da dahil olmak üzere, günümüzdeki bütün inhalasyon anesteziikleri doza bağımlı olarak negatif inotropik etki yapar ve periferik vazodilatasyonla kardiyovasküler sistemi baskılar. Sevofluran uygulanan olgularda kalp hızında genellikle değişme olmaz, kardiyak debi, atım volümü ve sistemik vasküler rezistans azalır. Sistemik kan basıncında doza bağımlı azalma oluştururken, pulmoner arter basıncında herhangi bir azalma gözlenmemiştir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda sevofluranın sempatik sinir sistemini uyarmadığı gösterilmiştir (12, 19, 20).

Sevofluran kalsiyum kanallarına etki ederek miyokard kasılmasında azalma oluşturabilir. Ayrıca sevofluranın koroner arterleri genişletici özelliği bulunmakla beraber, koroner çalma sendromu oluşturmadığı bildirilmiştir (21).

### **Nöromusküler Etkileri**

% 50 O<sub>2</sub> içinde yetişkinlerde % 4.5, 1-9 yaş arasında % 2.7 " end-tidal " konsantrasyonlarda kullanıldığında, endotrakeal entübasyona izin verebilecek koşullar oluşturmaktadır. İnhalasyon anesteziikleri hem farmakolojik etki, hem de etki süresi açısından kas gevşeticilerin etkilerini artırır (22).

### **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Sevofluran, serebral kan akımı ve intrakraniyal basınçta küçük değişiklikler oluşturur ve serebral metabolizma hızını önemli ölçüde azaltır. 0.7 MAK düzeyinde uygulandığında intrakraniyal basınç, serebral kan akımı ve serebral vasküler dirençte değişiklikler saptanmamıştır ( 23). 1.3 MAK' a yükseltilmesi ile serebral kan akımı artmış, serebral vasküler direnç azalmış olmasına rağmen, intrakraniyal basınçta değişiklik olmamıştır. Sevofluran anestezisi altında EEG'de epilepsi benzeri aktiviteler gözlenmiş ve derlenme esnasında tonik klonik nöbet benzeri hareketler rapor edilmiştir (24).

## **Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

Teorik olarak sevofluranın doğrudan veya immünolojik hepatotoksik bir cevap oluşturma riski azdır. Sevofluran düşük doku çözünürlüğü, akciğerlerden hızlı atılım ve yıkım ürünlerinin kararlılığı nedeniyle % 5'den daha az oranda metabolize olur. Sevofluran kullanıldığında, diğer inhalasyon anesteziğinin karaciğer mikrozomal proteinlerine bağlanarak oluşturduğu ve toksik madde olan trifloroasetik asit ve ilişkili bileşikler oluşmamaktadır. Sevofluranın organik yıkım ürünü olan hegzofloroizopropanolol ( HFIP ) ise kimyasal olarak trifloroasetik asitten daha az reaktiftir (25, 26, 27). Sevofluran uygulaması sonrası transaminaz düzeylerinin anlamlı derecede yükselmediği bildirilmiştir (13).

## **Böbrek Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

Sevofluran eliminasyonu, inorganik florür gibi yan ürünler oluşturarak gerçekleşir. Florürler ise nefrotoksiktir ve bu etki izofluran, desfluran ve halotandan daha yüksektir (25, 26, 27). Ancak sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarında bile idrar konsantrasyon yeteneğinde bir bozukluğa neden olmamaktadır. Klinik uygulamalarda 2 L/dk. taze gaz akımında, kapalı devre anestezi sistemi kullanılarak anestezi uygulanan hastalarda, böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelerdeki postoperatif değişikliklerin sıklığı ve derecesi incelendiğinde sevofluran ile diğer ajanlar arasında fark tespit edilmemiştir (14, 16, 28). Sevofluranla serum inorganik florür düzeyleri 50 µmol/L düzeyleri üstünde olduğunda bile herhangi bir renal yetersizlik olgusu bildirilmemiştir. Sevofluran, sodalaym ve baralaym ile temas edince Bileşik A ve B oluşur. Bu bileşiklerin hayvanlarda böbreklere toksik etkileri olduğu gösterilmesine rağmen insanlarda böyle bir bulgu elde edilmemiştir.

## İNHALASYON İNDÜKSİYONU

Maske ile indüksiyon tekniğinin erişkin hastalarda uygulanması; hastalar tarafından iyi tolere edilmediği, indüksiyon hızı intravenöz anesteziklerdekine yaklaşmadığı ve tekniğin istenmeyen hava yolu komplikasyonlarına yol açmadığı kanıtlanmadığı sürece klinikte kabul göremez.

Erişkinlerde halotanın maske yoluyla verildiği yeni bir indüksiyon tekniği, 1980’li yılların ortalarında Ruffle ve mestaklaşlarıyla (30) Wilton ve arkadaşları (31) tarafından tarif edildi. Erişkinlerde vücut ağırlığının her kilosuna isabet eden alveoler ventilasyon hızının çocuklardakinden daha düşük olması nedeniyle bu araştırmacılar, tekniği erişkinlerde bilinç kaybını hızlandıracak şekilde değiştirmişlerdi. Bunun için anestezi devresi, yüksek konsantrasyonda anestezik gazla dolduruluyor, hasta rezidüel volüme kadar ekshalasyon yaptıktan sonra maske hastanın yüzüne yerleştiriliyor ve hastadan, bir tek derin inspirasyon yapıp soluğunu mümkün olduğunca uzun süre tutması isteniyordu (30, 32). ). Tek vital kapasite solunması (VCB) tekniği indüksiyonu, anestezik gaz konsantrasyonunu tidal hacim solunumu sırasında yavaş yavaş arttırılmasına kıyasla hızlandırır ve öksürük, kıpırdanma ve laringospazm gibi indüksiyon komplikasyonlarını yaklaşık yarıya kadar azaltır. Erişkinlerdeki maske indüksiyonun avantajları apne, anaflaksi, hipotansiyon, intravenöz indüksiyonlardaki “etki taşması” ve bilinci yerinde, endişeli hastalarda vene girme zorluğunun ortadan kalkmasıdır (33).

### İndüksiyon Reaksiyonları

Yeni volatil anesteziklerin kan:gaz partitasyon katsayısı düşük olduğundan, maskeyle indüksiyonun hızı, intravenöz indüksiyon hızına paralel olabilir. Ne yazık ki desfluranın keskin kokulu bir gaz olması, hava yollarında kabul edilmesi olanaksız bir komplikasyon oranına neden olarak bu gazın maske yoluyla indüksiyonda kullanılmasını, ciddi bir biçimde sınırlar (34, 35, 36). İlk çalışmalarda sevofluran, inspire edilen gaz içerisinde titre edilmekteydi (34, 37, 38). Daha yakınlarda ise tek VCB tekniği, sevofluran ile uygulandı (37, 39, 40). Premedikasyon uygulanmamış genç, 32 gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada %66 azot protoksit içerisinde %4.5 sevofluran kullanılması ve bir tek soluk tutulmasıyla, ortalama 54 saniye içerisinde bilinç kaybı elde edilmiştir. Daha sonra bu uygulama, yine bir tek VCB’nin %5 sevofluran ve protoksit içerisinde uygulanması şeklinde değiştirilmiş ve 19 gönüllüdeki bilinç kaybı için geçen ortalama süre 41 saniyeye inmiştir (38, 40). Ayrıca komplikasyonlar, yalnızca bir gönüllüde öksürük görülecek şekilde azalmış ve kıpırdanma, sekresyon artışı veya laringospazmla hiç karşılaşılmamıştır. Inspire edilen sevofluran

konsantrasyonlarının daha yüksek tutulmasına komplikasyon oranında azalma eşlik etmesi, daha derin bir anestezi planına daha çabuk bir geçiş yapılmasıyla açıklanabilir. Bu çalışmanın (38, 40) sonuçları, yakınlarda yayınlanan ve %5 sevofluran ve %50 protoksitin, VCB anestezi induksiyonu amacıyla 2 mg midazolamdan sonra kullandığı çalışmanın sonuçlarına uymamaktadır. Bu son çalışmada araştırmacılar, hava yolunda obstrüksiyon insidansını %24, laringospazm insidansını % 28 olarak bildirmişlerdir.

## **FENTANİL**

Fentanil 4-amilopiperidine grubuna bağlı, PKa'sı 8.43 olan bazik bir amindir ve böylece fizyolojik pH'da sadece %8.4'ü noniyonize forma dönüşür. Morfinden 60-80 kat daha potent bir ilaçtır. Fentanilin yüksek yağ çözünürlüğü vardır (41). Bu sayede başta santral sinir sistemi olmak üzere organ ve dokulara giriş ve çıkışı kolaydır. Kan beyin bariyerini hızlıca geçer ve bu da intravenöz enjeksiyon sonrası hızlı etki başlangıcını yaratır. Yüksek miktarda fentanil yağ dokusuna geçer. Plazma konsantrasyonu düştüğünde yağ dokusu yavaşça fentanil salan bir rezervuar görevi görür. Bu yavaş salınım plazma konsantrasyonunun idamesini sağlar ve fentanilin uzun plazma yarılanma ömrüne sahip olmasının sebeplerinden biridir ( $87.9 \pm 3.2$  saat) (42). Fentanil karaciğerde büyük miktarda ve hızlı şekilde inaktif metabolitlerine yıkılır.

Fentanilin birikmesini önlemek için hastanın cevabı ve ihtiyacına göre dozu titre edilmelidir. İntravenöz enjeksiyondan sonra fentanil belirgin olarak akciğerlerde ilk geçiş alınıma uğrar (%70-80) (43).

Fentanil karaciğerde faz I metabolizmasına uğrar ve oksidatif N-dealkilasyon ile farmakolojik olarak aktif olmayan metabolitler oluşur. Hepatik fentanil alımı hızlıdır ve klirens karaciğer kan akımına bağlıdır. Karaciğer kan akımını azaltan nedenler fentanil klirensini yavaşlatır. Yenidoğanlar dışında fentanil farmakokinetiği yaşa bağımlı değişimler göstermez.

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olanlarda ise fentanil metabolitleri bir miktar birikse de bunlar farmakolojik olarak inaktif olduğundan, klinikte değişiklik gözlenmez. Karaciğer, fentanilin biyotransformasyonunda birinci organ olduğu için, hepatic fonksiyonlardaki azalmalar ile fentanilin farmakokinetiğinde değişiklikler olur.

Fentanilin kardiyak cerrahideki en büyük avantajı kardiyovasküler depresyona yol açmamasıdır. Bu özellikle hipotansiyon epizodlarının zararlı olabileceği anestezi induksiyonunda önemlidir. Opioidlerin hemodinamik etkilerinin çoğu, santral sinir sistemindeki sempatik akım üzerine olan etkileri sayesinde gerçekleşir.

## PANKURONYUM

Sentetik aminosteroid olan pankuronyumun klinik kullanımı ilk kez 1967'de Baird ve Raid tarafından yayınlanmıştır (44). Pankuronyum uzun etkili kas gevşetici drogdur. D-tubakürarin'e benzer şekilde uzun etki süresine sahiptir. Ancak pankuronyum, D-tubakürarin'den farklı olarak sol ventrikül fonksiyonları üzerine ve otonomik sinir sistemi üzerine daha az etki gösterme profiline sahiptir. Gangliyonik blokaj yapmaz. Pankuronyum steroid yapıda bir kas gevşeticidir. Etkinliğinin güçlü olması ve histamin salınımına yol açmaması gibi avantajlara sahiptir. Uzun sürecek ve orta dereceli kalp hızı artışı arzu edilen operasyonlarda kullanılabilir.

Pankuronyumun %15-20'si 3-deaçilasyon ile 3-OH pankuronyuma dönerek metabolize olur. Metaboliti aktiftir. Pankuronyum az miktarda karaciğerde metabolize olur. Hem safra hem de idrarla atılan tek uzun etkili kas gevşeticidir. Hem ana bileşik, hem 3-OH metaboliti elimine olur. Yine de biyotransformasyona uğrayan pankuronyum miktarı, ilacın klirensini anlamlı derecede etkilemez. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozuklukları klinik etkisinin daha uzun sürmesiyle sonuçlanır (45). Plasentayı geçmez. Hipersensiviteye en az yol açan kas gevşetici olarak bilinir. Pankuronyumun eliminasyon kinetiğinde renal eliminasyon major yoldur, safra klirensi ise minör alternatif yoldur.

Hipotansif etkili olmaması ve hafif derecede kalp hızı ve arteriyel kan basıncı artırma özellikleri d-tubakürarin üzerine olan üstünlükleri olarak göze çarpar.

Non-depolarizan droglar potansiyel olarak tüm otonomik reseptörleri bloke ederler. Pankuronyum sinüs nodundaki muskarinik reseptörlerde blokaj yapar. Bu vagal bloğa cevap olarak taşikardi oluşur. Pankuronyum norepinefrinin adrenerjik sinirlere reuptake'ni inhibe eder (46). Bu mekanizma da, pankuronyum bloğu sırasındaki kardiyovasküler yanıtın artmasına katkıda bulunabilir. Pankuronyum kalp hızı ve daha az olmak üzere kardiyak debide orta dereceli artışa neden olurken, sistemik vasküler rezistansta küçük bir değişikliğe yol açar veya herhangi bir değişiklik yapmaz (47).

Pankuronyumun vagolitik etkisi, kalp hızını ve böylece kan basıncını ve kardiyak debiyi artırır. Bunu, sempatik tonusu azaltan baroreseptörler üzerinden gerçekleştirir.

Pankuronyum başlıca böbrek tarafından elimine edildiğinden, renal yetmezlik drogun klirensinin azalması ve eliminasyon yarıömrünün uzaması ile ilişkilidir (48). Bu farmakolojik değişikliklerin sonucu olarak, pankuronyum tarafından oluşturulan nöromüsküler blok süresi, normal renal fonksiyonlu hastalara göre daha uzun ve değişkendir (48).

Pankuronyumun taşikardiye yol açma özelliği,  $\beta$  bloker kullanan ya da indüksiyonda opioid kullanılacak hastalarda bradikardiye önlemede yararlı olabilir.

## **ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİMLER**

### **BİSPEKTRAL İNDEKS'E TEKNOLOJİK BAKIŞ**

Caton, 1875'de gerçekte biyolojik orjinli olan, beyindeki elektriksel ossilasyonlara kendisini ikna etmek için kloroform kullandı. Elektronik yükselticilerin 1920-1930'lu yıllarda, kafatasından bu çok küçük voltajların kaydına izin vermesiyle, Berger EEG'de kloroformun etkisini ölçtü. 1937'de Gibbs ve arkadaşları anesteziğin EEG aktivitesini, düşük voltajlı hızlı dalgalardan yüksek voltajlı yavaş dalgalara değiştiğini bildirdi ve EEG'nin anestezi etkilerinin kullanımını şart koştu. Faulconer, 1952'de eterin arteryel konsantrasyonu ile EEG paterninde fark edilmeye dayanan anestezi derinliğinin ilişkili olduğunu gösterdi. Aynı zamanda, bilinen EEG etkisini oluşturmak için gerekli arteryel eter konsantrasyonunun nitroz oksit kullanımı ile azaldığını gösterdi ( 2 ).

Ameliyat sırasında hastanın bilinç durumunun değerlendirilmesi, uzun zamandan beri EEG'nin araştırma alanındadır.

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

Peroperatif mortalite ve ciddi morbidite nadir olarak anesteziye bağlanmaktadır. Anestezi güvenliğindeki dramatik gelişmelere rağmen, bu faydaların daha yoğun monitörizasyona mı, yoksa daha yeni monitörizasyon standartlarına mı bağlı olduğu henüz tam açık değildir. Farkında olma (awareness), hastanın ameliyat sırasında uyanık, kötü rüya görüyor olması veya belli bazı olayları anımsamasıdır (49). Özellikle kas gevşeticilerin kullanıldığı genel anestezi uygulamaları sırasında % 0.9-7 oranında farkında olmadan bahsedilmektedir (50). O sırada hasta hareketsiz olduğu için bu durumu belirtememektedir. Uyanık olma (wakefulness) ise; hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir. Hasta bu durumu sonradan hatırlamayabilir. BIS yeni bir teknolojik ürün olarak, anesteziistlere hipnotik ilaç uygulama dozlarını daha iyi ayarlama ve geliştirme imkanı sunmaktadır. BIS monitörizasyonu ile hastanın farkında olma ya da uyanık olma durumundan anesteziist de haberdar olabilecektir. Sonuçlar göstermektedir ki, BIS uygulamasıyla hastanın

anestezi düzeyinden haberdar olunarak, kullanılan hipnotik ilaçların düzeyleri ayarlanabilmekte ve böylece klinik ve ekonomik olarak pek çok yarar sağlanmaktadır (51). BİS, anestezi ve sedatiflerin kullanılması sırasında oluşan hasta cevaplarını ölçmek için spesifik olarak geliştirilmiş bir EEG yöntemidir.

## **Tarihsel Bakış**

Anesteziklerin EEG değişikliklerine yol açtıklarının tanımlanmasından beri, anestezi dozu ve spesifik EEG paternleri arasındaki belirgin kolerasyon çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.

Grundy 1985’de EEG monitörizasyonunun anestezi sırasında kullanımını sınırlayan birkaç faktörü belirlemiştir (1). Bunlar;

1. Pahalı ve hacimli ekipman,
2. Uzman kullanıcıya ihtiyaç duyulması,
3. Çeşitli anesteziğin değişen etkileri,
4. Klinik uygulamalarda çoklu ilaç kullanımı,
5. Kişisel değişiklikler,
6. Çevresel elektriksel faktörler,
7. Tek bir EEG kanalı kullanımı,
8. Saf EEG içindeki bilgi yoğunluğu,
9. Elektrodların yerleşiminin zaman alması,
10. Kolayca anlaşılacak veri sonuçlarının geliştirilmesinde zorluk,
11. Bilgi eksikliğinin hasta sonuçlarında çelişki yaratmasıdır.

## **Teknolojik Gelişmeler**

Dijital teknoloji ve elektronik donanımdaki gelişmeler küçük, ucuz, mükemmel sonuç kapasitesine sahip ve operasyon odasında kullanılacak EEG monitörlerinin gelişmesini sağlamıştır (1). Bu cihazlar sinyal düzenleyici yazılımı olan, algoritmle saf EEG içinde toplanan yoğun miktardaki verileri azaltmakta ve istatistiksel olarak karakterize etmektedirler. Aynı zamanda bunları düzenleyip EEG uzmanı olmayan bir kişi tarafından da kolayca anlaşılabilir hale getirmektedirler (1).

Son zamanlara kadar anestezi derinliği monitörlerinin gelişimi üzerindeki çalışmalar çok faydalı olmamıştır. Şu anda bilinmektedir ki hareketliliğin baskılanması büyük oranda anestezi ajanının spinal kord üzerine etkisi ile sağlanmaktadır ve nonvolatil anesteziğin birçoğu üst beyin

merkezleri ve kord üzerindeki etkiler arasında iyi bir kolerasyona sahip değillerdir. Tiyopental, propofol gibi hipnotik ilaçlar hareketi baskılamadan kortikal EEG’de büyük değişiklikler ve uyku oluşturabilirler. Tam aksine opioid analjezikler çok az EEG etkileri oluşturarak hareketi baskılayabilirler. Bu nedenle BİS üzerinde yapılan son yıllardaki çalışmalar sedasyon-hipnoz, uyanıklık ve hatırlama noktaları üzerine yoğunlaştırılmıştır. Bunlar da büyük oranda kortikal EEG’ye yansımaktadır (1).

### **BİS’in Teorik Zemini**

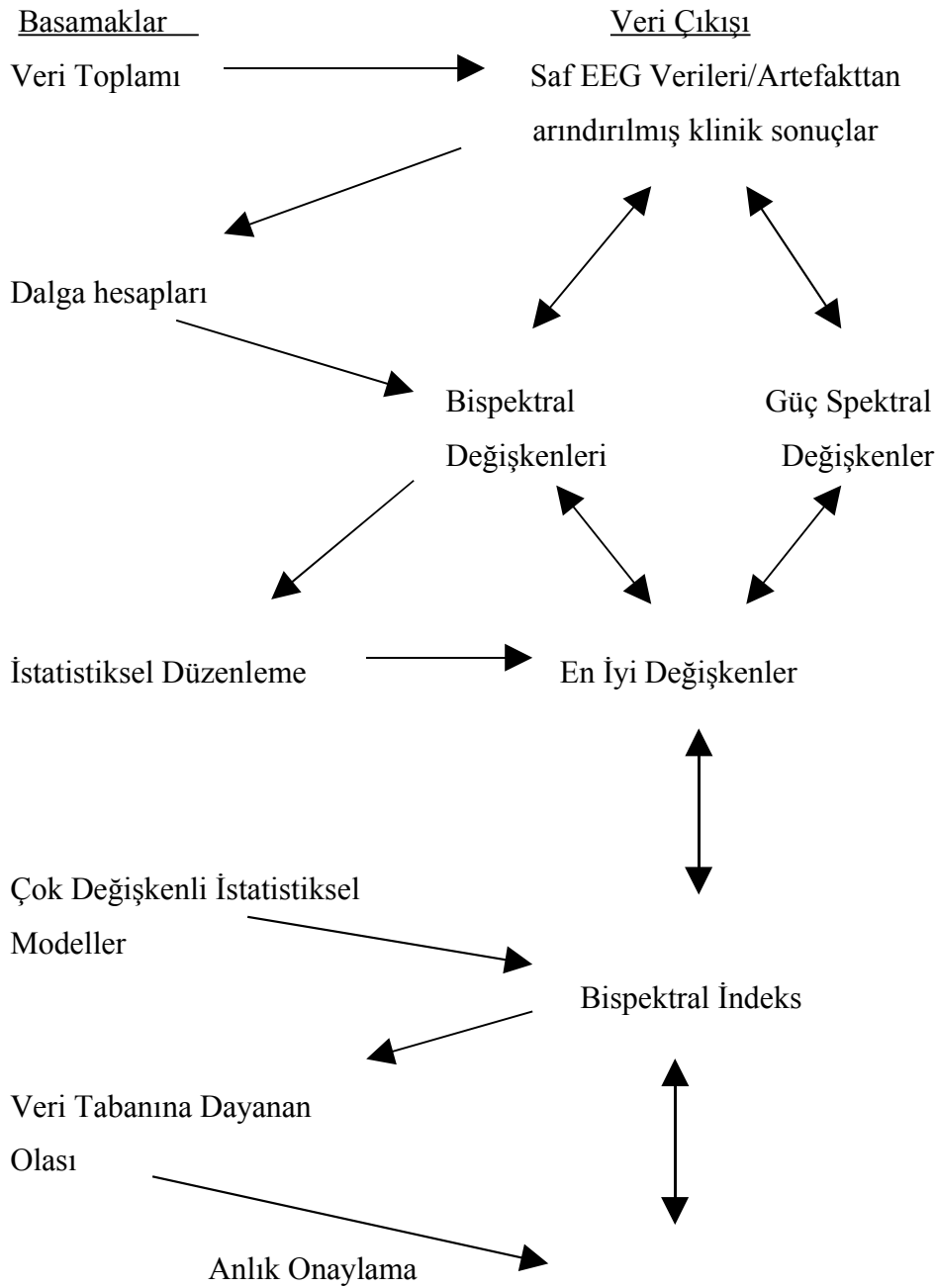
Hipnotiklerin çoğunun benzer EEG etkilerine sahip olduğu görülmüştür. Genel anestezi ortalama EEG frekansında bir azalma ve ortalama güçte bir artma ile bağlantılıdır. Bu bilgi matematiksel olarak kompleks EEG dalga formundan elde edilebilir ve buna ‘‘güç spektrum’’ denir. G spektrumunu anestezi etkilerinin ölçülmesi amacıyla kullanmak için birçok deneme yapılmıştır. Bütün güç spektrumu genellikle tek bir sayıya indirgenmektedir. Bu da ortalama EEG frekansındaki azalmayı izlemek için kullanılmaktadır. Güç spektrum, median frekans, relatif delta g ve spektral kenar frekansı gibi bileşenlerden oluşur (1).

Kısaca, EEG sinyalinin tanımlanan periyodu olan güç spektral analiz (Fourier analizi), bir frekans fonksiyonu olarak faz açıları ve amplitüdlerinin histogramı olan frekans spektrumunu üretir. Geleneksel güç spektral analizi, sadece frekans ve g tahminlerini kullanılır, faz bilgisi ihmal edilir. BİS analiz ise, Fourier analizine göre üst düzeyde bir yaklaşımdır. BİS analiz, Fourier transformunun farklı frekansları arasındaki faz ilişkisini karakterize eder (faz eşleşmesi). Faz ilişkileri beyindeki bağımsız EEG ‘‘pacemaker’’ larının sayısıyla bağlantılıdır. Faz ilişkilerinin anlamı açık değildir. BİS bu faz ilişkilerini sayısal olarak verir.

BİS analiz, sinüs dalga komponentleri arasındaki ilişkileri veya eşleşmeleri inceleyen bir analiz metodudur. Spesifik olarak BİS, EEG’deki senkronizasyon düzeyini sayısal olarak verir.

Farklı anestezi madde verilen 2000’den fazla hastadan, EEG kaydı ve klinik kayıtlar yıllar boyunca toplanıp, bu verilerden 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 oluşturmuştur. EEG segmentleri, değerlendirme için aday BİS veya güç spektral EEG zellikleri setinin sayılmasında kullanılmıştır. Farklı hipnotik durumlar, sedasyon düzeyleri arasında ayırımı en iyi yapan özellikler, birleşik bir indeks olmak üzere çoklu ve değişken istatistik model teknikleri kullanılarak birleştirilmiştir (şekil 3).

BİS, üç analiz adımının kombinasyonu kullanılarak eş zamanlı hesaplanmıştır. İlk adım; hareket, EMG (elektromiyografi) veya elektrokoterle oluşan artefaktları içeren segmentleri saniye olarak EEG sinyalinde ayıran ve işaretleyen bir EEG ön işlemcisidir. Baskılanmış EEG segmentleri de tanımlanıp, bu segmentler ileri aşama işlemlerinin dışında tutulmuştur. İkinci adım; önceden tanımlandığı şekilde geliştirilmiş algoritma kullanılarak, seçilmiş EEG özelliklerinin kombinasyonu yoluyla hipnoz/sedasyon indeksinin hesaplanmasıdır. Üçüncü adımda; hipnoz/sedasyon indeksi, EEG'deki baskılanmanın düzeyini daha iyi yansıtacak şekilde modifiye edilmiştir. Baskılanma oranı, artefaktsız verilerdeki baskılanmış EEG yüzdesi şeklinde hesaplanmıştır.



**Şekil 3. BİS indeksinin elde edilmesi**

BİS 1985'den bu yana geliştirilmekte olan, kompleks bir EEG parametresidir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir versiyonu, 1996'da Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. Yaklaşım, EEG verilerinin alınması, artefaktların uzaklaştırılması ve spektral hesapların yapılması esasına dayanır. Ek olarak eşitlenmiş anestezi konsantrasyon boyunca cilt insizyonuna hareket veya hareketsizlik gibi klinik veriler bir araya getirilmiştir. İstatistiksel veri analizi teknikleri, klinik ve farmakolojik son noktalarla en iyi uyumu sağladığı görülen EEG komponentlerini tanımlamak için kullanılmıştır. BİS algoritmi, Fourier analizi ve bispektral analiz komponentlerinin optimal kullanımı ve bazı anestezi ilaçlarla görülen EEG'nin başlangıç aktivasyonunun en az görülebilmesi için EEG'ye uyarlanmıştır. BİS, zaman alanı, frekans alanı ve klinik verilerden türetilen üst düzey spektral alt parametrelerinin kombinasyonundan oluşan kompleks bir parametredir (2). BİS, EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluşturulur. Bu bilgiler ortalama her 2 ile 5 saniye arasında kaydedilmektedir. Verileri bu şekilde yuvarlama, BİS'deki gereksiz dalgalanmaları önlemektedir. Bu aynı zamanda, sinyal elektrokoter tarafından etkilendiğinde, sayılı bir BİS değerinin devamını sağlar. Hipnotik durumda ani değişiklikler olduğunda BİS değeri hastadaki klinik değişikliğin 5-10 sn sonrasında oluşur (2).

BİS'in üç önemli özelliğinin belirtilmesi gerekir

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

**Tablo III. Sedatif, hipnotik ajanların BİS değerinde yaptığı değişiklikler (1)**

<u>BİS Düzeyi</u>	<u>Klinik Durum</u>	<u>EEG'nin Esas Özelliği</u>
100	Uyanıklık, sedasyon	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar baskılanma
0	İzoelektrik EEG	Toplam baskılanma

Teorik olarak BIS monitörizasyonu, diğer monitörize parametreler ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik uygulanımını daha iyi dengeleyebilir. Potansiyel yararlar (1):

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

## MATERYAL VE METOD

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Komisyonu ve Etik Komite onayı ile hastalar bilgilendirilip onayları alındıktan sonra, elektif koroner arter revaskülarizasyon operasyonu planlanan, bu çalışmaya Kanada class II-III grubuna giren, 35-75 yaş arası, 40 hasta dahil edilmiştir.

### Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

1. Sol ventrikül EF'si < % 50,
2. Kalp kapak hastalığı,
3. Sol ana koroner arterde ciddi lezyonu,
4. Atriyal veya ventriküler pacemakerı,
5. Sol dal bloğu,
6. 48 saat içinde miyokard infarktüsü geçiren,
7. Serebral hastalık, travma, iskemi hikayesi,
8. Tek veya çift taraflı karotis arter lezyonu,
9. Ciddi hepatik disfonksiyon,
10. Renal disfonksiyon,
11. Anestezi öncesi inotrop / vazodilatatör infüzyonu alan,
12. Kullanılacak ilaçlara bilinen naşırı duyarlılığı olan hastalar,
13. Akciğer hastalığı ( Kronik obstrüktif akciğer hastalığı...),

Hastalar randomize olarak her grup 20 hastadan oluşmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalar anestezi indüksiyonundan sonra BIS değeri 50 olduğunda, Grup II'deki hastalar ise BIS değeri 40 olduğunda entübe edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar operasyondan bir gün önce görülerek fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Operasyon öncesi 8 saatlik süre içinde oral gıda almamaları istendi. Çalışma hakkında bilgi verilerek yapılacak işlem için onayları alındı.

Tüm hastalara, premedikasyon için ameliyattan önceki gece 0.15 mg / kg diazepam oral, ameliyattan 2 saat önce 0.05 mg/kg diazepam intramüsküler ve ameliyattan 45 dakika önce operasyon odasında 0.03 mg/kg midazolam intravasküler olarak uygulandı.

Operasyon odasına alınan hastaların 5-lead EKG için elektrokardiyogram elektrodları, periferik oksijen satürasyonu monitörizasyonu için pulse oksimetri probu yerleştirildi. Sağ ön kol

venlerinden uygun olan birine 16 G periferik venöz kateter yerleştirildikten sonra 500 ml ringer laktat solüsyonu infüzyonuna başlandı. BIS monitörizasyonu için sol frontotemporal bölge alkollü bir tampon ile temizlendi ve kurulandı. BIS probunun (BIS XP QUATRO, Aspect Medical System) proksimal kısmındaki elektrodu alın ortasına, distal kısmındaki elektrodu ise göz hizasında temporal alana yapıştırıldı. Elektrod empedansı yüksek olduğunda, cilt tekrar temizlenip, elektrodlar yeniden yerleştirildi (Resim 1). BIS monitöründen (Aspect Medical System) bazal BIS değerleri alındı.

Resim 1. BIS monitörü ve hastaya uygulanma şekli



İnvaziv kan basıncı ölçümü için sağ radiyal artere lokal anestezi ile perkütan girişimle 18 G kateter yerleştirildi. Sağ internal juguler vene seldinger tekniği ile santral venöz sheat (intraducer set kılıflı 8 F Abbott) lokal anestezi ile yerleştirildi. Ortalama arter basıncı (OAB), kalp hızı (KH), santralvenöz basınç (SVB) bazal değerleri kaydedildi. Santral venöz sheatten pulmoner artere termodilüsyon kateteri (Thermodilution catheter 4 lumen non-heparinize Abbott) yerleştirilerek ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), pulmoner kapiller oklüzyon basıncı (PKOB), kardiyak debi ölçüm cihazı ile ( Edwards Critacal Care, Baxter ) kardiyak debi (KD), kardiyak indeks (Kİ), sistemik vasküler rezistans (SVR), pulmoner vasküler rezistans (PVR), atım volümü (AV) ölçümleri yapıldı. Sol ön kol da unlar sinir trasesine uygun şekilde yerleştirilen elektrodlar ile TOF-Guard cihazı (TOF-GUARD, Organon) bağlanarak nöromusküler monitörizasyon yapıldı.

Hastalara %100 O<sub>2</sub> solutularak en az 2 dk. preoksijenizasyon yapıldıktan sonra, taze gaz akımı 8-10 L/dk olacak şekilde, 4L kapasiteli rezervuar balon kullanılarak, rezidüel hacme kadar gerçekleştirilen zorlu bir soluk vermeden sonra hastanın burnu ve ağzına maske yerleştirilerek, % 100 O<sub>2</sub> ile sevofluran % 8 konsantrasyonunda açılarak daha önce öğretilen şekilde 3 kez maksimal (vital kapasite) soluk aldırıldı. Her 5 saniyede bir göz kapağı-kirpik refleksi değerlendirildi. Kirpik

refleksi kaybolduğunda sevofluran % 2 konsantrasyonuna indirilerek, 0.3 mcg/kg fentanil ve 0.15 mg/kg pankuronyum intravasküler bolus olarak verildi. Anestezi indüksiyonu ve kirpik refleksi kaybolana kadar geçen zaman kaydedildi. BİS önceden belirlenen 40 veya 50 değerine gelene kadar, sevofluran titre edildi. BİS belirlenen düzeyde en az 30 saniye stabil olduğunda ve kas gevşetici etkisi TOF-GUARD cihazı ile izlenerek twich değeri %0 'ı gösterdiğinde, deneyimli ve aynı anesteziyolog tarafından, erkek ve kadın hastalarda sırasıyla 8 ve 7.5 numara endotrakeal tüple orotrakeal olarak endotrakeal entübasyon yapıldı. Endotrakeal entübasyon sonrası tidal volüm 10 ml/kg, FiO2 %70, solunum hızı 10/dk. olacak şekilde kontrollü mekanik solunuma (KMV) geçildi. Anestezi devresi olarak yarı kapalı sistem ve CO<sub>2</sub> absorbanı olarak sodalaym kullanıldı. SVB < 8 mmHg ve OAB < 70 mmHg olduğunda kristalloid solüsyon ile sıvı replasmanı başlandı. Kan basıncı sıvı replasmanına cevap vermediğinde, norepinefrin 5 µgr bolus yapıldı. Kan basıncına göre gerekirse norepinefrin 5 µgr artan dozlarda bolus olarak tekrar verildi.

Hastaların hemodinamik parametreleri (OAB, KH, OPAB, PKOB, SVB, KD) 6 zamanda ve BİS değeri bazal değer dışında hemodinamik verilerle aynı zamanda kaydedildi.

TO- Anestezi indüksiyonundan önce

T1- Kirpik refleksi kaybolduğunda

T2- Laringoskopi ve endotrakeal entübastondan hemen önce

T3- Endotrakeal entübasyondan sonra 1 dk.da

T4- Endotrakeal entübasyondan sonra 2 dk.da

T5- Endotrakeal entübasyondan sonra 5 dk.da

Hastaların solunum parametreleri (solunum sayısı, dk. ventilasyonu, tidal volüm, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>, ETsevo, peak inspiratuar basınç) 7 zamanda kaydedildi.

T0- Anestezi indüksiyonundan önce

T1- Kirpik refleksi kaybolduğunda

T2- İndüksiyon sırasında 1. dk. da

T3- İndüksiyon sırasında 2. dk. da

T4- İndüksiyon sırasında 3. dk. da

T5- İndüksiyon sırasında 4. dk. da

T6- İndüksiyon sırasında 5. dk. da

İndüksiyon süresince, laringoskopi ve entübasyon sırasında havayolu refleksleri (öksürük, laringospazm, aşırı sekresyon, 15 sn.< uzun süren apne (soluk tutma), orofaringeal airway kullanımı, istemsiz hareket varlığı) not edildi. Laringoskopi ve entübasyon sonrası 2 dk. içinde

görülen öksürük ve göz yaşı kaydedildi. Sıvı replasmanı, norepinefrin ihtiyacı, EKG değişikliği kaydedildi. Zor entübasyon (laringoskopi ve entübasyon zamanı > 1 dk., entübasyon için 1'den fazla girişim) durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldı. Arter kan gazı örnekleri anestezi induksiyonu öncesi oda havasında solunum yapılırken ve entübasyon sonrası 1. dk. da hasta %70 O<sub>2</sub> ile mekanik ventilasyonda iken alındı.

#### İstatistiksel İncelemeler

Tüm parametrik değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. İstatistiksel analiz için tek, iki yönlü ve tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi yapıldı. Kategorik veriler için ki-kare ve anlamlılık varlığında Fisher'in doğruluk testi uygulandı ve p değeri<0.05 olduğunda istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda demografik veriler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Demografik özelliklerine göre grupların dağılımı (Ortalama  $\pm$  SD)

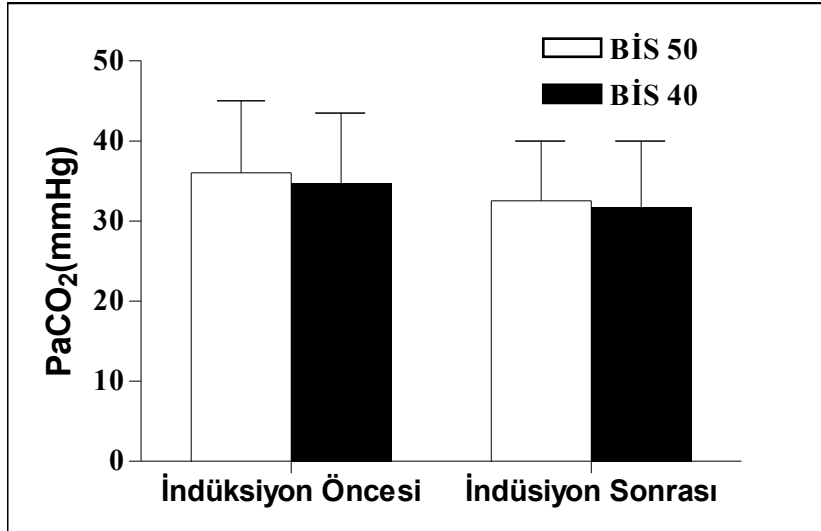
	BİS 50 (n= 20 )	BİS 40 (n= 20 )	p değeri
Yaş (yıl)	56.7 $\pm$ 9.86	56.11 $\pm$ 10.22	0.7
Boy (cm)	164.0 $\pm$ 7.40	167.89 $\pm$ 5.92	0.1
Ağırlık (kg)	77.8 $\pm$ 10.49	75.72 $\pm$ 8.41	0.8
Cins(K/E)	8/12	6/14	0.7

% 8 sevofluran indüksiyonu yapıldıktan sonra kirpik refleksinin kaybolduğu ortalama süre  $60 \pm 13$  saniye olarak bulundu. Anestezi indüksiyonu sırasında pH ve PaO<sub>2</sub> her iki grupta da anlamlı olarak değişmedi ( $p > 0.05$ ). Hiçbir hastada hipoksik bir epizod (SpO<sub>2</sub> < % 97) yaşanmadı ve indüksiyon öncesi PaCO<sub>2</sub> düzeyleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildi (BİS 50 grubunda 42.2; BİS 40 grubunda 43.2) ve indüksiyon sonrası PaCO<sub>2</sub> düzeyleri iki grup arasında anlamlı olarak değişmedi ( BİS 50 grubunda 37.3; BİS 40 grubunda 37.3) (Şekil 4). BİS 50 grubunda anestezi indüksiyonu sırasında 1 hastada öksürük geliştiği gözlemlendi. Laringospazm ve istemsiz hareket görülmedi. 1 hastada apne geliştiği gözlemlendi. Endotrakeal entübasyon sonrası 1 hastada öksürük veya gözyaşı görüldü. BİS 40 grubunda anestezi indüksiyonu sırasında öksürük, laringospazm, istemsiz hareket görülmedi. Endotrakeal entübasyon sonrası 1 hastada öksürük veya gözyaşı, 1 hastada ise apne geliştiği gözlemlendi. BİS 50 grubunda 6 ve BİS 40 grubunda 8 hastada volüm replasmanı gerekliliği, BİS 50 grubunda 2 hastada ve BİS 40 grubunda 2 hastada norepinefrin ihtiyacı oldu (Tablo 5).

Tablo5. İndüksiyon Sırasındaki Solunumsal Komplikasyonlar

	BİS 50	BİS 40
Laringospazm	0	0
Öksürük	1	0
Aşırı sekresyon	0	0
Apne	1	1
Airway kullanımı	4	3
İstemsiz hareket	0	0
ETE sonrası öksürük/gözyaşı	1	1

Şekil 4. Anestezi İndüksiyonu Sırasında PaCO<sub>2</sub>'in değişimi

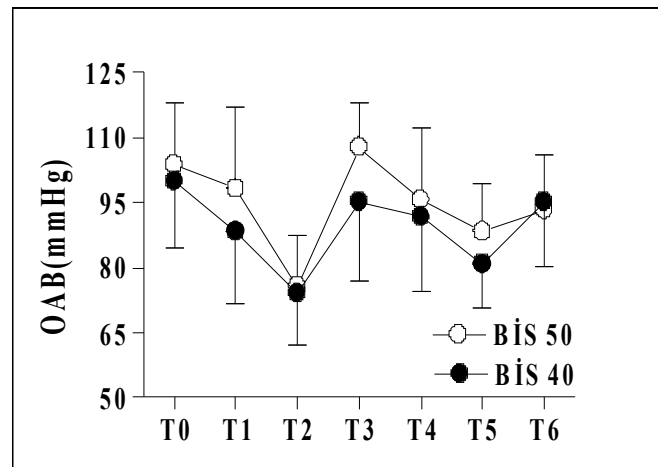
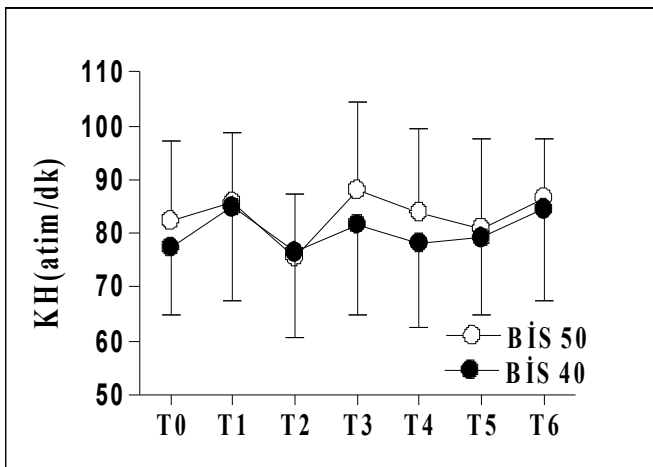


Başlangıç BİS değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi (BİS 50 grubunda  $97,3 \pm 1,2$ ; BİS 40 grubunda  $97,5 \pm 0,7$ ) ( $p > 0,05$ ). İntravenöz girişimlerden sonra ve kirpik refleksi kaybolduğu anda ölçülen BİS değerleri gruplar arasında farklılık göstermezken, diğer dönemlerde ölçülen BİS değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Bispektral İndeks (BİS) (Ortalama  $\pm$  SD)

Zaman	BİS 50	BİS 40	p değeri
T0	97,35 $\pm$ 1,18	97,47 $\pm$ 0,72	0.7
T1	92,50 $\pm$ 6,60	89,12 $\pm$ 7,70	0.1
T2	78,45 $\pm$ 15,25	67,06 $\pm$ 20,34	0.07
T3	49,55 $\pm$ 2,26	40,00 $\pm$ 1,16	0.001
T4	51,85 $\pm$ 3,44	42,29 $\pm$ 2,97	0.001
T5	52,15 $\pm$ 2,98	42,18 $\pm$ 3,49	0.001
T6	50,45 $\pm$ 3,07	42,18 $\pm$ 3,28	0.001

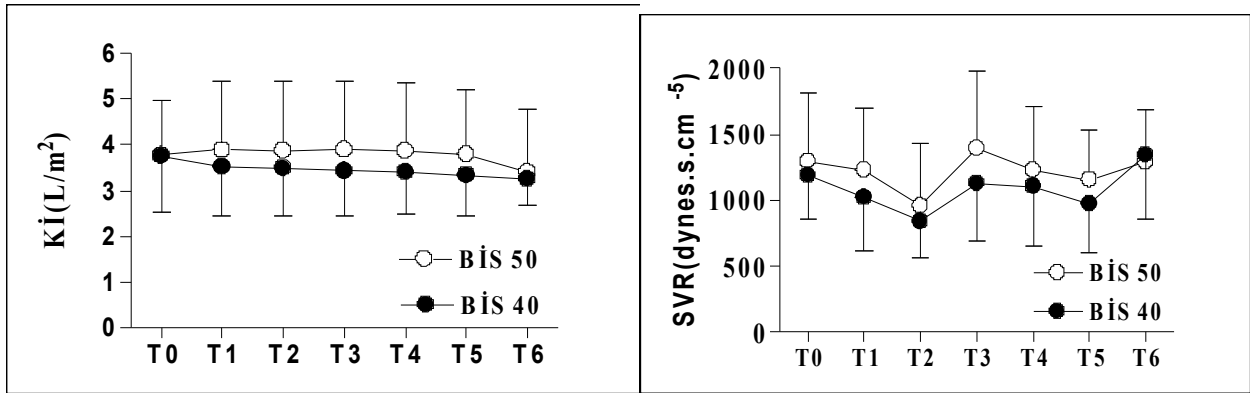
HR ölçümleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, BİS 50 grubunda entübasyon öncesi dönemde başlangıç dönemine göre anlamlı azalma ( $p<0.05$ ), entübasyondan sonraki 1. dk.'da (T3) ise anlamlı yükselme olmuş ( $p<0.05$ ), entübasyon sonrası 2. dk (T4) ve 5. dk (T5) da bazal değerlere yaklaşmıştır. BİS 40 grubunda bazal değerlerle karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 1. dk (T3) da yükselme olmuş, diğer zamanlarda stabil seyretmiştir (Şekil 4).



Şekil 4 ve 5. Kalp hızının (KH) ve ortalama arter basıncının (OAB) dönemler arası değişimi.

OAB ölçümleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). OAB değerlerinde her iki grupta entübasyon sonrası 5. dk (T5) da anlamlı olarak düşme bulundu ( $p<0.05$ ). Bazal değerlerle karşılaştırıldığında iki grupta entübasyon öncesi (T2) ve entübasyon sonrası 5. dk (T5) da düşme, entübasyon sonrası 1. dk (T3) da yükselme saptandı (Şekil 5).

OPAB ve PKOB değerlerinde gruplar arası ve grup içinde tüm zamanlarda anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). SVB değerleri iki grupta bazal değerlerle karşılaştırıldığında, entübasyon öncesi (T2) ve entübasyon sonrası 2. dk (T4) da anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Bu yükselme her iki grupta bazal değerlere göre diğer zamanlarda da tespit edildi.



Şekil 6 ve 7. Kardiyak indeksin (Kİ) ve sistemik vasküler rezistansın (SVR) dönemler arası değişimi

Diğer hemodinamik parametreler ( KD, KI, SVR, PVR, LVSWI, AV, SVRI, PVRI, RVSWI ve AVI ) için tüm zamanlarda ve her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 6 ve 7) (Tablo 6).

Tablo 6. İki Grubun Hemodinamik Dönemlere Göre Verileri

Değişken	T0	T1	T2	T3	T4	T5
KH(atm/dk)						
BİS 50	82.3 ± 14.9	85.8 ± 13.0	75.6 ± 11.9	88.0 ± 16.7	83.9 ± 15.7	80.9 ± 16.7
BİS 40	77.3 ± 12.4	84.9 ± 17.4	76.5 ± 16.0	81.7 ± 16.8	78.2 ± 15.6	79.2 ± 14.3
OAB (mmHg)						
BİS 50	105.7 ± 14.3	98.2 ± 18.9	75.7 ± 11.5	107.7 ± 19.9	95.6 ± 16.8	88.3 ± 11.1
BİS 40	100.0 ± 15.4	88.2 ± 16.3	74.1 ± 11.9	95.3 ± 18.3	91.7 ± 17.3	80.9 ± 10.3
OPAB (mmHg)						
BİS 50	15.4 ± 4.1	17.0 ± 3.6	15.5 ± 3.8	17.3 ± 4.3	16.0 ± 3.6	15.7 ± 2.9
BİS 40	16.1 ± 3.8	16.3 ± 3.2	14.7 ± 3.1	16.4 ± 3.7	15.3 ± 4.2	14.7 ± 3.4
PKOB (mmHg)						
BİS 50	9.0 ± 2.7	11.0 ± 2.8	10.5 ± 2.3	11.1 ± 2.7	10.5 ± 2.8	10.4 ± 2.7
BİS 40	9.2 ± 3.7	10.4 ± 2.6	10.3 ± 3.0	10.7 ± 3.4	10.1 ± 3.5	9.4 ± 3.9
SVB (mmHg)						
BİS 50	6.7 ± 2.4	8.0 ± 2.7	8.4 ± 2.7	8.3 ± 2.8	8.2 ± 2.3	7.8 ± 2.4
BİS 40	5.3 ± 2.3	7.0 ± 1.6	6.4 ± 1.6	6.7 ± 2.1	6.4 ± 1.9	6.4 ± 1.8
KD (L/dk)						
BİS 50	7,0 ± 2,3	6,5 ± 2,1	6,5 ± 2,0	6,3 ± 1,9	6,3 ± 1,8	6,2 ± 1,8
BİS 40	6,7 ± 2,4	6,8 ± 2,9	7,0 ± 2,9	7,0 ± 3,0	6,9 ± 2,9	6,7 ± 2,7
SVR (dynes.s.cm <sup>-5</sup> )						
BİS 50	1295 ± 514	1230 ± 463	956 ± 473	1393 ± 586	1228 ± 476	1155 ± 380
BİS 40	1188 ± 326	1019 ± 403	840 ± 270	1130 ± 432	1106 ± 458	974 ± 374
PVR (dynes.s.cm <sup>-5</sup> )						
BİS 50	81.7 ± 54.4	91.6 ± 47.1	73.6 ± 38.4	86.5 ± 60.7	79.4 ± 40.3	75.8 ± 30.7
BİS 40	85.5 ± 32.3	77.9 ± 56.3	57.7 ± 35.2	79.5 ± 57.2	70.5 ± 43.1	71.5 ± 36.8
LVSWI (g-m/vuru/m <sup>2</sup> )						
BİS 50	59.7 ± 17.1	49.5 ± 18.9	40.4 ± 11.5	50.1 ± 15.8	47.2 ± 17.1	44.4 ± 15.3
BİS 40	61.3 ± 23.2	50.8 ± 25.4	46.2 ± 23.2	57.4 ± 25.7	57.9 ± 24.4	48.1 ± 18.0
AV ( ml/vuru)						
BİS 50	82.2 ± 23.7	73.9 ± 18.3	84.7 ± 27.1	72.3 ± 25.2	74.2 ± 23.5	75.7 ± 23.8
BİS 40	90.6 ± 28.3	88.9 ± 41.0	96.1 ± 38.0	90.9 ± 36.6	94.6 ± 38.5	88.5 ± 30.9
KI( L//dk/m <sup>2</sup> )						
BİS 50	3.8 ± 1.2	3.5 ± 1.2	3.5 ± 1.0	3.4 ± 1.0	3.4 ± 0.9	3.3 ± 0.9
BİS 40	3.8 ± 1.2	3.9 ± 1.5	3.9 ± 1.5	3.9 ± 1.5	3.9 ± 1.5	3.8 ± 1.4
SVRI						
BİS 50	2355 ± 837	2232 ± 761	1737 ± 830	2511 ± 899	2219 ± 710	2095 ± 600
BİS 40	2167 ± 563	1861 ± 733	1534 ± 486	2070 ± 822	2029 ± 887	1770 ± 610
PVRI						
BİS 50	151 ± 104	166 ± 85	134 ± 71	156 ± 107	143 ± 68	137 ± 51
BİS 40	155 ± 57	142 ± 94	105 ± 61	143 ± 98	129 ± 80	130 ± 63
RVSWI (g-m/vuru/m <sup>2</sup> )						
BİS 50	5.3 ± 3.0	4.9 ± 2.5	4.4 ± 2.7	4.7 ± 2.4	4.4 ± 2.2	4.6 ± 1.9
BİS 40	7.5 ± 3.7	5.9 ± 3.3	5.8 ± 3.1	6.5 ± 3.4	6.1 ± 3.1	5.5 ± 3.1
AVI (ml/vuru/m <sup>2</sup> )						
BİS 50	44.7 ± 12.9	40.2 ± 9.9	45.7 ± 13.9	38.9 ± 12.8	40.2 ± 12.2	41.0 ± 12.3
BİS 40	49.0 ± 14.0	48.0 ± 20.9	52.1 ± 19.6	49.4 ± 19.1	51.4 ± 20.0	48.2 ± 16.2

## TARTIŞMA

Anestezi ve cerrahiye stres yanıtın önlenmesi kardiyak hastalarda çok daha önemlidir, çünkü stres yanıtlar hastalarda hipertansiyon ve taşikardiye neden olarak miyokardiyal oksijen tüketiminin artmasına, miyokardiyal iskemiye yol açabilir. Kalp cerrahisi geçirecek hastalarda perioperatif dönemdeki ilk ve en önemli stres yanıt durumu anestezi indüksiyonudur. Laringoskopi ve trakeal entübasyon sırasında oluşan stres yanıt plazma katekolamin düzeylerini yükselterek taşikardi ve hipertansiyona neden olur. Bu durum miyokardiyal iskemi ile sonuçlanabilir (52, 53,54,55).

Günümüzde genellikle hipnotikler ve değişik dozlarda opioidlerle anestezi indüksiyonu yapılırken, inhalasyon indüksiyonu çocuk hastalarda tercih edilir. Sevofluranın klinik pratikte kullanımı yaygınlaşıp güvenli bir inhalasyon ajanı olduğu görüldükçe giderek daha fazla erişkin ve yaşlı hastada indüksiyon ajanı olarak kabul görmeye başlamıştır (56, 57, 58).

Sevofluran havayolları için iritan olmayan ve tolere edilebilmesi kolay bir inhalasyon ajanıdır. Kan-gaz eriyebilirlik katsayısı düşük olduğu için anestezi başlangıcı ve sonlanması kısadır ve anestezi derinliğini ayarlamak kolaydır (59). Bu özellikleri sevofluranı ideal bir indüksiyon ajanı yapmaktadır. Hem sevofluran hem de izofluran kardiyak anestezide güvenle kullanılabilen ajanlardır. Benzer hemodinamik özellikler gösterirler ve yan etkileri de birbirine benzer (60). Ayrıca sevofluranın kolleterallere bağımlı miyokardiyumda kan akımını arttırdığı ve perfüzyona bağımlı alanlarda kan akımının dağılımını bozmadığı gösterilmiştir (60, 61). Hemodinami ve kalp hızına önemli depresan etkisinin bulunmaması ve potansiyel kalbi koruyucu etkileri kalp cerrahisi adayı hastalarda sevofluranı ideal bir indüksiyon ajanı yapmaktadır.

Çalışmamızda yüksek konsantrasyonlarda sevofluran ile inhalasyon indüksiyonunun kardiyak cerrahi hastalarında başarıyla yapılabileceğini gösterdik. Yüksek konsantrasyonlarda sevofluran kullanımı hızlı ve düzgün indüksiyon sağlar. Yüksek konsantrasyonlarda sevofluranın genç gönüllülerde ve hastalarda hızlı indüksiyon ile kardiyovasküler staabilite sağladığı belirtilmiştir (35-74). Geleneksel olarak uygulanan yüksek konsantrasyonda sevofluran indüksiyonu propofol ile İV indüksiyona benzer şekilde ortalama arter basıncını düşürür. Propofol ve %2 sevofluran ile yapılan anestezi indüksiyonunun tersine yüksek konsantrasyonda sevofluran indüksiyonu trakeal entübasyona kardiyovasküler cevabı küntleştirir (75).

İndüksiyonda kullanılacak sevofluran dozları uygulanacak inhalasyon indüksiyonu yöntemine göre değişebilir. İnhalasyon anesteziikleri ile anestezi indüksiyonu sırasında solunum durması, öksürük, laringospazm ve havayolu obstrüksiyonu gibi solunum komplikasyonları görülebilir. Bunların sıklığı % 16 ile 28 oranında değişmektedir. Sevofluran ile bu komplikasyonlar % 16 ile % 28 oranında görülmüş ve indüksiyon yöntemi ve kullanılan sevofluran konsantrasyonuyla (% 5) ilgili olduğu düşünülmüştür (62).

Fentanil ile premedike edilmiş erişkin hastalarda % 5 sevofluran ve tidal volüm indüksiyon yöntemiyle indüksiyon zamanı 109-153 sn olarak saptanmış, hastalar bu indüksiyonu çok iyi tolere etmişlerdir (65). % 0.5 sevofluran'ın % 4.5'e kadar yükseltılarak uygulandığı stepwise ( kademeli doz artışı) indüksiyon yöntemiyle anestezi indüksiyonu yaklaşık olarak indüksiyon süresi aynı olmasına karşılık eksitatuvar hareketler stepwise yönteminde daha fazla gözlenmiştir (57). % 8 konsantrasyonda sevofluran ile anestezi indüksiyonu % 5 sevoflurandan hem daha kısa sürmüş, hem de daha az eksitatuvar hareket gözlenmiştir. % 7.5 sevofluran ve tidal volüm tekniğiyle yapılan anestezi indüksiyonunda % 25 oranında öksürük gözlenmişken, vital kapasite tekniği ile öksürük % 5 oranında gözlenmiştir. Çalışmamızda % 8 sevofluran vital kapasite yöntemiyle indüksiyonda kullanılmış ve indüksiyon süresi  $60 \pm 13$  sn olarak bulunmuştur. Anestezi indüksiyonu sırasında pH ve PaO<sub>2</sub> her iki grupta da anlamlı olarak değişmedi. Hiçbir hastada hipoksik bir epizod yaşanmadı (SaO<sub>2</sub> < % 97) ve indüksiyondan sonra PaCO<sub>2</sub> düzeyi iki grup arasında anlamlı olarak değişmedi. Toplam 40 hastanın hiçbirinde anestezi indüksiyonu sırasında istemsiz hareket gözlenmedi, bir hastada apne epizodu gözlendi, ancak bu durum kendiliğinde düzeldi. Hiçbir hastada laringospazm görülmezken sadece 1 hastada öksürük gözlendi. Toplam 7 hastada üst havayolu obstrüksiyonunu önlemek için airway yerleştirildi.

Bu durumda solunumla ilişkili yan etkiler düşünüldüğünde koroner arter hastalığı olan kişilerde % 8 sevofluran ve vital kapasite tekniğinin iyi tolere edilebilen bir indüksiyon tekniği olduğunu söyleyebiliriz.

Genellikle anestezi derinliğini takip etmede terleme, gözyaşı ve pupilla derinliği gibi bazı klinik parametreler kullanılır. Bunların bazıları güvenilir değildir, çünkü opioid kullanımı ve kas gevşeticiler bu parametreleri değiştirebilir. Bispektral indeks anestezi derinliğini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biridir ve oldukça yüksek sensivite ve spesifiteye sahiptir (sırasıyla % 97,3 ve % 94,4) (66). Bu yöntem günümüzde anestezi derinliğini ölçmede yaygın olarak kullanılan son derece pratik bir yöntemdir. Yeterli anestezi derinliğini sağlamak için BIS değerlerinin 40 ile 60 arasında olması gereklidir (67, 68). BIS değerinin 40 olması derin anesteziyi gösterir. Genellikle 50 civarındaki BIS değeri anestezi derinlik için yeterli olarak gösterilmektedir (69).

Heck ve ark.'larının koroner arter bypass operasyonuna girecek hastalarda yaptığı çalışmada 3 ayrı BIS değeri ile anestezi induksiyonu değerlendirilmiştir (70). Bu çalışmada BIS 40 düzeyinde olan hastalarda ortalama arter basıncı anlamlı derecede düşmüş, hastaların intravasküler volüm ve vazopressor gereksinimi diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem BIS 40 hem de BIS 50 grubundaki hastalarda ortalama arter basıncı entübasyondan hemen sonraki dönemde aynı derece azalmıştır. BIS derinliğinin artması ile hemodinamik parametrelerde görülmesi beklenen depresyonun bizim çalışma grubumuzda görülmemesi anestezi induksiyonu için kullanılan ajanların farklılığına bağlanabilir. Bizim çalışmamızda anestezi induksiyonu için sevoflurane kullanılırken, diğer çalışmada anestezi induksiyonu 0.1 mg/kg midazolam ve sufentanil'in devamlı infüzyonu ile sağlanmıştır (0.1 mg/kg).

Koroner arter bypass operasyonu geçiren hastalarda sevoflurane ile vital kapasite induksiyonunu standart intravenöz induksiyonu ile karşılaştıran bir çalışmada ortalama arter basıncındaki maksimum azalmanın etomidat ile induksiyon yapılan grupta % 22, sevofluran ile induksiyon yapılan grupta % 19 oranında gerçekleştiği gösterilmiştir (71). Sevofluran ile propofol induksiyonunun karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada ortalama arter basıncının propofol grubunda ilk iki dakikada düştüğü ve 5 dakika süreyle düşük kaldığı gösterilmiştir (72). Aynı çalışmada ortalama arter basıncı sevofluran ile sadece 10 mmHg azalmış ve başlangıç değerine 5 dakika içinde dönmüştür. Yani propofol ile anestezi induksiyonunda ortalama arter basıncı ilk 2-5 dakika içinde sevoflurana göre anlamlı olarak azalmıştır. Kalp hızında ise anlamlı gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sevofluran, izofluran, halotan ve enfluranın insanlarda maske induksiyonu sırasında oluşturdukları hemodinamik yanıt açısından incelendiği bir çalışmada, izofluran konsantrasyonunun arttırılmasıyla kalp hızı ve sistolik kan basıncının arttığı gözlenmiştir. Enfluran ile de konsantrasyon arttırıldığında kalp hızı artmıştır. İzofluran ile havayolu irritasyonunun olması induksiyona yanıtın artışı ile sonuçlanmaktadır. Aynı çalışmada plazma norepinefrin düzeyleri izofluran ile sevofluran ile olduğundan daha yüksek bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda BIS 50 ve 40 grubunda sevofluran induksiyonu sırasında norepinefrine aynı derecede ihtiyaç olmuştur. Fakat volüm replasmanı gerekliliği BIS 40 grubunda daha fazla olmuştur. Sevofluran inhalasyonu sırasında hemodinamik stabilite iki farklı BIS değerinde korunmuştur. Vazodilatasyonla özellikle anestezi derinliği arttıkça (BIS 40 grubu) volüm replasmanı gerekliliği olmuş; fakat bu durum hemodinamik stabiliteyi bozmamıştır.

Laringoskopi ve trakeal entübasyon sıklıkla ciddi hipertansiyona neden olur. Hastalar uyanık oldukları zamanlardaki değerlerle karşılaştırıldığında ortalama arter basıncında 20 ile 40 mmHg oranında artış söz konusuysen, entübasyon öncesi değerle kıyaslandığında 35 ile 60 mmHg kadar bir

artış gözlenebilir (72). Fentanil entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır. Katoh ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada % 2.4 - 4 oranında sevofluranın oksijen içindeki konsantrasyonunda yapılan indüksiyonda fentanil kullanılmadığında hem ortalama arter basıncının hem de kalp hızının 18 hastanın 17'sinde % 15 oranında arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada fentanil kullanıldığında 20 hastanın 2'sinde ortalama arter basıncında artma gözlenmiştir (65). Çalışmamızda sevofluran indüksiyonu yapılırken kirpik refleksinin kaybindan sonra hastalara 0.03 mcg/kg fentanil uygulanmıştır. BIS 50 grubunda 1 hastada ortalama arter basıncı entübasyondan sonra başlangıç değerine göre % 30 ve BIS 40 grubunda da 1 hastada % 32 oranında artmıştır. BIS 50 grubunda 5 hastada ortalama arter basıncı % 10 ile 15 oranında artarken BIS 40 grubunda hipertansif yanıt görülen hasta dışında hiçbir olguda ortalama arter basıncı % 6'dan fazla yükselmemiştir. Yani her iki grupta da olguların yarısından fazlasında entübasyona hipertansif yanıt gözlenmemiştir. Sevofluran ile entübasyona hiperdinamik yanıt daha iyi baskılanabilir. Fentanilin kardiyak cerrahideki en büyük avantajı kardiyovasküler depresyona yol açmamasıdır. Bu özellikle hipotansiyon epizodlarının zararlı olabileceği anestezi indüksiyonunda önemlidir. Opioidlerin hemodinamik etkilerinin çoğu, santral sinir sistemindeki sempatik akım üzerine olan etkileri sayesinde gerçekleşir. Fentanil trakeal entübasyona hemodinamik yanıtı önleyebilir ve kardiyak stabilite sağladığından kalp hastalığı bulunan hastalarda anestezi indüksiyonunda sıklıkla kullanılır (73)

Kalp cerrahisinde inhalasyon indüksiyonu iv indüksiyona alternatif olarak düşünülebilir. Ayrıca koroner arter hastalığı olan ancak kalp cerrahisi dışındaki cerrahi prosedürler uygulanacak hastalarda da alternatif bir indüksiyon tekniği olarak düşünülebilir. İnhalasyon indüksiyon tekniğinin ventrikül fonksiyonları sınırda olan hastalarda ve ileri yaşta olup genel durumu kötü olan hastalarda kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yine inhalasyon ajanlarına karşı bilinen allerjik reaksiyonu olan, solunum sıkıntısı nedeniyle hipoksemisi olan, bilinci kapalı ve ciddi akciğer hastalığı bulunan kişilerde inhalasyon indüksiyonu yöntemi sakıncalı olabilir. Bu nedenle bu hasta gruplarında inhalasyon indüksiyon yöntemi kullanılmamalıdır.

Günümüzde yüksek doz opioidlerin kullanıldığı standart kardiyak anestezi yöntemi hastaların yoğun bakımda kalma sürelerini kısaltmak, derlenmeyi kolaylaştırmak amacıyla yerini daha kısa etkili ajanlarla oluşturulan dengeli anestezik yaklaşımlara bırakmaktadır. Bu yaklaşımın bir sonucu olarak anestezi indüksiyonunda kısa etkili ajanların kullanımı daha popüler hale gelmektedir.

## SONUÇ

Çalışmamızda koroner arter bypass operasyonu geçirecek kişilerde, standart intravenöz indüksiyon tekniğinden farklı bir yöntem uygulanarak vital kapasite yöntemi ve % 8 sevofluran ile anestezi indüksiyonu iki farklı BİS düzeylerinde hemodinamik parametreler ve solunumsal yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Hem solunum yan etkileri hem de hemodinamik stabilite yönünden bu indüksiyon yönteminin belirtilen hasta grubunda oldukça güvenli olduğu ve BİS değeri arttıkça oluşması beklenen kardiyovasküler depresyonun sevofluran ile anestezi indüksiyonu uygulandığında belirgin olmadığı sonucuna varılmıştır. % 8 sevofluran ile vital kapasite tekniği inhalasyon indüksiyonu hızlı anestezi başlangıcı, memnun edici havayolu kontrolü ve iyi hemodinamik durum sağlar.

Kısa sürede yüksek doz volatil kullanımı gerektiren bir teknik olan vital kapasite yöntemi ile inhalasyon indüksiyonu, anestezi derinliğini istenmeyen düzeylere yükselmesinin önlenmesi ancak iyi bir anestezi derinliği monitörizasyonu ile sağlanabilir.

BİS monitörizasyonu anestezi indüksiyonu için ideal dozun bulunmasına yardımcı olur. İlaç aşırı dozunun kullanılmasını engeller.

Bu teknik koroner arter revasküler operasyonlarında kullanılabilceği gibi kardiyak cerrahi dışı girişim yapılacak koroner arter hastalığı olan hastalarda da düşünölmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin N Am* 1998; 2:89-107
2. Stanski DR. Monitoring depth anesthesia. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York, 2000: 1087-116
3. Sigl JC, chamoun N. AnInduction to bispectral analysis for the elektroencephalogram. *J. Clin Monit* 1994; 10:392-404
4. Shapiro BA. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1663-4.
5. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996; 85:536-543
6. Esener Z. *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997; ss 59-85
7. Ronald J. The new inhalation agents; desflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Sacnd* 1995; 52:130-131
8. Eger II EI. Uptake and distribution. In: Miller RD (ed). *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, New York, 2000; pp 74-95.
9. Smith I, Nathanson M, white PF. Sevoflurane a long a waited volatile anesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76:435-445
10. Biebuyck JF, Phil MBD, EgerII EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80:906-922
11. Katoh T, Ikeda K. The minumum alveolar concentration of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987; 66:301-303
12. Scheller MS. New volatile anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *Seminars in Anesthesia* 1992; 11(2):114-22
13. O'Keeffe NJ, Healy TEJ. The role of new anesthetic agents. *Pharmacology Therapeutics* 1999; 84: 233-48
14. Holoday DA, Smith FR. Clinical charecteristics and biotransformation of sevofluane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54:100-6
15. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C et al. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. *Anesthesiology* 1995; 82:1369-78
16. Yasuda N, Lockhard SH. Eger El II et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72:316-24
17. Brown BR, Frink EJ. Biodegradation and organ toxicity of new anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology* 1993; 6:644-47

18. Frink EJ, Ghantous H, Malan TP et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992; 74:231-5
19. Elar Z. İnhalasyon anestezi. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. Baskı, İstanbul, Logos yayıncılık, 1999:128-38
20. Ikeda K, Katoh T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of new volatile anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology* 1993; 6:639-43
21. Kertsen JR, Brayer AP, Pagel BS et al. Perfusion of ischemic myocardium during anaesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994; 81:995-04
22. Mrita T, Tsukagoshi H, Sugaya T et al. The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. *Br. J. Anesth* 1994; 74 (4):465-7
23. Biebuyck JF, Eger Eı II. New Inhalation Anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80(4):906-18
24. Mazze RI, Sungar D. Sevofluran KÖmpendiyum. Merkezi sinir sistemi. İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık, 2001: 31-3
25. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane: Along-awaited volatile anesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76:435-45
26. Elliott RH, Stunin L. Hepatotoxicity of volatile anesthetics. *Br J Anaesth* 1993; 70:339-48
27. Frink EJ, Brown B. The hepatic effect of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81(65):465-05
28. Goldberg ME, Cantillo J, Larijani GE et al. Sevoflurane versus isoflurane: for maintainence of anaesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concerns? *Anesth Analg* 1996; 82: 1268-72
29. Kayhan Z. Genel anestezi. Klinik anestezi. 2. Baskı. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997:56-62
30. Ruffle JM, Snider MT, Rosenberger JL, Lata WB: Rapid induction of halothane anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 57: 607-11, 1985
31. Wilton NCT, Thomas VL. Single breath induction of anaesthesia, using a vital capacity breath of halothane, nitrous oxide and oxygen. *Anaesthesia* 41:472-6, 1986
32. Van Herden PV, Bukofzer M, Edge KR, Morrell DF: Rapid inhalational induction of anaesthesia with isoflurane or halothane in humidified oxygen. *Can J Anaesth* 39:242-6, 1992
33. Eger Eı II: Concentration and second gas effects. *Anesthetic Uptake and Action*. Baltimore, Williams and Wilkins, pp. 119-20, 1974

34. Smith I, Ding Y, White PF: Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of sevoflurane-N<sub>2</sub>O and propofol- sevoflurane-N<sub>2</sub>O with propofol-isoflurane-N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesth Analg* 74:253-9,1992
35. Yurino M, Kimura H: Vital capacity breath technique for rapid anaesthetic induction: Comparison of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesia* 47:946-9,1992
36. Sloan MH, Conard PF, Karsunky PK, Gross JB: Sevoflurane versus isoflurane: Induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth Analg* 82:528-32, 1996
37. Yurino M, Kimura H: Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen: A comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 76:598-601, 1993
38. Yurino M, Kimura H: A comparison of vital capacity breath and tidal breathing techniques for induction of anesthesia with high sevoflurane concentrations in nitrous oxide and oxygen. *Anaesthesia*. 50:308-11, 1995
39. Yurino M, Kimura H: Vital capacity rapid inhalation induction technique: Comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anesth* 40:440-3,1993
40. Yurino M, Kimura H: Comparison of induction time and characteristics between sevoflurane and sevoflurane/nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:356-8, 1995
41. Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Heykants JJP: Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 257:4, 1982
42. Scott JC, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 240:159, 1987
43. Taeger K, Weninger E, Schmeltzer F, et al. Pulmonary kinetics of fentanyl and alfentanil in surgical patients. *Br J Anesth* 61:425, 1989
44. Bair WLM, Reid AM: Neuromuscular blocking properties of a new steroidal compound, pancuronium bromide: a pilot study in man. *Br J Anaesth* 39:775,1967
45. McLeod K, Watson MJ, Rawlin MD: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 48:341, 1976
46. Quintana A: Effect of pancuronium bromide on the adrenergic reactivity of the isolated rat vas deferens. *Eur J Pharmacol* 46:275, 1977

47. Miller RD, Eger EI II, Stevens WC: Pancuronium induced tachycardia in relation to alveolar halothane, dose of pancuronium and prior atropine. *Anaesthesiology* 42:352, 1975
48. Ramzan MI, Somogyi AA, Walker JS et al: Clinical pharmacokinetics of the non-depolarizing muscle relaxants. *Clin Pharmacokinet.* 6:25, 1981
49. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Reaad M, Joshizumi JI. Tramadol; pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia*, 47: 291-96;1992
50. Shimizu T, Abe K, Kinouchi K et al. Arterial oxygenation during one lung ventilation. *Can J Anesth* 1997; 44:1162-6
51. Marais ML, Maher MV, Wether Bv. Reduced demand on recovery room resources with propofol compared to thiopental isoflurane. *Anesthesiology* 1989; 16:28-40
52. Kovac AL. Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 63-79.
53. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine response to laryngoscopy with and without endotracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59: 295-99.
54. Derbyshire DC, Chmielewski A Fell D, et al: Plasma catecholamine response to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 1983; 55: 855-59.
55. Edwards DN, Alford AM, Dobson PMS, et al: Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 537-39.
56. Yurino M, Kimura H: A comparison of vital capacity breath and tidal breathing techniques for induction of anesthesia with high sevoflurane concentrations in nitrous oxide and oxygen. *Anaesthesia* 1995; 50: 308-11.
57. Yurino M, Kimura H: Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen: A comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993; 76: 598-601.
58. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, et al: Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996; 85: 536-43.
59. Sloan MH, Conard PF, Karsunky PK, et al: Sevoflurane versus isoflurane: induction and recovery characteristics with single-breath inhaled inductions of anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82:528-32.
60. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, et al: Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994 Oct;81(4):995-1004.

61. Kitahata H, Kawahito S, Nozaki J, et al: Effects of sevoflurane on regional myocardial blood flow distribution: quantification with myocardial contrast echocardiography. *Anesthesiology* 1999 May;90(5):1436-45.
62. Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K. Et al: The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg.* 1996 Apr;82(4):821-6.
63. Smith I, Ding Y, White PF: Comparison of induction, maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-N<sub>2</sub>O and propofol-sevoflurane-N<sub>2</sub>O with propofol-isoflurane-N<sub>2</sub>O. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 253-59.
64. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, et al: Sevoflurane for outpatient anesthesia: A comparison with propofol. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81:823-28.
65. Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki S, et al: Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. *Br J Anaesth* 1999; 82:561-5
66. Sleight JW, Donovan J.: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999 May;82(5):666-71.
67. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.
68. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, et al: Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53: 4-12.
69. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC: Clinical impact of hypnotic titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000; 12: 433-43.
70. Heck M, Kumle B, Boldt J. Electroencephalogram bispectral index predicts hemodynamic and arousal reactions during induction of anesthesia in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000 Dec;14(6):693-7
71. Djaiani GN, Hall J, Pugh S, Peaston RT. Vital capacity inhalation induction with sevoflurane: an alternative to standard intravenous induction for patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Apr;15(2):169-74.
72. Thwaites A, Edmonds S, Smith I. Inhalation induction with sevoflurane: a double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth.* 1997 Apr;78(4):356-61.
73. Hwan S. Joo, MD, Gary C. Salasidis, MD, Mark T. Kataoka, MD. Comparison of bolus remifentanyl versus bolus fentanyl for induction of anesthesia and tracheal intubation in

- patients with cardiac disease. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol 18, No 3 (June), 2004:pp 263-268.
74. Ti LK, Chow MYH, Lee TL. Comparison of sevoflurane with propofol for laryngeal mask airway insertion in adults. *Anesth Analg* 1999; 88. 908-12.
75. Shigeki Yamaguchi MD PhD, Tomohito Ikeda MD, Koji Wake MD. A sevoflurane induction of anesthesia with gradual reduction of concentration is well tolerated in elderly patients. *Can J Anesth* 2003/ 50: 1/ pp 26-31.