

Kraniyotomide Analjezi Nosisepsiyon İndeks Kılavuzluğunda Anestezi Yönetimi

Analgesia Nociception Index-Guided Anesthesia Management in Craniotomy

Gözde İNAN^a, Zerrin ÖZKÖSE ŞATIRLAR^a

^aGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Analjezi nosisepsiyon indeksi (ANİ), cerrahi stimulusla oluşan kalp ritminde sempto-vagal denge değişkenliğinden türetilir ve genel anestezi sırasında analjezi/nosisepsiyon dengesini yansıtır. Kraniyotomi geçiren hastalarda, intraoperatif opioidlerin titrasyonu ve noxius uyaranlara yanıtın değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu retrospektif çalışma ile hedef kontrollü total intravenöz anestezi altında skalp blok ile elektif kraniyotomi geçiren hastalarda intraoperatif dönemde ANİ monitörizasyonunun etkinliğini değerlendirmek ve hemodinamik parametreler ve bispektral indeks (BİS) ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Etik kurul onamının alınmasını takiben, anestezi kayıtları taranarak Ocak 2019 ve Mayıs 2019 elektif supratentoryal kraniyotomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar veri taraması sonucunda, ANİ ile monitörize edilenler (grup ANİ) ve standart anestezi takibi uygulananlar (grup kontrol) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hemodinamik veriler, BİS, ANİ ile takip edilen hastalarda ANİ değerleri, anestezi ve cerrahi süreleri, ekstübasyon zamanı ve tüketilen remifentanil tarandı. **Bulgular:** Demografik veriler, intraoperatif veriler, anestezi ve cerrahi süreleri, ortalama BİS değerleri, ekstübasyon zamanı her 2 grup için benzerdi. İntraoperatif dönemde remifentanil tüketiminde 2 grup arasında fark yoktu (grup kontrol=1,875±422 µg, grup ANİ=1,786±238 µg, p=0,32). Kalp hızı ve ortalama arter basıncı ile ANİ arasında anlamlı ters korelasyon bulundu (p<0,0001). BİS ile ANİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (p=0,758). **Sonuç:** Skalp blok ile elektif kraniyotomi geçiren hastalarda intraoperatif ANİ monitörizasyonu rehberliğinde remifentanil uygulanması objektif intraoperatif analjezi yönetimi sunmuştur.

ABSTRACT Objective: The analgesia nociception index (ANI) is derived from the sympatho-vagal balance variability in heart rhythm induced by surgical stimulus and reflects the analgesia/nociception balance during general anesthesia. Intraoperative titration of opioids and evaluation of the response to noxious stimuli in patients undergoing craniotomy gain importance. In this retrospective study, it was aimed to evaluate the effectiveness of ANI in patients who underwent elective craniotomy with scalp block under target-controlled total intravenous anesthesia and to investigate its relationship with hemodynamic parameters and bispectral index (BIS). **Material and Methods:** Following approval of the ethics committee, anesthesia records of patients who underwent elective supratentorial craniotomy from January 2019-May 2019 were retrospectively reviewed. As a result of data scanning, the patients were divided into two groups as those monitored with ANI (group ANI) and those undergoing standard anesthesia follow-up (group control). Hemodynamic data, BIS, ANI (group ANI), duration of anesthesia and surgery, extubation time and consumed remifentanil were scanned. **Results:** Demographic data, intraoperative data, duration of anesthesia and surgery, mean BIS values, extubation time were similar for both groups. There was no difference between the two groups in the consumption of remifentanil (group control=1.875±422 µg, group ANI=1.786±238 µg, p=0.32). A significant inverse correlation was found between heart rate and mean arterial pressure and ANI (p<0.0001). There was no statistically significant correlation between the BIS and ANI (p=0.758). **Conclusion:** In patients who underwent elective craniotomy with scalp block, administration of remifentanil under the guidance of intraoperative ANI monitoring provided objective intraoperative analgesia management.

Anahtar Kelimeler: Anestezi; analjezi; nosisepsiyon; kraniyotomi

Keywords: Anesthesia; analgesia; nociception; craniotomy

Anestezi altındaki hastada, ağrının doğru değerlendirilmesi, anesteziistin analjezik ilaç seviyesini ayarlaması açısından oldukça önemlidir. Bir yandan beklenmedik hareketleri, sempatik reaksiyonlar sonucu oluşabilecek kardiyovasküler komplikasyonları

ve ağrı hafızasının gelişimini önlemek için yeterli analjezik seviyeleri kritik öneme sahipken, öte yandan opioid kaynaklı hiperaljeziden, ilaç yan etkilerinden kaçınmak ve daha kısa perioperatif süreleri elde etmek için minimum dozajla sınırlama arzu edi-

Correspondence: Gözde İNAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: inangozde@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation

Received: 03 Dec 2020

Received in revised form: 30 Jan 2021

Accepted: 15 Feb 2021

Available online: 24 Feb 2021

2146-894X / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ilir.^{1,2} Ancak intraoperatif ağrının objektif olarak izlenmesi zordur. Sıklıkla, analjeziklerin uygulanmasında klinik deneyim ile kalp hızı (KH) ve kan basıncında (KB) artış, hareket ve terleme gibi somatik veya otonomik yanıtlar yönlendiricidir.³ Ancak bu parametreler, kanama ve ventilatör ilişkili diğer birçok uyarana yanıt olarak da değişebilir. Analjezi-nosisepsiyonun daha güvenilir bir şekilde ölçülmesi, cilt vazomotor refleksleri, nabız pletismografik sinyali, pupillometre ve KH değişkenliği analiz edilerek denenmiştir.⁴ Ancak hiçbirisi rutin kullanım için klinik olarak kabul edilebilir bir doğruluk seviyesine ulaşmamıştır.⁵

Günümüzde, ağrı derecesi hakkında objektif bilgi sağladığı düşünülen invaziv olmayan bir yöntem olarak Analjezi nosisepsiyon indeksi (ANİ) monitörü kullanıma girmiştir.⁶ ANİ, genel anestezi sırasında analjezi/nosisepsiyon dengesini yansıtmak için 0 (maksimal nosisepsiyon) ile 100 (maksimal analjezi) arasında değişen KH değişkenliğinden türetilir ve cerrahi stimulusla oluşan kalp ritminde sempto-vagal denge değişikliklerini tespit eder.⁷ Daha yüksek ANİ değerlerinin daha yüksek parasempatik aktiviteyi ve muhtemelen daha az ağrı/nosisepsiyonu temsil ettiği düşünülmektedir.

Kraniyotomi sonrasında orta-ciddi ağrı prevalansı %69-87 olduğu düşünülürse, peroperatif ağrının değerlendirilmesi ve uygun tedavisinin önemi ortaya çıkacaktır.^{8,9} Ancak intraoperatif ağrının izlenmesi genellikle yetersiz kalmaktadır çünkü kraniyotomi ağrısını objektif olarak ölçen monitör yoktur.^{10,11} Postoperatif hastanın nörolojik değerlendirmesiyle etkileşimi önlemek için analjeziklerin, özellikle opioidlerin titrasyonunun titizlikle gerekli olduğu nörocerrahi hastalarında bu durum daha da önem kazanmaktadır.

Nörocerrahi hastalarında, ANİ monitörünün yararını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Çalışmanın amacı, hedef kontrollü (HK) total intravenöz anestezi altında skalp blok ile elektif kraniyotomi geçiren hastalarda intraoperatif dönemde ANİ monitörizasyonunun etkinliğini değerlendirmektir. Bu retrospektif klinik çalışma, intraoperatif ANİ kılavuzluğunda remifentanil uygulamasının ANİ monitörü kullanılan ve kullanılmayan hastalarda intraoperatif remifenta-

nil tüketimi üzerine etkisini, ANİ monitörü uygulanan hastalarda hemodinamik parametreler ve bispektral indeks (BİS) monitörünün anestezi derinliği ölçümleri ile ilişkisini araştırmak için tasarlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Etik Komisyon onayını (sayı: 91610558-604.01.02, tarih: 28.5.2019) takiben Ocak 2019 ve Mayıs 2019 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında beyin cerrahisi ameliyathanesinde elektif supratentoryal kraniyotomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya, Amerikan Anestezistler Birliği I-III, >18 yaş hastalar dâhil edildi. Majör komorbid hastalığı olan, beta-adrenerjik bloker, alfa 2-adrenerjik agonist, antimuskaridik, antiaritmik veya klonidin kullanan, kalp pili olan, atriyal fibrilasyon, kronik ağrı şikâyeti ve serebrovasküler hastalıkları olan, uyanık kraniyotomi ve trigeminal nevrâlji için dekompresyon cerrahisi geçiren, kafa içi basınç artışı ve/veya radyolojik olarak şifti olduğu gösterilen hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Hastaların anestezi kayıtları anestezi uygulamasına katılmayan araştırmacılar tarafından değerlendirildi. Hastalar veri taraması sonucunda ANİ ile monitörize edilmiş (grup ANİ) ve standart anestezi takibi uygulanmış (grup kontrol) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi.

Tüm hastalara intraoperatif monitörizasyon olarak, elektrokardiyografi (EKG), invaziv KB, nabız oksimetre (SpO₂) ve end-tidal karbondioksit (EtCO₂) monitörizasyonu uygulanmış (Infinity Delta XL, Draeger Medical, Lübeck, Almanya). BİS (Infinity Delta XL, Draeger Medical, Lübeck, Almanya) monitörizasyonu ile anestezi derinliği de sürekli izlenmiş. Analjezi-nosisepsiyon takibi yapılan hastalarda, bağımsız bir ANİ monitörü (MetroDoloris, Lille, Fransa) kullanılmış. ANİ elektrotları V1 ve V5 EKG konumundaymış ve ANİ sürekli olarak görüntülenmiş. Tüm hastaların anestezi indüksiyonundan önce bazal vital değerleri [KH, ortalama arter basıncı (OAB), SpO₂, BİS ve ANİ] kaydedilmiş. Anestezi,

tüm hastalarda HK propofol (propofol etki alanı konsantrasyonu $C_{e_{prop}}=4 \mu\text{g/mL}$) ve remifentanil (remifentanil etki alanı konsantrasyonu $C_{e_{remi}}=3 \text{ ng/mL}$) infüzyonu ile indüklenmiş. Rokuronyum $0,6 \text{ mg/kg}$ kullanılarak kas gevşemesi sağlanmış ve trakeal entübasyondan sonra mekanik ventilasyona devam edilmiştir.

Tüm hastalara entübasyonu takiben, deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından $20 \text{ mL } \%0,25$ konsantrasyonda bupivakain ile skalp blok uygulanmıştır. Skalp bloğunda Pinosky ve ark. tarafından açıklanan teknik kullanılarak, 2 taraflı olarak bloke edilen sinirler; supra-troklear, supra-orbital, zigomatiko-temporal, aurikulo-temporal, büyük auriküler, küçük oksipital ve büyük oksipitaldır.¹²

İdame, anestezi derinliği BİS 40 ila 60 arasında olacak şekilde Schneider farmakokinetik modelinde etki alanı konsantrasyonu kullanılarak HK propofol infüzyonu ile sürdürülmüştür.

Remifentanil tüm hastalarda Minto farmakokinetik modelinde etki alanı konsantrasyonu kullanılarak uygulanmıştır. Analjezi düzeyi, ANİ ile monitörize edilen hastalarda ANİ ölçümlerine, monitörizasyon uygulanmayan kontrol grubunda hemodinamik parametrelere göre geleneksel olarak standart anestezi uygulaması ile yönetilmiştir. Standart anestezi pratiğinde ise KB'deki değişiklikler esas alınarak remifentanil dozu $C_{e_{remi}} 0,5 \text{ ng/mL}$ 'lik oranlarla artırılıp azaltılmıştır.

ANİ grubunda remifentanil dozu, kaydedilen ölçümlere göre düzenlenmiştir. ANİ değeri için 50 sınır değer olarak kabul edilmiştir. Ortalama ANİ değeri <50 yetersiz analjezi olarak kabul edilerek $C_{e_{remi}} 0,5 \text{ ng/mL}$ artırılmış, ANİ >70 ise hastanın analjezi ihtiyacının azalması olarak kabul edilerek remifentanil dozu aynı oranda azaltılmıştır. Tüm hastalara yara kapanmaya başlamadan önce intravenöz infüzyon olarak 1 g parasetamol uygulanmıştır.

Hastaların anestezi fişlerinden peroperatif hemodinamik verileri, BİS, ANİ ile takip edilen hastalarda ANİ değerleri, anestezi ve cerrahi süreleri, ekstübasyon zamanı (anestezik ajanların kapatılmasından hastanın ekstübe edilmesine kadar geçen süre), tüketilen remifentanil tarandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde, SPSS 20 sürümü kullanıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD veya ortalama (en az-en çok) veya mutlak sayılar olarak ifade edildi. Gruplar; demografik verileri arasındaki farklılıklar, normal dağılıma sahip sayısal değişkenler için bağımsız örneklemeler t-testi kullanılarak analiz edildi ve normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile değerlendirildi. ANİ ile kalp atım hızı veya ortalama KB veya BİS anestezi derinliği ölçümü arasındaki ilişkiyi belirlemek için lineer regresyon değerlendirmesi yapıldı. Farklı ölçüm noktalarında ANİ, kalp atım hızı ve ortalama KB dâhil olmak üzere çalışma süresince tüm fizyolojik değişkenler bir tekrarlanan ölçümler-varyans analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ olasılık değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 97 hastanın verileri değerlendirildi. Elli üç hasta çalışma dışı bırakıldı (27'si kullandığı ilaçlar, 16'sı trigeminal nevralkji cerrahisi, 7'si acil cerrahi, 3'ü aritmi nedeniyle). Çalışmaya 23 hasta ANİ grup, 21 hasta kontrol grup olacak şekilde toplamda 44 hastanın verileri dâhil edildi. Hastaların demografik verileri **Tablo 1**'de sunulmuştur. Demografik veriler her 2 grup için benzerdi.

Hastalara ait intraoperatif veriler, anestezi ve cerrahi süreleri, ortalama BİS değerleri de gruplar arasında farklı değildi ($p>0,05$) (**Tablo 2**). İntraoperatif dönemde remifentanil tüketimi de 2 grup arasında benzerdi ($p>0,05$) (**Tablo 2**). Ekstübasyon zamanı ANİ grubu için $12,0 \text{ dk}$ iken kontrol grubunda

TABLO 1: Hastaların demografik verileri.

	Kontrol Grup (n=21)	ANİ Grup (n=23)
ASA (I/II/III)	4/14/3	3/15/3
Cinsiyet (K/E)	8/13	11/12
Yaş	47 (21-60)	51 (20-75)
VA (kg)	81 \pm 16	84 \pm 25
BKİ (VA/boy ²)	27 \pm 4	29 \pm 3

Ortalama \pm SD veya ortalama (en az-en çok) veya mutlak sayılar.

ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeksi; ASA: Amerikan Anestezistler Birliği; BKİ: Beden kitle indeksi; VA: Vücut ağırlığı.

TABLO 2: İntraoperatif veriler.			
	Kontrol Grup (n=21)	ANİ Grup (n=23)	p değeri
Anestezi süresi (dk)	210,6±63,6	218,1±78	0,32
Cerrahi süresi (dk)	173,77±23,24	177,82±20,77	0,546
BİS ortalama	47±15	43±15	0,463
Ekstübasyon zamanı (dk)	12,0 (9,5-14,5)	10,5 (9,8-15)	0,672
Tüketilen remifentanil (µg)	1,875±422	1,786±238	0,32

Ortalama±SD veya ortalama (en az-en çok)

ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeksi; BIS: Bispektral indeks.

10,5 dk idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,672$).

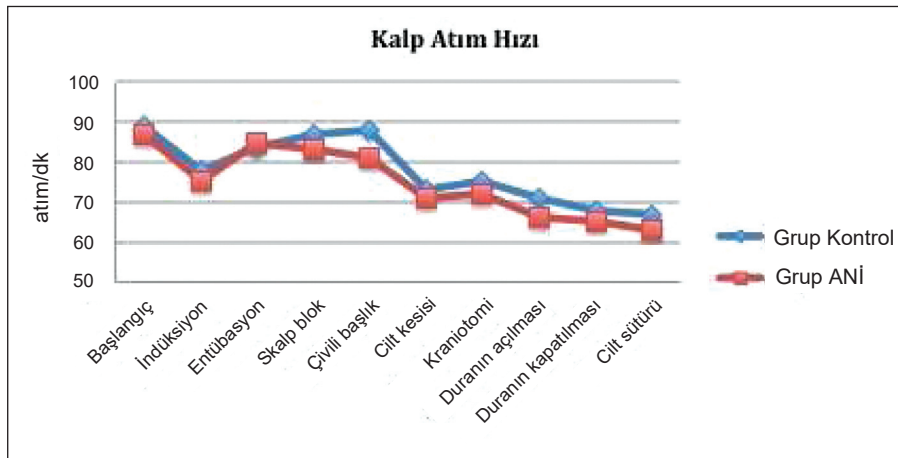
Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3, kraniotominin farklı dönemlerinde hastaların KH, OAB, BİS değerlerini göstermektedir. Gruplar arasında herhangi bir zaman noktasında KH, OAB, BİS değerlerinde önemli bir fark yoktu ($p>0,05$). Ameliyat sırasında cerrahinin farklı dönemlerinde ANİ ile hemodinamik değişkenler arasındaki korelasyon Şekil 4'te gösterilmektedir. KH ($p<0,0001$) ve OAB ($p<0,0001$) ile ANİ arasında anlamlı ters korelasyon bulundu (Şekil 4). KH'yi ve ortalama KB'yi artıran herhangi bir noksius uyararı ANİ'yi düşürdü. BİS ile ANİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,758$).

TARTIŞMA

Bu retrospektif kohort çalışmada; ANİ, HK propofol-remifentanil anestezisi altında skalp bloklu elektif

supratentoryal kraniotomi geçiren nöroşirürji hastalarında, noksius uyarılarının efektif bir şekilde tespit edilmesini sağlamıştır. Noksius uyarılara hemodinamik yanıtın azaldığı skalp blok uygulaması sonrasında bile ağrı monitörü olarak ANİ etkin bulunmuştur. ANİ'deki değişiklikler, hemodinamik değişikliklere paralel bulunmuştur. ANİ ile BİS ölçümleri arasında ilişkili bulunmamıştır. İntraoperatif opioid tüketimi ise gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

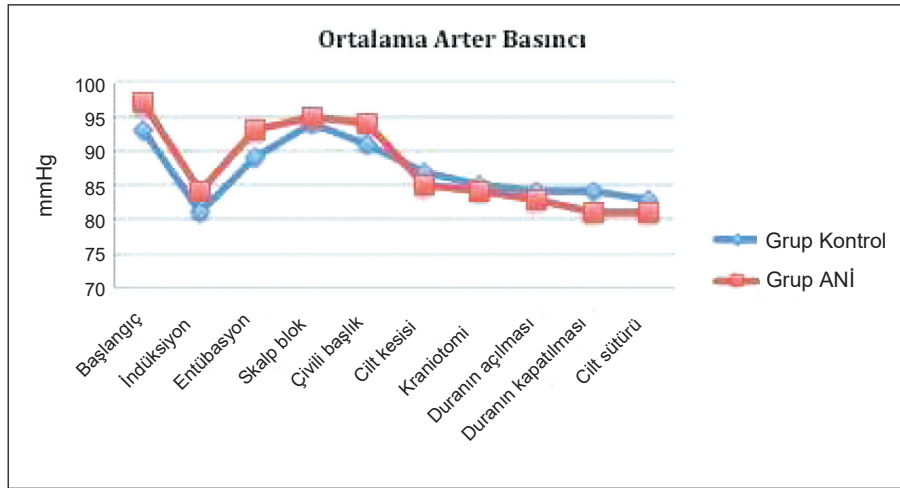
Ağrı, doğası gereği öznel, kendiliğinden var olmaz ve dolayısıyla anestezi altında ölçülemez. Monitörize edilebilecek şey ise nosisepsiyon veya nosisepsiyona pato-fizyolojik yanıtıdır.² Nosisepsiyon, ağrının aksine subjektif bir duygu değildir, nosiseptif uyarıların fizyolojik kodlaması veya işlenmiş hâlidir.¹³ Antinosisepsiyon genellikle, solunum depresyonu, immünosupresyon ve hiperaljezi gibi yan etkilerle opioid analjezikler kullanılarak elde edilir.² Opioidlerin hem aşırı dozda hem de düşük dozda verilmesi negatif sonuçlara yol açabileceğinden, optimal dozlaşma çok önem kazanır ki bu da nosisepsiyon ve analjezi seviyesi arasındaki dengenin sürekli monitörizasyonunu gerektirir.¹⁴ Bununla birlikte, nosisepsiyonun monitörizasyonu, intraoperatif hemodinaminin kontrol edilmesinin ötesinde stres yanıtı ve akut postoperatif ağrı insidansının azalmasını sağlayabilir. Ancak genel anestezi altında yetersiz analjezinin tespiti zor olabilir.¹⁵



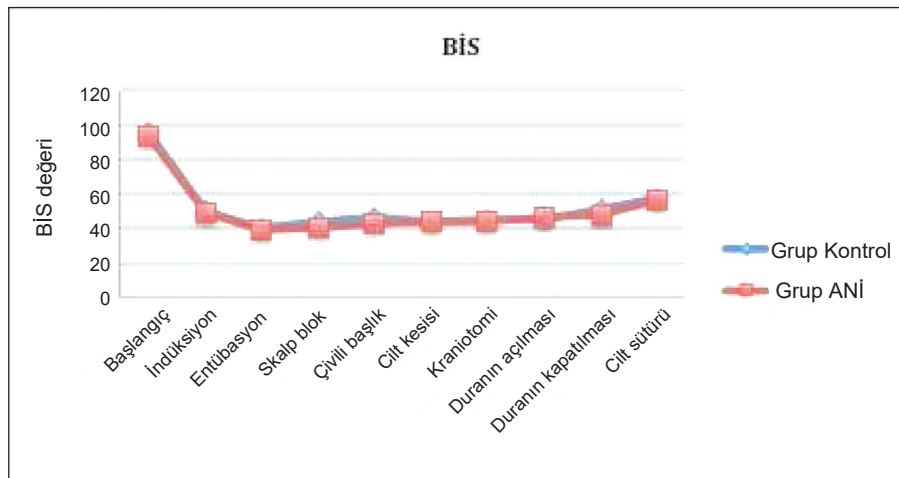
ŞEKİL 1: Cerrahinin farklı dönemlerinde kalp hızı.

Gruplar arasında herhangi bir zaman noktasında istatistiksel fark yok ($p>0,05$).

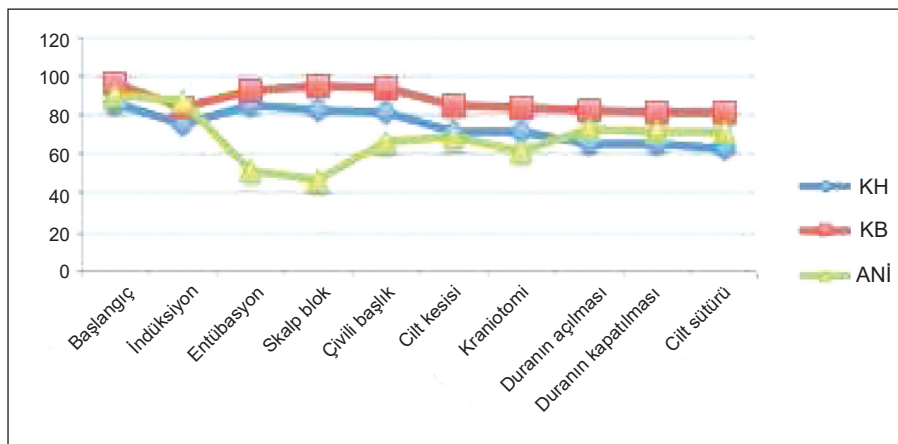
ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeksi.



ŞEKİL 2: Cerrahinin farklı dönemlerinde ortalama arter basıncı. Gruplar arasında herhangi bir zaman noktasında istatistiksel fark yok ($p>0,05$). ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeksi.



ŞEKİL 3: Cerrahinin farklı dönemlerinde BIS. Gruplar arasında herhangi bir zaman noktasında istatistiksel fark yok ($p>0,05$). BIS: Bispektral indeks; ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeksi.



ŞEKİL 4: Cerrahinin farklı dönemlerinde KH, ortalama kan basıncı ve ANİ arasındaki ilişki. Cerrahinin farklı aşamalarında KH, ortalama arter basıncı (OAB) ve ANİ arasındaki ters ilişki. Doğrusal regresyon analizi: ANİ-KH için $p<0,0001$. Doğrusal regresyon analizi: ANİ-OAB için $p<0,0001$. KH: Kalp hızı; KB: Kan basıncı; ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeksi.

Nosisepsiyonun yeterli şekilde supresyonu, bilinçsizlik ve hareketsizliğin sağlanması ile birlikte anestezinin 3 ana bileşenini oluşturmaktadır. Analjezikler, en yaygın olarak kullanılan opioidler, genellikle nosisepsiyonun klinik etkilerine göre titre edilir. Son yıllarda, anestezi sırasında analjezi/nosisepsiyonu değerlendirmek ve tek başına klinik değerlendirmeden daha iyi ölçümler sağlamak için yeni monitörizasyon teknikleri kullanılabilir hâle gelmiştir. Bu izlem teknikleri de öncelikle fizyolojik standart ölçülerdeki otonomik yanıtlardan türetilmektedir.^{3,16} Bununla birlikte, bireysel olarak uyarlanmış analjezi yönetimi, bireysel bir nosiseptif/antinosiseptif dengesinin korunması ve cerrahi stimülasyona istenmeyen tepkilerden kaçınılması hedeflenmektedir.¹⁷

Son zamanlarda, KH değişkenliğinin solunum ile ilişkisine dayanan ANİ monitörü klinik uygulamaya girmiştir.^{10,13} ANİ, V1 ve V5 göğüs derivasyonlarındaki ANİ elektrodundan elde edilen, EKG verilerinden türetilen KH değişkenliğine dayanan yeni bir monitördür. EKG verileri, sadece yüksek frekanslı (0,15-0,5 Hz) KH değişkenliği aralığını spesifik olarak analiz etmeyi sağlayan dalgacık dönüşümü bazlı bir filtreleme işleminden sonra analiz edilir.³ Solunum paterninin KH değişkenliği üzerindeki etkisi, eğri altındaki alan modeli kullanılarak hesaplanır, sürekli olarak analiz edilir ve ağırlıklı olarak parasempatik tonusu ölçmeye eğilimlidir.¹⁷ Çünkü yüksek parasempatik tonusun olduğu dönemlerde, solunumun etkisi KH değişkenliğinin üzerinde daha fazladır. Bununla birlikte, otonomik dengenin sempatik aktivasyona doğru kayması ile bu etki azalır. Yöntem, zaman içinde R-R aralığı serisini oluşturmak için bir EKG sinyalinin her bir R tepe noktasının tespit edilmesinden oluşur. Sayısal olarak ifade etmek için bir yüzde puanı [0 ila 100 (0=güçlü sempatik ton, 100=güçlü bir parasempatik aktiviteye işaret ediyor)] görüntülenir. Klinik kullanım için, 0'a yakın bir ANİ değeri, strese karşı çok yüksek bir antinosisepsiyon tepkisini gösterirken, 100'e yakın bir ANİ, strese çok düşük bir antinosisepsiyon tepkisini gösterir. Özetle, ANİ yüzdesinde düşme ağrı hissedildiğini gösterir.

İntraoperatif standart anestezi uygulaması ile nosisepsiyon kılavuzluğunda analjezi yönetiminin etkilerinin karşılaştırıldığı derlemelerde, nosisepsi-

yon monitörizasyonu ile analjezi yönetiminin standart klinik uygulamaya göre bir avantaja sahip olduğu görülmektedir. Ancak metaanalizler değerlendirildiğinde bazı nosisepsiyon monitörleri ümit verici sonuçlar gösterse de nosisepsiyon monitörizasyonunun intraoperatif opioid tüketimi üzerindeki etkisine veya anesteziyle ilgili diğer sonuçlara ilişkin mevcut kanıtlar yeterli değildir.^{16,18} Bunun yanında, derlemelere cerrahi ve anestezi teknikleri açısından heterojenliği yüksek, sınırlı sayıda, farklı nosisepsiyon monitörlerinin değerlendirildiği çalışmaların dâhil edildiği göz ardı edilmemelidir.

İntraoperatif ağrının, ANİ ile değerlendirildiği ve analjezik uygulamak için ANİ değerlerinin esas alındığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Jeanne ve ark., laparoskopik abdominal cerrahi geçiren propofol anestezi uygulanmış hastalarda, noksius uyarılara yanıt olarak, KH ve KB'ye kıyasla ANİ'de daha büyük bir değişiklik bildirmişlerdir.¹⁹ Pnömo-peritoneum inflasyonunu takiben ANİ önce 60'a düşmüş sonra 50'ye düşmüş, buna karşın KH veya KB'de önemli bir değişiklik olmamış. Sonuçta yazarlar, ANİ'nin noksius uyarılara KH ve KB gibi standart hemodinamik yanıtlardan daha duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bu bulgular, propofol/remifentanil anestesisi altındaki hastalarda ulnar sinirin tetanik uyarılmasından sonra KH veya KB'nin değil ANİ değerinin önemli ölçüde değiştiğini gösteren Gruenewald ve ark. tarafından da desteklenmiştir.¹⁵ ANİ'nin, farklı remifentanil dozları altında nosiseptif tetanik uyarıları tespit etmede, KH ve ortalama arteriyel basınçtan üstün olduğu da gösterilmiştir.²⁰

Nosisepsiyon monitörizasyonunun, intraoperatif opioid tüketimi üzerindeki etkisi çalışmalarda farklılık göstermektedir.^{16,18} Bu sonucu, çalışmalardaki cerrahi ve anestezi tekniklerindeki heterojeniteye bağlayabiliriz. İntraoperatif opioid tüketimini araştıran çalışmalardan birinde meme cerrahisi geçiren torasik paravertebral blok uygulanmış hastalarda, ANİ kılavuzluğunda remifentanil anestezisinin, hemodinamik parametrelerle düzenlenen standart infüzyona göre intraoperatif opioid tüketimini azalttığı gösterilmiştir.²¹ "ANİ grubunda" remifentanil infüzyon hızı, ANİ 50 ile 70 arasında kalacak şekilde ayarlandığında, toplam remifentanil tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur

(grup ANİ: 629,6±422,4 µg, grup kontrol: 965,2±543,6 µg) (p=0,027). Oysaki ANİ kılavuzluğunda fentanil uygulaması alan hastalarda lomber cerrahiler sırasında standart uygulamaya kıyasla azalmış postoperatif ağrı ancak artmış intraoperatif fentanil tüketimi gözlenmiştir.²²

Theerth ve ark., kraniotomilerde kesi yerine lokal anestezi ile infüzyonu ile skalp bloğun ANİ rehberliğinde intraoperatif fentanil tüketimi ve postoperatif ağrı üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında skalp blok yapılan hastalarda fentanil tüketiminin daha az olduğunu göstermişlerdir.²³ Yazarlar, nörocerrahi geçiren hastalarda ANİ için 50 eşik değerinin noksius uyarılara hemodinamik parametrelerde %20'lik bir değişikliği saptamak için yüksek özgülüğe ve düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir.²³ Çalışmamızda da ANİ için eşik değeri bu ve önceki çalışmalara benzer şekilde 50 seçilmiştir.^{21,23} Çalışmamızın başında opioidlerin intraoperatif ANİ kılavuzluğunda yönlendirilmesinin, daha az intraoperatif opioid kullanımı ile dolayısıyla anestezi den derlenme süresini kısaltabileceği hipotez edilmiş de bu eğilim mevcut verilerle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ANİ monitörü kullanılan ve kullanılmayan standart analjezi yönetimi uygulanan hastalarda intraoperatif remifentanil tüketiminde fark bulunmamıştır (grup ANİ: 1,786±238 µg, grup kontrol: 1,875±422 µg) (p=0,32). Toplam opioid tüketiminde gruplar arasında fark gösterilememiş olsa da tüketimin kraniotomi gibi uzun süreli prosedürler için oldukça düşük olduğu gözlenmektedir. Kraniotomilerde ANİ rehberliğinde intraoperatif opioid tüketimini değerlendiren Theerth ve ark., skalp blok yapılan hastalarda lokal infüzyon uygulanan hastalara göre fentanil tüketiminin daha az olduğunu göstermişler.²³ Çalışmamızda, tüm hastalara skalp bloğu uygulandığı için başta hipotez ettiğimiz gibi ANİ'nin opioid tüketimi üzerine etkisinin gruplarımız arasında farklı bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Hemodinamik veriler bize nosisepsiyon/antinosisepsiyon hakkında bazı fikirler verse de nosisepsiyon/antinosisepsiyonu tam olarak yansıtabileceklerini söylemek mümkün değildir. Hemodinaminin sıvı durumu, hastanın yaşı, anestezi derinliği ve tipi gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.²¹

Nöroanesteziye ise hemodinamik değişikliklerin kafa içi basınç, otoregülasyon ve serebral perfüzyon üzerine etkileri oldukça önemlidir. Kraniyal çivili başlık yerleştirilerek, kafaya pozisyon verilmesi, kraniotomi (kemiğin kaldırılması) ve duranın açılması intrakraniyal cerrahi sırasında KB'de ve KH'de ani artışlara neden olabilen, bilinen akut noksius uyarılardandır. İntrakraniyal kitle varlığı ve değişmiş intrakraniyal elestansı olan hastalarda bu sempatik stimülasyon, artan hasta morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olabilecek kafa içi basınçta artışlara neden olabilir.²⁴ İlk olarak Pinosky ve ark. tarafından skalp bloğun çivili başlık ilişkili hemodinamik yanıtları etkili bir şekilde zayıflatıldığı gösterilmiştir.¹² Günümüzde de intrakraniyal cerrahilerde skalp blok uygulaması sıklıkla tercih edilmekte, skalp bloğun kraniotomiye inflamatuvar yanıtı azalttığı, cilt kesisi, duranın açılması gibi noksius uyarılara hemodinamik yanıtı köreltmesi ve ameliyat sonrası ağrıyı insizyon yerine lokal anestezi uygulanmasından veya rutin analjeziden daha iyi kontrol ettiği düşünülmektedir.²⁵⁻²⁹

KH ve KB'deki değişiklik, değişimleri için başka nedenlerin yokluğunda, nöroşirürji hastalarında noksius uyarıların tespitinde kullanılmaktadır. Ancak hemodinamik verileri kullanarak; nosisepsiyon/antinosisepsiyon takibi, skalp blok uygulanan kraniotomi vakalarında skalp bloğun noksius uyarılara hemodinamik yanıtı azaltması nedeniyle daha karmaşık hâle gelebilir. Bu durumda, ANİ kılavuzluğunda nosisepsiyon/antinosisepsiyon takibi önem kazanabilir.^{10,23} Kommula ve ark., kraniotomi sırasında analjeziyi ANİ ile değerlendirdikleri çalışmalarında, entübasyon veya çivili başlık uygulaması gibi ağırlı bir uyarı olduğunda, hemodinamik parametrelerin arttığını ve ANİ'nin azaldığını, ve dolayısıyla ANİ'nin ağrıyı belirlediğini göstermişler.¹⁰ Benzer bir ilişki bizim çalışmamızda da gösterildi. KH'yi ve ortalama KB'yi artıran herhangi bir noksius uyarının ANİ'yi düşürdüğü gözlemlendi. Ancak önceki çalışmayla karşılaştırıldığında, çalışmamızda noksius uyarılara hemodinamik yanıt skalp blok uygulanmasından sonra daha belirsiz bulundu. ANİ ile KH ve KB arasındaki korelasyon değerleri; KH ve ANİ için r=0,378, p<0,0001 ve KB ve ANİ için r=0,328, p<0,0001 bulundu. İstatistiksel olarak zayıf korelasyon değerleri sempatovagal dengelerine bağlı

olarak farklı bazal KH ve KB'ye sahip farklı hastaların sonucu olarak yorumlandı. Preoperatif kafa içi basınç artışı bulguları olan veya radyografik olarak şifti olan hastalar çalışmaya dâhil edilmezken, peroperatif hastalarımızda kitle etkisiyle bradikardi ve/veya KB'de artış gibi ANİ değerlerini etkileyebilecek kafa içi basınç artışı bulguları görülmedi. Ayrıca literatüre benzer şekilde dura açılmasını takiben ANİ değerinde artış gözlemlendi (ANİ değeri kraniotomi sırasında 62 ± 23 'ten dura açıldıktan sonra 73 ± 26 'ya yükseldi). Bu artışın sebebi ağrıya duyarız beyinde ameliyat yapılması olarak yorumlandı. BİS ise ANİ ile herhangi bir korelasyon göstermemiştir.

Bazı çalışmalarda ayrıca ANİ'nin hemodinamik reaktiviteyi tahmin edip etmeyeceği araştırılmıştır.^{19,30,31} Boselli ve ark., 1 dk içinde ANİ'nin ≥ 19 oranında azalmasının, sonraki 5 dk içinde KH ve/veya sistolik KB'de $> 20\%$ 'lik bir artışı tahmin etme olasılığının (eğri altındaki alan=0,90) yüksek olduğunu göstermiş ve ANİ'nin, hemodinamik reaktivite tahmini için iyi performans sergilediği sonucuna varmışlardır.³⁰ Çalışmamızda ise intraoperatif hemodinamik reaktivite süresini ölçmeyi hedefledik.

Bununla birlikte, çalışmalarda ANİ seviyelerinin postoperatif Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) ağrı skorları ile ilişkilendirilmesi karışık sonuçlar ortaya koymaktadır.³²⁻³⁴ Ledowski ve ark., sevofluran anestezisinden hemen sonraki postoperatif dönemde ANİ'nin düşük (NRS 0) ve yüksek ağrı durumlarını (NRS 6-10) ayırt etmede zayıf duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir.³² Oysaki Boselli ve ark. 2 çalışmada, ANİ'deki değişiklikler postoperatif ağrı yoğunluğundaki değişikliklerle ilgili bulunmuş ve yazarlar ANİ'nin, postoperatif analjezinin objektif olarak değerlendirilmesinde klinik kullanıma sahip olabileceği sonucuna varmışlardır.^{33,34} Yine sevofluran anestezisi altında lomber diskektomi ve laminektomi uygulanan hastalarda intraoperatif ANİ kılavuzluğunda fentanil uygulamasının (ANİ ≥ 50 olacak şekilde) standart anestezisi pratiği ile karşılaştırıldığı çalışmada, ANİ kılavuzluğu ile opioid yönetiminin hemen postoperatif dönemde (0-90 dk) NRS skorlarını ortalama 1,3 birim [%95 güven aralığı:-0,4 ila 2,4; $p=0,01$] düşürdüğü gözlenmiştir.²²

ANİ kullanımının temel sınırlaması, atriyal fibrilasyon gibi aritmiler sırasında kullanılmaması, implante edilmiş kalp pili olan hastalarda veya $\alpha 2$ -adrenerjik agonistler, $\beta 1$ -adrenerjik antagonistler ve antimuskarinikler dâhil otonomik tonusu etkileyen ilaçlar kullananlarda da güvenilmez olmasıdır. Çalışmamızda da aritmisi olan, bu ilaçları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. ANİ kılavuzluğunda remifentanil yönetimi ile standart uygulamalarımızı karşılaştırdığımız çalışmamızda postoperatif ağrının değerlendirilmemesi ve postoperatif analjezi tüketiminin hesaplanmaması limitasyon olarak sayılabilir. Ancak kas gevşetici geri döndürücüsü olarak antimuskarinik ajan kullandığımız için bu ajanların ANİ değerlerini etkileyebileceği nedeniyle çalışma takibini cilt sütürü aşamasını takiben sonlandırdık ve postoperatif ağrı değerlendirmedik.

SONUÇ

Bu retrospektif çalışma ile intraoperatif ANİ monitörizasyonu rehberliğinde remifentanil uygulanmasının objektif intraoperatif analjezi yönetimi sunduğu sonucuna varılmıştır. Skalp blok uygulanması sonucu, noksius uyaranlara hemodinamik yanıtın belirsizleştiği kraniotomi geçiren nörocerrahi hastalarında ANİ ağrı monitörü olarak yararlı bulunmuştur. Bu bulgular, kraniotomi uygulanan belirli bir grup hasta için geçerlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):445-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gruenewald M, Iliès C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(2):235-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):161-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Daccache G, Jeanne M, Fletcher D. The analgesia nociception index: tailoring opioid administration. *Anesth Analg*. 2017;125(1):15-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(1):74-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gómez-Ríos MÁ, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM. Assessing nociception: steps towards intraoperative "full monitoring". *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(10):1123-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mordhorst C, Latz B, Kerz T, Wisser G, Schmidt A, Schneider A, et al. Prospective assessment of postoperative pain after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(3):202-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dilmen OK, Akcil EF, Tunali Y, Karabulut ES, Bahar M, Altindas F, et al. Postoperative analgesia for supratentorial craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;146:90-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kommula LK, Bansal S, Umamaheswara Rao GS. Analgesia nociception index monitoring during supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(1):57-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Roberts GC. Post-craniotomy analgesia: current practices in British neurosurgical centres—a survey of post-craniotomy analgesic practices. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(5):328-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pinosky ML, Fishman RL, Reeves ST, Harvey SC, Patel S, Palesch Y, et al. The effect of bupivacaine skull block on the hemodynamic response to craniotomy. *Anesth Analg*. 1996;83(6):1256-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e312-e321. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(5):297-305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gruenewald M, Iliès C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013;110(6):1024-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(2):200-13. [[PubMed](#)]
- De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, et al. Physiological signal processing for individualized anti-nociception management during general anesthesia: a review. *Yearb Med Inform*. 2015;10(1):95-101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(5):522-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(4):289-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Tokar K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(3):481-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleight JW. Intraoperative "analgesia nociception index"-guided fentanyl administration during sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2017;125(1):81-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Theerth KA, Sriganesh K, Reddy KM, Chakrabarti D, Umamaheswara Rao GS. Analgesia Nociception Index-guided intraoperative fentanyl consumption and postoperative analgesia in patients receiving scalp block versus incision-site infiltration for craniotomy. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(12):1361-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gazoni FM, Pouratian N, Nemergut EC. Effect of ropivacaine skull block on perioperative outcomes in patients with supratentorial brain tumors and comparison with remifentanyl: a pilot study. *J Neurosurg*. 2008;109(1):44-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kara YM, Turhan ÇS, Ökten F. Scalp bloğun yeniden gözden geçirilmesi. [Scalp block technique revisited]. *Journal of Anesthesia-JARSS*. 2014;22 (2):67-73. [[Link](#)]
- Yang X, Ma J, Li K, Chen L, Dong R, Lu Y, et al. A comparison of effects of scalp nerve block and local anesthetic infiltration on inflammatory response, hemodynamic response, and postoperative pain in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysms: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Can BO, Bilgin H. Effects of scalp block with bupivacaine versus levobupivacaine on haemodynamic response to head pinning and comparative efficacies in postoperative analgesia: A randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2017;45(2):439-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Geze S, Yılmaz AA, Tuzuner F. The effect of scalp block and local infiltration on the haemodynamic and stress response to skull-pin placement for craniotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(4):298-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Krauss P, Marahori NA, Oertel MF, Barth F, Stieglitz LH. Better hemodynamics and less antihypertensive medication: comparison of scalp block and local infiltration anesthesia for skull-pin placement in awake deep brain stimulation surgery. *World Neurosurg*. 2018;120:e991-e999. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Alaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(3):288-97. [[PubMed](#)]
- Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(4):229-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):627-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013;111(3):453-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):715-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]