

Genel Anesteziye Analjezi Düzeyinin Monitörizasyonu: Geleneksel Derleme

Monitoring of Analgesia Level During General Anesthesia: Traditional Review

¹ Ayşe Hande ARPACI^a, ² Berrin IŞIK^b

^aDepartment of Oral and Maxillofacial Surgery, Ankara University Faculty of Dentistry, Ankara, Türkiye

^bDepartment of Anesthesiology and Reanimation, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

ÖZET Genel anestezi uygulamaları ile hastalarda hipnoz, analjezi ve değişen derecelerde kas gevşemesinin sağlanması hedeflenmektedir. Böylece tanı ve tedavi amaçlı girişimlerde ağrı kontrol altına alınmakta, planlanan işlem başarıyla gerçekleştirilebilmekte ve hasta konforu sağlanmaktadır. Güncel monitörizasyon yöntemleri ile hipnoz durumu ve kas gevşeticilerin etkinliği sırasıyla elektroensefalogram ve sinir kas kavşağının uyarana yanıtı üzerinden oldukça güvenli monitörizasyon yöntemleri ile takip edilebilmektedir. Anesteziklerle sağlanan bilinç kaybı ve kas gevşeticilerle sağlanan paralizi altındaki bir hastada ağrının takibi ise çeşitli güçlükleri de beraberinde getirmektedir. Genel anestezi altındaki hastaların ağrı takibinde konvansiyonel olarak kalp atım hızı, kalp ritmi, kan basıncı, cildin görünüşü, cilt rengi, pupil çapı, göz yaşarması, terleme gibi otonomik değişiklikler izlense de hiçbiri tek başına yeterli olmamaktadır. Ayrıca otonomik değişkenler ağrı dışında endojen ve ekzojen pek çok faktörden de etkilenmektedir. Anestezi altında analjezinin değerlendirilmesinde tüm hasta gruplarında güvenle kullanılacak, etkinliği konusunda üzerinde uzlaşmış ağrı takip metodu henüz yoktur. Ancak otonomik değişkenler üzerinden ağrının değerlendirilmeye çalışıldığı monitörizasyon metodları bulunmaktadır. Bu nedenle genel anestezi altında ağrının objektif ve güvenilir yöntemlerle değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmakta, bu konuda araştırma geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Günümüzde tek ya da birden çok parametre ile nosisepsiyonu değerlendiren monitörler kullanılmaktadır. Bu monitörlerin genel anestezi altındaki hastaların ağrı takibinde etkinliklerini ortaya koymada çeşitli avantaj ve kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu derlemede, anestezinin deneyimi dışında objektif olarak intraoperatif analjezi düzeyini saptamada kullanılan mevcut izlem metodları ve bu metodların değerlendirdiği parametrelerin özellikleri sunulacak, konunun güncel literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

ABSTRACT General anesthesia is aimed to provide hypnosis, analgesia and varying degrees of muscle relaxation in patients. Thus, pain is controlled in diagnostic and therapeutic interventions, the planned procedure can be performed successfully and patient comfort is provided. With current monitoring methods, the state of hypnosis and the effectiveness of muscle relaxants can be followed by quite reliable monitoring methods over electroencephalogram and neuromuscular junction response to stimulus, respectively. The loss of consciousness provided by anesthetics and the follow-up of pain in a patient under paralysis with muscle relaxants bring along various challenges. Although autonomic changes such as heart rate, heart rhythm, blood pressure, skin appearance, skin color, pupil diameter, tearing, sweating are conventionally followed in the pain follow-up of patients underwent general anesthesia, none of them alone is sufficient. In addition to pain, autonomic variables are also affected by many endogenous and exogenous factors. There is no pain follow-up method that can be used safely in all patient groups in the evaluation of analgesia whose patients are underwent general anesthesia, and effectiveness of it agreed upon. However, there are monitoring methods that aim to evaluate pain over autonomic variables. For this reason, evaluation of pain, under general anesthesia, is needed with objective and reliable methods, and research and development studies continue on this subject. Today, monitors that evaluate nociception with one or more parameters are used. These monitors have several advantages and limitations in demonstrating their effectiveness in pain monitoring of patients under general anesthesia. In this review, it is aimed to discuss the subject in the light of current literature by presenting the current monitoring methods used to determine the level of intraoperative analgesia objectively, apart from the anesthetist's experience, and the characteristics of the parameters evaluated by these methods.

Anahtar Kelimeler: Analjezi; nosisepsiyon; monitörizasyon; genel anestezi

Keywords: Analgesia; nociception; monitoring; general anesthesia

Correspondence: Ayşe Hande ARPACI

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ankara University Faculty of Dentistry, Ankara, Türkiye

E-mail: handarpaci@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation.

Received: 28 Dec 2022

Accepted: 03 Apr 2023

Available online: 04 Apr 2023

2146-894X / Copyright © 2023 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/>).

Tanı ve tedavi amaçlı girişimlerde ağrının kontrol altına alınarak hasta konforunun sağlanması anesteziyolojinin temel hedeflerinden biridir. Bu amaçla genel anestezi uygulanan hasta sayısı giderek artmaktadır. Genel anestezi uygulamalarında bilinç baskılanmakta, kas gevşetici kullanımı ile nöromusküler blokaj sağlanmakta ve sıklıkla analjezi için de genel anestezi ajanlarının yanı sıra değişen dozlarda opioid analjezikler ile santral ya da periferik sinir blokları uygulanmaktadır. Bilincin baskıldığı, nöromusküler blokerlerle paralizinin sağlandığı bu hastalarda ağrının takibi ise teknik olarak güçlükleri de beraberinde getirmektedir.^{1,2}

Genel anestezi altındaki hastaların ağrı değerlendirmesinde konvansiyonel olarak kalp atım hızı, kalp ritmi, kan basıncı, cildin görünüşü, cilt rengi, pupil çapı, göz yaşarması, terleme gibi otonomik değişiklikler izlense de hiçbiri tek başına yeterli olmamaktadır. Ayrıca otonomik değişkenler ağrı dışında endojen ve ekzojen pek çok faktörden de etkilenmektedir. Bu nedenle genel anestezi altında ağrının objektif ve güvenilir yöntemlerle değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmakta, bu konuda araştırma geliştirme çalışmaları yapılmaktadır.¹⁻³

Bu derlemede; genel anestezi altındaki hastaların ağrı takibinde kullanılan yöntemlerin literatür bilgileri ışığında gözden geçirilerek tartışılması hedeflenmiştir.

GENEL ANESTEZİNİN BİLEŞENLERİ VE KAVRAMLAR

Genel anestezi, dışarıdan uygulanan farmakolojik ajanlarla geri dönüşümlü hipnoz, bilinç kaybı ve değişen derecelerde kas gevşemesi ile hareketsizliğin ve antinosisepsiyonun (analjezi) sağlandığı bir durumdur.⁴ Genel anestezinin bileşenlerini uygun takip metodları ile izleyerek optimize etmek, yüksek ya da düşük doz ilaç kullanımından kaynaklanan morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek hedeflenmektedir.⁵

Anestezi esnasındaki hipnoz seviyesi elektroensefalogram (EEG) sinyallerinden üretilen Bispektral İndeks [Bispectral Index (BIS®)] veya "Spectral Entropy" ile değerlendirilirken, anestezi sırasında nöromusküler bloğun derecesi "train-of-four nerve stimulation" gibi nöromusküler monitörizasyon me-

todları ile ölçülmektedir.^{6,7} Bahsedilen monitörlerin spesifitesi ve sensitivesi saptanmış olup, klinikte de yaygın olarak kullanılmaktadır.⁸

Genel anestezi uygulamalarında asıl hedeflerden biri olan ağrının takibinde ise daha çok otonomik yanıtların değerlendirilmesine odaklanılmıştır. Henüz üzerinde uzlaşılmış, her yaş grubu ve operasyonlarda güvenle kullanılacak geçerli ve güvenilir bir intraoperatif ağrı monitörizasyon metodu bulunmadığından arayışlar sürdürülmektedir.⁹

GENEL ANESTEZİ-NOSİSEPSİYON İLİŞKİSİ VE GENEL ANESTEZİ ALTINDA AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ GÜÇLÜKLER

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği [International Association for the Study of Pain (IASP)] ağrıyı; "Gerçek veya olası doku hasarı ile birlikte daha önceki duysal ve emosyonel deneyimlerle ilişkili, hoş olmayan duyumsamalar" olarak tanımlamış, 2020 yılında da "Ağrı ve nosisepsiyon farklı fenomenlerdir." şeklinde güncelleme getirmiştir.^{10,11}

IASP'nin bu tanımlaması kullanılarak genel anestezi altındaki hastaların, özellikle çocukların bilinç kapalı ve kas paralizisi altında iken "daha önceki deneyimlerinden" ve "hoşa gitmeyen duyumsamalarından" bahsetmek teknik olarak mümkün değildir. Ancak doku bütünlüğüne zarar veren uygulamalarda nosisepsiyonu tanımlamak mümkündür.

Bilinci açık hastalarda hastanın ağrı ifadesine dayanan ölçüm metodları kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanları, görsel veya sayısal skorlama sistemleridir. Özetle hasta ne şiddette ağrısının olduğunu ifade ediyor ise bu doğru kabul edilir. Kendi değerlendirmesini yapamayacak yaş grubundaki çocuklarda ise yüz ifadesi ya da ağlama, kol-bacak hareketleri gibi davranışlara göre değerlendirme yapılan ağrı skorlama ölçekleri [Wong Baker Yüz Skalası, (yüz, bacaklar, hareket, ağlama, avutabilme)] kullanılmaktadır.^{12,13} Genel anestezi altında ise ne hastanın kendisini ifade etme şansı ne de hareket olmadığından, ağrı, anestezi uygulamasını yapan anestezi uzmanları tarafından takip edilmelidir.¹⁻³

Yeterli analjezi düzeyinin sağlanması, ağrı hafızasının önlenmesi için anestezi uygulanan hastalarda ağrının kontrolü gereklidir. İntraoperatif yetersiz ağrı

kontrolü, postoperatif ağrı şiddeti kadar mortalite ve morbiditeyi de etkilemektedir.^{9,14}

Genel anestezi altında bilinç baskılanmış iken duyu nöronlarındaki afferent uyarıların işlenmesiyle oluşan duyumu ağrı teriminden ayırt etmede nosisepsiyon terimi kullanılır.^{2,15}

Nosisepsiyon, ağrının aksine subjektif bir duygu değil, nosiseptif uyarıların fizyolojik olarak kodlanması ve işlenmesidir. Hem ağrı hem de nosisepsiyon birbirleri olmadan da var olabilir.^{2,16} Ayrıca ağrının afektif, kognitif ve duysal bileşenleri bireye özgü ve subjektif olmasını açıklar. Ancak cerrahi nedenli anestezi uygulamalarında gerçek doku hasarı (nosisepsiyon) aşikârdır ve (potansiyel olarak) zararlı uyarılar algılanabilir.^{14,16}

Analjezi durumu, nosiseptif stimülasyonun (örneğin cerrahi) ve antinosiseptif (analjezik) ilacın eş zamanlı karşıt etkilerinin net fizyolojik sonucudur. Nosisepsiyon ve antinosisepsiyon arasındaki bir denge sızlık somatik (hareket), otonomik (kardiyovasküler) ve/veya uyarılma gibi (anestezinin hipnotik bileşeninde belirgin bir azalma) reaksiyonlara neden olabilir.¹⁷

Nosiseptörler; doku hasarına neden olan ya da neden olma potansiyeline sahip uyarılarla aktive edilen serbest sinir uçlarıdır. Zararlı uyarılar arasında yoğun mekanik uyarım (örneğin cilt kesisi), aşırı sıcaklık (örneğin bir diyatermi sondasından elektrikle indüklenen ısı) ve bazı kimyasallar bulunur. Nosiseptörler; miyelinsiz, yavaş ileten C lifleri ve ince miyelinli daha hızlı ileten Aδ lifleri olmak üzere 2 tiptir.¹⁸ Nosiseptif uyarılar bu yollarla sempatik tonusta artışa neden olan stres reaksiyonuna yol açabilirler ki klinik olarak kalp atım hızında, kan basıncında artış, göz yaşarması, terleme, adrenokortikotropik hormon ve kortizol gibi stres hormonlarında salınma neden olabilir. Genel anestezi esnasında anesteziklerle birlikte opioid kullanılması, sinir blokları yapılması ile nosiseptif uyarıların santral sinir sistemine iletimini baskılamak ve etkin intraoperatif analjezinin sağlanması amaçlanmaktadır.¹⁰ İntraoperatif antinosisepsiyondan kastedilen, sıklıkla cerrahi uyarana yanıt olarak gelişen istenmeyen hareketlerin önlenmesi, sempatik tonusun azaltılması ve uyanırken ağrı duyumsanmasına

neden olan refleks sönümlenmenin sağlanmasıdır.¹⁴ Bu amaçla en yaygın uygulama opioid kullanılmasıdır.

Opioid analjeziklerin aşırı doz kullanımında doz aşımına bağlı postoperatif bulantı/kusma, solunum depresyonu gibi yan etkiler görülürken; yetersiz kullanımında da postoperatif iyileşme de gecikme, hastanede kalış süresinde uzama, kronik ağrı sendromları görülebilir.¹⁻³ Opioid çekilme döneminde hiperalji de sık görülen bir sorundur. O nedenle opioidlerin kullanıldığı anestezi uygulamalarında da nosisepsiyon/antinosisepsiyon yanıtının değerlendirilmesi önemlidir.¹⁹ “Nosisepsiyon-antinosisepsiyon” dengesinin nicel ölçümlerle izlenmesi ile opioid dozunun kişiselleştirilmiş titrasyonu sağlanabilir. Öte yandan, opioid dışı ketamin ya da deksmedetomidin gibi diğer ağrı modüle edici ajanların da aşırı veya düşük dozlarına bağlı komplikasyonlar önlenabilir ve cerrahi strese bağlı oluşan tepkiler objektif olarak ölçülebilir.^{3,20}

Opioidlerin optimal dozunun saptanması, intraoperatif analjezi düzeyinin takibi ile mümkündür.¹⁹ İntraoperatif nosisepsiyon izleminin opioid tüketimini azaltarak daha hızlı derlenmeye neden olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.²⁰

GENEL ANESTEZİ ALTINDA AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN KONVANSİYEL METOTLAR

Genel anestezi altında yetersiz analjezi, piloereksiyon-termokonstriksiyon, cilt renginde değişiklik, terleme, lakrimasyon, pupil çapında artış, solunumun hızı derinliğinde artış, nabız hızı ve nabız genişliğinde artış, kan basıncında artış, kapiller refil süresi, hareket gibi otonomik reaksiyonlardan değerlendirilir.^{20,21} Erişkinlerde sistolik kan basıncının başlangıç seviyesinin 15 mmHg'nın üzerinde olması, kalp atım hızının >90 atım/dk olması gibi yetersiz anestezi için geçerli klinik kriterlerin yanı sıra terleme, kızarma veya gözyaşı gibi diğer otonomik belirtiler ve hareket, yutkunma, öksürme, yüzünü buruşturma veya göz hareketleri gibi somatik tepkiler de intraoperatif ağrı lehine yorumlanmaktadır.²¹

Objektif bir parametre üzerinden ağrının değerlendirilmesi amacıyla da pulse oksimetre (SpO₂),

sflngomanometre, elektrokardiyografi (EKG), EEG, Galvanik cilt direnci gibi monitörler, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve ağrı ilişkili kimyasalların (plazma kortizol, glukagon, katekolamin düzeyi, β -endorfin düzeyi vb.) kan düzey ölçümü kullanılabilen yöntemlerdir. Rutin kullanıma girmese de son yıllarda anesteziistin deneyimi dışında objektif olarak intraoperatif nosisepsiyon-antinosisepsiyon dengesini saptamak için otonomik parametrelerin değerlendirildiği monitörler bulunmaktadır.^{1-3,14,20}

GÜNCEL AĞRI MONİTÖRİZASYON METOTLARI/CİHAZLARI VE ÇALIŞMA PRENSİPLERİ

Takip edilen parametre sayısına göre sınıflandırıldığında;

TEK PARAMETRE İLE NOSİSEPSİYONU DEĞERLENDİREN MONİTÖRLER

Analjezi Nosisepsiyon İndeksi (Analgesia Nociception Index)

Analjezi Nosisepsiyon İndeksi [Analgesia Nociception Index (ANI)], kalp atım hızı değişkenliğini V_1 ve V_5 göğüs derivasyonlarına yerleştirilen elektrotlardan elde edilen EKG ile saptanan R-R (0,15 ile 0,4 Hz arasında) arasındaki zaman aralığının, solunum siklusu ile ilişkisi üzerinden değerlendiren bir monitördür. Analjezi yeterliyse kalp atım hızında oluşan değişikliğin sadece solunumsal aritmiden kaynaklanması, bu durumun parasempatik tonus hâkimiyetini göstermesi, ağrılı uyaran varlığında ise kalp atım hızındaki değişkenliğin artması, sempatik tonus hâkimiyetinin belirginleşmesi temeline dayanır. Parasempatik tonusu ($p\Sigma$) gösteren, 0-100 arasında değişen sayısal bir değerdir [0=güçlü sempatik tonus, 100=güçlü bir parasempatik aktiviteyi gösterir].^{20,22} ANI<30 şiddetli ağrıyı, 30-50 orta dereceli ağrıyı, 50-70 yeterli analjeziyi gösterir, ayrıca <50 ise 5-10 dk içinde hemodinamik reaktivite gelişeceği, 50-70 ise gelişmeyeceği anlamına da gelir.^{22,23}

Analjezik uygulanmamış, uyanık hastalarda 90 ya da 100 gibi değerlerin görülmesi de mümkündür ki bu durum muhtemelen psikolojik yönden rahatlığı yansıtmaktadır, çünkü ağrı dışındaki negatif emosyonlar da ANI değerinin düşmesine neden olmaktadır.²⁴

ANI'yi ölçmek için kalbin sinüs ritminde olması ön koşul olup, disritmi varlığında kullanılamamaktadır. Hasta apneik olduğunda, entübasyon sırasında da yararlı olmayabilir. Antimuskarinik ilaçlar, $\alpha 2$ -adrenerjik agonistler, $\beta 1$ -adrenerjik antagonistler ve anti-muskarinikler efedrin, adrenalın uygulaması, kalp pili uyarımı bulunan hastalarda yanıltıcı sonuçlara neden olabilir, bilinci kısmen baskılanmış hastalarda ANI'nın duygulardan etkilendiği de görülmüştür.^{3,11}

ANI ile yapılan çalışmalarda, ağırlı stimülasyonları tespit etmede kalp atım hızı ve ortalama arter basıncından daha üstün olduğu bildirilmiştir.^{9,22} Julien-Marsollier ve ark., 2-12 yaşındaki çocuklarda cerrahi uyarınları saptamak için ANI'nın tanısal değeri olduğunu, Boselli ve ark. da ANI'nın postoperatif analjeziyi değerlendirmede kullanılabilen basit ve invaziv olmayan bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.^{23,25}

ANI monitörizasyonunun intraoperatif opioid tüketimini azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{26,27} Hatta sadece intraoperatif opioid tüketimini azaltmadığı, postoperatif ağrıyı da azalttığı bildirilmiştir.²⁸ Öte yandan, ANI kılavuzluğunda fentanil uygulanan lomber diskektomi ve laminektomi olgularında intraoperatif opioid tüketiminde fark gözlenmesine de ANI kullanılanlarda postoperatif ağrı sıklığının azaldığını bildiren bir çalışma da vardır.²⁹ İnan ve ark., kraniotomi olgularında ANI monitörü kullanımının intraoperatif tüketilen remifentanil miktarını etkilemediğini bildirmişlerdir.³⁰ Ledowski ve ark., ANI'nın akut postoperatif ağrıyı değerlendirmede olduğunu bildirirken, opioidlerle ilişkili solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkileri azaltmadığı da çalışmalarla ortaya konulmuştur.^{31,32}

Cilt İletkenliği (Skin Conductance)

Nosisepsiyonu değerlendirmek için cilt iletkenliği [skin conductance (SC)] erişkinlerde elin palmar yüzü, yenidoğanlarda ayakların plantar yüzeyine yerleştirilen 2 elektrot arası maksimum 2,5 mA'lık algılanamayan bir akım oluşturan 3 özel gümüş klorür yapışkan elektrot ile ölçülür. El ve ayaklarda ter bezlerini aktive eden sempatik postganglionik kolinerjik nöronların aktivitesinin artması sempatik tonusu artırır ve ter bezlerinin aktivitesi, mikrosiemens (μS) cilt

iletkenliğinde bir artış ve bir dalgalanma olarak görülür.^{10,33} Monitörün ekranı, filtreleme ve artefakt kontrolünden sonra saniye başına CS'deki dalgalanmaları [cilt iletkenliğinde dalgalanma sayısı "number of fluctuations in skin conductance (NFSC)"] gösterir. Genel anestezi sırasında $<0,07$ NFSC ölçülürse nosisepsiyon ekarte edilir.³⁴ NFSC $>0,2$ saptanmasının, intraoperatif nosisepsiyon ve şiddetli postoperatif ağrıya ilişkili olabileceği ile uyanıklığın, sempatik tonusu etkileyen faktörlerin, duygusal stresin, neostigmin gibi antagonizan ilaçların yanlış sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir.^{10,33,35}

Storm ve ark., kan basıncı, epinefrin seviyeleri ve norepinefrin seviyeleri ile BIS'in CS dalgalanmalarının (fluctuation) hem sayısı hem de genliği ile pozitif korelasyon gösterdiğini, peroperatif stresi izlemek için yararlı bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir.³³ Storm ve ark. bir başka çalışmada, NFSC'nin, cerrahi stimülasyon sırasında klinik strese duyarlı olduğunu, SC ile NFSC'nin birlikte kullanımının, yetersiz hipnotik etki ya da yetersiz analjezik etkiye bağlı stres durumlarını ayırt edebileceğini bildirmişlerdir.³⁶

Ledowski ve ark., NFSC'nin aşırı ağrının kaba bir dedektörü olma potansiyeline sahip olmasına rağmen (yani, NFSC değerleri >0 olduğunda bu, çok yüksek cerrahi stres seviyelerini gösterir) intraoperatif nosisepsiyonun sürekli bir monitörü olarak kullanımında, faydasının düşük olduğu sonucuna varmışlardır.³⁷ Ayrıca bu metodun, çocuklarda sayısal derecelendirme ölçeği [numeric rating scale (NRS)], yüz ağrısı ölçeği-revize ve kaygı puanlamasına (NRS) gibi kişisel bildirim ya da ANI gibi diğer antinosisepsiyon izleme metotlarıyla zayıf bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır.^{38,39}

Pupillometrik Değerlendirme (Pupillary Pain Index)

Pupil kasları, hem sempatik hem de vagal sinirler tarafından inerve edildiğinden, konstriksiyon ya da dilatasyonunun sempatovagal denge tarafından kontrol edilmesi prensibine dayanan pupil çapının ölçümüdür.⁴⁰ Monitör, medyan sinire uygulanan standart bir elektriksel uyarıdan sonra göz bebeğinin genişlemesini bir video pupillometre ile ölçer. Video pupillometre, 10-60 mA arasında artan akımın bir dizi

elektriksel uyarısından sonra sürekli olarak pupil dilatasyon refleksini (PDR) ölçer. AlgiScan®, PDR'yi ölçerek, 1-9 arasında bir ölçekte (1: nosisepsiyon yokluğunu ve 9: maksimum nosisepsiyonu gösteren) nosisepsiyon indeksi, Pupil Ağrı İndeksi [Pupillary Pain Index (PPI)] üretir.⁴¹

Anestezi uzmanının intraoperatif olarak hastanın yüzüne serbestçe erişebildiği işlemlerde ve pupiller reaktivitesi bozulmamış hastalarda kullanılmalıdır. Pupil çapının noksius uyarılarla arttığı, opioid uygulamasıyla azaldığı, propofolün pupil çapı üzerinde BIS ile pozitif korelasyon gösteren doza bağlı bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır.^{41,42} Ayrıca neostigmin kullanımı, göz bebeği hastalıkları (Horner ve Holmes-Adie sendromları), gözü ve okülomotor siniri etkileyen hastalıklar ile körlükten etkilenebilir. Ek olarak, ölçüm yapılırken ortam ışığı koşullarına da dikkat edilmelidir.^{1-3,10,43}

Noksius stimülasyonları saptamada kalp atım hızı ve kan basıncından üstün olduğu bildirilmiştir.⁴⁴ Sabourdin ve ark., elektif cerrahi uygulanan 20 sağlıklı çocukta analjezi düzeyi arttıkça PPI'nin düştüğünü, bir başka çalışmada ise pupillometri kullanımının intraoperatif remifentanil tüketimi ve postoperatif morfin gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir.^{45,46} Aissou ve ark., pupillometrenin sadece postoperatif analjeziyi değerlendirmek için değil, aynı zamanda postoperatif intravenöz morfin tedavisine rehberlik etmek için de kullanılabileceğini, özellikle iletişim bozukluğu olan hastalarda postoperatif ağrı yönetimini iyileştirmede yararlı olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁷ Bununla çelişen bir sonuç olarak Kantor ve ark. ise postoperatif ağrıyı değerlendirmede faydalı olmadığını bildirmişlerdir.⁴⁸

Nosiseptif Fleksiyon Refleksi (Nociceptive Flexor Reflex)

Nosiseptif fleksiyon refleksi, omuriliğin dorsal ve ventral boynuzları arasındaki birkaç inter nöron ile birbirine bağlanan, sural sinire elektrokutanöz uyarı sonrası ipsilateral biceps femorisin kasılması sonrası elektromiyografi (EMG) ile değerlendirilebilen polisaptik bir spinal geri çekilme (R III) refleksidir. Belirlenen refleks eşiği ne kadar yüksek olursa nosiseptif uyarıların analjezi tarafından baskılanması o kadar güçlü olur.^{15,49}

Genel anestezi altında analjezi-nosisepsiyon dengesini gösterdiği, ameliyat sonunda trakeal ekstübasyondan hemen önce ölçülmesinin, postoperatif ağrı için belirleyici olabileceği bildirilmiş olsa da ameliyat sırasında hastanın bacağına erişim gerektirmesi, kas gevşetici kullanılmadığında değerlendirilmesi gerekliliği, kas hastalıkları, periferik sinir hastalıkları yanı sıra cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı (obezite) ile farklı fizyolojik faktörlerden etkilenmesi kullanımını sınırlamaktadır.⁴⁹⁻⁵¹

İKİ PARAMETRE İLE NOSİSEPSİYONU DEĞERLENDİREN MONİTÖRLER

Cerrahi Pletismografi İndeksi (Surgical Pleth Index)

Bir parmak sensörünün fotopletismografisinin genliği ile kalp atım hızındaki değişikliklerden hesaplanan 0-100 arasında değişen, 0 değerinin çok düşük stres düzeyine ve 100 değerinin yüksek stres düzeyine karşılık geldiği nosisepsiyon indeksidir. GE tarafından önerilen intraoperatif Cerrahi Pletismografi İndeksi [Surgical Pleth Index (SPI)] aralığı <50'dir (0-100 puan), daha düşük değerler daha az stres yanıtı/nosisepsiyona işaret eder. Çoğu çalışmada kabul edilebilir bir intraoperatif analjezi seviyesi için 20-50 SPI önerilmiştir. Nosisepsiyonun yanı sıra periferik vazokonstriksiyon ve taşikardiye yol açan sempatik tonus, antihipertansifler, hipovolemi, hipotermi, kardiyak aritmiler, postür, uyarılma, kalp pili stimülasyonu ve atropin uygulamasından etkilenir. Bilinçli deneklerde anksiyeteye neden olduğu ve postoperatif ağrı değerlendirmesinde kullanılamayacağı saptanmıştır.^{3,10,35}

SPI kullanımının noksius uyarılara kalp atım hızı ve kan basıncından daha duyarlı olduğu, SPI'nın düşük, orta ve şiddetli ağrı düzeylerini ayırt etme duyarlılığı ve özgüllüğünün orta düzeyde olduğu bildirilmiştir.^{52,53} Ayrıca SPI kullanımının opioid ve propofol dozunu azalttığı, hemodinamik stabiliteyi daha iyi sürdürdüğü, istenmeyen olayları azaldığı ve derlenme süresini kısalttığı da bildirilmiştir.^{54,55} Çocuklarda yapılan çalışmada ise SPI≤40 ise orta ya da şiddetli postoperatif ağrıyı önleyebileceği bildirilirken, SPI kılavuzluğunun intraoperatif fentanil tüketimini azaltıp postoperatif ajitasyonu artırdığına dair sonuçlar da bildirilmiştir.^{56,57} Bu çelişkili sonuçlara bir örnek olarak da noksius uyarılarını saptamada kalp

atım hızı ve kan basıncına üstünlüğü olmadığı, SPI kullanımının peroperatif opioid tüketimi konusunda avantaj sağlamadığı, postoperatif ağrıyı önlemede olumlu sonucu olmadığı da ortaya konulmuştur.⁵⁸⁻⁶⁰

NOX

qCON monitöründe 2 ayrı puan görüntülenir, qCON anestezi derinliğini yansıtırken, qNOX analjezi etkinliğini gösterir.⁶¹ qNOX, (Quantum Medical, Barselona, İspanya) frontal korteks üzerine ve lateral kantusun yanına yerleştirilen 3 elektrot ile saptanan EEG ve EMG tabanlı ölçümden elde edilen, 0-99 arasında bir değerdir. Sıfır puan nosisepsiyon olmamasına, 99 maksimum nosisepsiyona karşılık gelir. qNOX<40 çok düşük bir olasılık, 40-60 düşük bir olasılık ve >60 daha yüksek olasılıkla noksius uyarana tepki oluşacağı anlamında değerlendirilir.^{2,3,10} Nöromusküler bloker kullanımının, sonucu olumsuz etkileyeceği bildirilmiştir.⁶¹

Pantalacci ve ark., kas gevşetici olmadan desfluran ve remifentanil ile genel anestezi uygulanan laparoskopik kolesistektomi olgularında ANI korelasyonunun zayıf ama anlamlı olduğunu, her iki indeks için önerilen 40 ila 60 aralığının genel anestezi sırasında yeterli hipnoz ve analjezi seviyelerine karşılık geldiğini, Rogozov ve ark. ise erişkin kalp cerrahisinde nosiseptif uyarıları qNOX'un yansıtaçağını bildirmişlerdir.^{62,63} Karşıt görüş olarak Ledowski ve ark., akut postoperatif ağrının öngörülmesinde etkili olmadığını bildirmişlerdir.⁶⁴ Tantri ve ark., posterior lomber dekompresyon ve stabilizasyon cerrahisi geçirecek olgularda qNOX kullanımının postoperatif morfin tüketimine etkisi olmadığını saptamışlardır.⁶⁵

Bileşik Değişkenlik İndeksi (Composite Variability Index)

2012 yılında BIS'ı desteklemek için bir nosisepsiyon monitörü olarak sunulmuştur. Bileşik Değişkenlik İndeksi [Composite Variability Index (CVI)], frontal elektroensefalografik elektrotlarla ölçülen BIS ve elektromiyografik gücün (EMG) birleşik değişkenliğinin bir indeksi olarak geliştirilmiş ve CVI'daki artışlar intraoperatif somatik tepkilerle ilişkilendirilmiştir.^{10,17} Daha önce yalnızca çalışma amacıyla kullanılan CVI'lı BIS monitörleri günümüzde mevcut değildir.

MULTİPARAMETRE İLE NOSİSEPSİYONU DEĞERLENDİREN MONİTÖRLER

Nosisepsiyon İndeksi (Nosiception Level Index)

Nosisepsiyon İndeksi [Nosiception Level Index (NOL)], invaziv olmayan, çok parametrelili bir nosisepsiyon monitörüdür. Tüm veriler, parmak klipsine yerleştirilmiş tek bir prob ile fotopleletismografi, galvanik cilt yanıtı, sıcaklık ve akselerometre olmak üzere 4 sensörden ölçülen kalp atım hızı ve kalp atım hızı değişkenliğinin (0,15 Hz 0,15- ila 0,4-Hz bant gücünde), fotopleletismografi dalga formu genliği, cilt iletkenliği seviyesi, SC dalgalanmalarının sayısı ve bunların zaman türevlerinden elde edilen 0-100 arasında değişen bir değer saptar. Kalp atım hızı, kalp atım değişkenlik hızı, fotopleletismografi dalga amplitüdü, SC ve zamana bağlı iletkenlik değişimi belirleyici parametrelerdir. 0: ağrısızlığa denk, düşük sempatik aktivasyonu ifade ederken, 100: yüksek sempatik aktivasyonu gösterir. NOL değerinin 15-25 aralığında olması intraoperatif ağrı duyulmadığını ifade eder.^{1-3,10}

Vazoaktif ilaçların NOL indeksi üzerindeki etkisi henüz aydınlatılmamıştır. Bu nedenle çalışmalarda, β -adrenoreseptör blokleri alan hastalar dışlanmıştır. Taşikardi ve vazokonstriksiyonun NOL değerini artıracağı saptanmıştır. PMD100 monitöründe sıcaklık ve akseleratörün rolü de net değildir. Rejyonel anestezi, kombine rejyonel anestezi ve lokal anestezi ile sedasyonda kullanımına dair yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır.^{1-3,10,11} Güncel çalışmalar, NOL indeksinin nosisepsiyonu belirlemede kalp atım hızı ve ortalama kan basıncından daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu ifade etmektedir.^{3,11,66,67} Peroperatif NOL kullanımının intraoperatif opioid tüketiminde %30'luk azalma ile postoperatif düşük ağrı skorlarına neden olduğu gösterilmiştir.^{68,69} Espitalier ve ark., NOL eşliğinde analjezi izleminin NOL kullanılmayan grupla karşılaştırıldığında intraoperatif saatlik ortalama fentanil dozlarında %25 oranında önemli bir azalmaya, total fentanil tüketiminde ise %22'lik bir azalmaya neden olduğunu; Renaud-Roy ve ark. ise anestezi (BIS indeksi) ve nosisepsiyonun (NOL indeksi) kombine izlenmesi, standart izleme kıyasla daha az desfluran tüketimi ve daha hızlı ekstübasyon süresi ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.^{70,71} Niebhagen ve ark., NOL

kullanımının kümülatif opioid tüketimini önemli ölçüde azaltmadığını, ancak kişiselleştirilmiş bir anti-nosiseptif tedavi sağlayabileceğini ifade etmişlerdir.⁷²

Fuica ve ark., intraoperatif fentanil kullanımı NOL rehberliği ile optimize edildiğinde, hastaların cerrahi sırasında daha düşük seviyelerde sempatik aktivasyon ve strese maruz kaldığını, bu nedenle postoperatif daha düşük ağrı skorları elde ettikleri sonucuna varmışlardır.⁷³

SONUÇ

Sonuç olarak beynin fonksiyonları, ağrı, ağrının algılanması, analjezi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça anestezi altında ağrının takibi ve kontrolü konusundaki bilgilerimiz de artacaktır. Bu amaçla geliştirilen monitörler giderek daha fazla parametreyi daha güvenilir yöntemlerle ölçmeye başlamıştır. Ancak otomatik yanıtların sadece ağrı kaynaklı olmaması genel anestezi altında ağrı ölçümünde en önemli hantıdır.

Henüz tüm hastalarda güvenle kullanılacak ağrı ölçüm cihazlarına kavuşmuş olmasak da yapılan çalışmalar ve gelişmeler bu hedefe biraz daha yaklaştırmaktadır.

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

Fikir/Kavram: Ayşe Hande Arpacı, Berrin Işık; **Tasarım:** Ayşe Hande Arpacı, Berrin Işık; **Denetleme/Danışmanlık:** Berrin Işık; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayşe Hande Arpacı; **Analiz ve/veya Yorum:** Ayşe Hande Arpacı, Berrin Işık; **Kaynak Taraması:** Ayşe Hande Arpacı; **Makalenin Yazımı:** Ayşe Hande Arpacı, Berrin Işık; **Eleştirel İnceleme:** Berrin Işık; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ayşe Hande Arpacı; **Matzemeler:** Ayşe Hande Arpacı.

KAYNAKLAR

- Martinez-Vazquez P, Jensen EW. Different perspectives for monitoring nociception during general anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(2):112-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e312-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ghanty I, Schraag S. The quantification and monitoring of intraoperative nociception levels in thoracic surgery: a review. *J Thorac Dis.* 2019;11(9):4059-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2638-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Büget İM, Orhan Sungur M. Anestezi derinliği ve analjezi ölçümü [Depth of anesthesia and analgesia monitoring]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics.* 2015;8(1):57-64. [Link]
- Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology.* 2004;101(1):34-42. [Crossref] [PubMed]
- Markle A, Graf N, Horn K, Welter JE, Dullenkopf A. Neuromuscular monitoring using TOF-Cuff® versus TOF-Scan®: an observational study under clinical anesthesia conditions. *Minerva Anesthesiol.* 2020;86(7):704-11. [Crossref] [PubMed]
- Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76(9):1212-23. [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]
- Nitzschke R, Fischer M, Funcke S. [Nociception monitoring: method for intraoperative opioid control?]. *Anaesthesist.* 2021;70(9):735-52. [Crossref] [PubMed]
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-82. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bielewicz J, Daniluk B, Kamieniak P. VAS and NRS, same or different? Are visual analog scale values and numerical rating scale equally viable tools for assessing patients after microdiscectomy? *Pain Res Manag.* 2022;2022:5337483. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Crellin D, Harrison D, Santamaria N, Babl FE. Comparison of the psychometric properties of the FLACC scale, the MBPS and the observer applied visual analogue scale used to assess procedural pain. *J Pain Res.* 2021;14:881-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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]
- von Dincklage F. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist.* 2015;64(10):758-64. [Crossref] [PubMed]
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain.* 2008;137(3):473-7. [Crossref] [PubMed]
- Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, De Smet T, Seshagiri CV, et al. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth Analg.* 2014;119(2):288-301. [Crossref] [PubMed]
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001;413(6852):203-10. [Crossref] [PubMed]
- 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]
- Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(2):235-47. [Crossref] [PubMed]
- Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1985;308(1136):361-74. [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]
- 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]
- De Jonckheere J, Rommel D, Nandrin JL, Jeanne M, Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:3432-5. [Crossref] [PubMed]
- Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin AL, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth.* 2018;121(2):462-8. [Crossref] [PubMed]
- Soral M, Altun GT, Dinçer PÇ, Arslantaş MK, Aykaç Z. Effectiveness of the analgesia nociception index monitoring in patients who undergo colonoscopy with sedo-analgesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48(1):50-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Theerth KA, Siganesh 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):1361-18. [Crossref] [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]
- Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh 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]
- İnan G, Şatırlar ZÖ. Kraniyotomide Analjezi Nosisepsiyon İndeks Kilavuzluğunda anestezi yönetimi [Analgesia Nociception Index-Guided anesthesia management in craniotomy]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.* 2021;19(1):8-16. [Crossref]
- 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]
- Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(1):35-9. [Crossref] [PubMed]

33. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(7):887-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(6):796-804. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia.* 2009;64(7):727-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(6):798-803. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, et al. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia.* 2010;65(10):1001-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Sabourdin N, Amaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(2):149-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, Lim J, Brant R, Ansermino JM. Skin conductance fluctuations correlate poorly with postoperative self-report pain measures in school-aged children. *Anesthesiology.* 2010;113(1):175-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Loewenfeld IE. The light reflex. Pupillary reflex pathways. *The Pupil: Anatomy, Physiology and Clinical Applications.* 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999. p.198-240.
41. Vide S, Castro A, Antunes P, Lima D, Larson M, Gambús P, et al. Pharmacodynamic modelling of the effect of remifentanyl using the Pupillary Pain Index. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(2):319-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Sabourdin N, Meniolle F, Chemam S, Rigouzzo A, Hamza J, Louvet N, et al. Effect of different concentrations of propofol used as a sole anesthetic on pupillary diameter: a randomized trial. *Anesth Analg.* 2020;131(2):510-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanyl target-controlled infusion: a crossover randomized pilot study. *Anesth Analg.* 2018;126(1):70-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schroyer S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):614-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Sabourdin N, Diarra C, Wolk R, Piat V, Louvet N, Constant I. Pupillary pain index changes after a standardized bolus of alfentanil under sevoflurane anesthesia: first evaluation of a new pupillometric index to assess the level of analgesia during general anesthesia. *Anesth Analg.* 2019;128(3):467-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, et al. Pupillometry-guided intraoperative remifentanyl administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study. *Anesthesiology.* 2017;127(2):284-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology.* 2012;116(5):1006-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Kantor E, Montravers P, Longrois D, Guglielminotti J. Pain assessment in the postanaesthesia care unit using pupillometry: a cross-sectional study after standard anaesthetic care. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(2):91-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res.* 2009;1260:24-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. 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](#)]
51. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans—review article. *Pain.* 2002;96(1-2):3-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):38-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Thee C, Ilies C, Gruenewald M, Kleinschmidt A, Steinfath M, Bein B. Reliability of the surgical Pleth index for assessment of postoperative pain: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(1):44-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):622-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 2018;46(11):4386-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Ledowski T, Sommerfeld D, Slevin L, Conrad J, von Ungern-Sternberg BS. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children? *Br J Anaesth.* 2017;119(5):979-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS. Comparison of surgical pleth index-guided analgesia with conventional analgesia practices in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015;122(6):1280-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011;106(1):101-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth.* 2014;112(5):898-905. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Colombo R, Raimondi F, Rech R, Castelli A, Fossali T, Marchi A, et al. Surgical Pleth Index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(8):837-45. [[PubMed](#)]
61. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(8):933-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Pantalacci T, Allaouchiche B, Boselli E. Relationship between ANI and qNOX and between MAC and qCON during outpatient laparoscopic cholecystectomy using remifentanyl and desflurane without muscle relaxants: a prospective observational preliminary study. *J Clin Monit Comput.* 2023;37(1):83-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Rogozov V, Vanek T, Maly M, Rocek J, Kacer P. The nociceptive response during adult cardiac surgery measured by the qNOX index: a feasibility study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022 Nov 2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Ledowski T, Schmitz-Rode I. Predicting acute postoperative pain by the Qnox score at the end of surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2020;124(2):222-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

65. Tantri AR, Sukmono RB, Lumban Tobing SDA, Natali C. Comparing the effect of classical and modified thoracolumbar interfascial plane block on postoperative pain and IL-6 level in posterior lumbar decompression and stabilization surgery. *Anesth Pain Med.* 2022;12(2):e122174. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Bollag L, Jelacic S, Delgado Upegui C, Wu C, Richebe P. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. *F1000Res.* 2018;7:875. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 2015;123(3):524-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Meijer F, Honing M, Roor T, Toet S, Calis P, Olofsen E, et al. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):1070-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus standard care during remifentanyl-propofol anesthesia: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2019;130(5):745-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Espitalier F, Idrissi M, Fortier A, Bélanger MÉ, Carrara L, Dakhllallah S, et al. Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2021;75:110497. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Renaud-Roy E, Morisson L, Brulotte V, Idrissi M, Godin N, Fortier LP, et al. Effect of combined intraoperative use of the Nociception Level (NOL) and bispectral (BIS) indexes on desflurane administration. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(3):101081. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Niebhagen F, Golde C, Koch T, Hübler M. [Does NoL monitoring affect opioid consumption during da Vinci prostatectomy?]. *Anaesthesiologie.* 2022;71(9):683-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Fuica R, Krochek C, Weissbrod R, Greenman D, Freundlich A, Gozal Y. Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2023;37(2):481-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]