

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ADEQUACY OF ANESTHESIA MONİTÖRİZASYONU EŞLİĞİNDE
MENSTRUEL SİKLUS FAZLARININ ANESTEZİ DERİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Merve YUSİFOV

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ADEQUACY OF ANESTHESIA MONİTÖRİZASYONU EŞLİĞİNDE
MENSTRUEL SİKLUS FAZLARININ ANESTEZİ DERİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Merve YUSİFOV

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ATILLA EROL

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince kliniğinde her zaman çalışmaktan büyük onur ve gurur duyduğum, iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon bilimi uzmanı olarak yetişmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve saygın kişilikleri ile bizlere örnek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aybars Tavlan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Atilla Erol başta olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Ahmet Topal, Doç. Dr. Alper Kılıçaslan, Doç. Dr. Gamze Sarkılar, Doç. Dr. Funda Gök, Dr. Öğr. Üyesi Şule Arıcan, Dr. Öğr. Üyesi Gülçin Hacıbeyoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Resul Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımızda ve tez sürecimde desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Damlanur Üstün başta olmak üzere; 5 yılı beraber geçirdiğimiz, zorlukları ve güzellikleri paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde yardım ve desteklerinden dolayı anestezi, ağrı bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına, tezim boyunca destek veren Plastik, Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi ve asistanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tam 10 yıldır ellerimden sımsıkı tutarak beni bir an bile yalnız bırakmayan, hayat yoldaşım, değerli eşim Dr. Vüsal Yusifov'a; ve hayatımın her anında benimle olan, beni her zaman kendinden çok düşünen, hayattaki en kıymetlim, canım annem Hanife Sarıer'e her şey için sonsuz teşekkürlerimle. Varlığınıza minnettarım.

Dr. Merve YUSİFOV

ÖZET

ADEQUACY OF ANESTHESIA MONİTÖRİZASYONU EŞLİĞİNDE MENSTRUEL SİKLUS FAZLARININ ANESTEZİ DERİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ DR.MERVE YUSİFOV, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

AMAÇ: Östrojen ve progesteronun siklik dalgalanmalarına bağlı olarak anksiyete düzeylerinin, anestezi ihtiyacın, ağrı duyarlılığının ve buna bağlı olarak analjezik ihtiyacın değişebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmamızda, genel anestezi altında rinoplasti yapılan kadın hastalarda, Adequacy of Anesthesia monitörizasyonu eşliğinde, menstrual siklusun farklı fazlarının anestezi ve analjezi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı (22 Mayıs 2019 tarihli, 14567952-050/868 sayılı karar) alındı. Genel anestezi altında rinoplasti yapılması planlanan, 18-49 yaş arası, düzenli menstrual siklusları bulunan, ASA I-II olarak değerlendirilen 80 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Menstruel siklusun 6-12. günleri arasında olan hastalar foliküler (Grup F) ve 18-24. günleri arasında olan hastalar luteal (Grup L) grup olarak adlandırıldı. Progesteron, Estradiol, FSH (Folikül Stimulan Hormon), LH (Luteinizan Hormon) düzeyleri çalışıldı. Demografik özellikleri kaydedildi. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS) uygulandı. Tüm olgulara EKG (elektrokardiyogram), NIBP (noninvaziv kan basıncı) ölçümü, pulsoksimetre (SpO₂) takibi, Adequacy of Anesthesia (AoA; entropi, SPI, NMT) monitörizasyonu uygulandı. Cerrahi işlem boyunca Entropi indeks değeri 40-60 olacak şekilde end-tidal desfluran dozu, SPI değeri 50 nin altında olacak şekilde remifentanil infüzyon dozu ayarlandı. İşlem sonunda toplam cerrahi süre, toplam remifentanil dozu (mcg), toplam desfluran dozu (ml) , ekstübasyon süresi, uyanıklık ve derlenme zamanları kaydedildi.

BULGULAR: Grupların demografik özellikleri, hemodinamik verileri, APAIS skorları, cerrahi işlem süreleri, tüketilen desfluran ve remifentanil miktarları, ekstübasyon süreleri, uyanıklık ve derlenme zamanları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

SONUÇ: Biz çalışmamızda menstrual siklus fazlarının, uygun monitörizasyon yöntemleri kullanarak, anestezi ve analjezik ihtiyacı etkilemediği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Menstruel Siklus, Foliküler Faz, Luteal Faz, Adequacy Of Anesthesia

ABSTRACT

THE EFFECT OF MENSTRUEL CYCLUS PHASES ON DEPTH OF ANESTHESIA USING ADEQUACY OF ANESTHESIA MONITORING

MERVE YUSİFOV, MD, DISSERTATION, KONYA, 2021

OBJECTIVE: Various studies have shown that depending on the cyclic fluctuations of estrogen and progesterone, anxiety levels, anesthetic need, pain sensitivity, consequently analgesic need may vary. In this study, we aimed to examine the effects of different phases of the menstrual cycle on anesthesia and analgesia in female patients undergoing rhinoplasty under general anesthesia, accompanied by Adequacy of Anesthesia monitoring.

METHOD: Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine ethics committee approval (decision dated May 22, 2019, number 14567952-050 / 868) was taken. Eighty patients between the ages of 18-49 with regular menstrual cycles, ASA I-II, scheduled for rhinoplasty under general anesthesia were included in the study. Patients between the 6-12th days of the menstrual cycle were called follicular (group F) and patients between 18-24th days were called luteal (group L) group. Progesterone, Estradiol, FSH (Follicle Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone) levels were studied. Their demographic characteristics were recorded. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) was applied. ECG (electrocardiogram), NIBP (noninvasive blood pressure) measurement, pulse oximetry (SpO₂) monitoring, Adequacy of Anesthesia (AoA; entropy, SPI, NMT) monitoring were applied to all cases. During the surgical procedure, the end-tidal desflurane dose was adjusted so that the entropy index value was 40-60, and the remifentanyl infusion dose was adjusted so that the SPI value was below 50. At the end of the procedure, total surgery time, total remifentanyl dose (mcg), total desflurane dose (ml), extubation time, wakefulness and recovery times were recorded.

RESULTS: There was no statistically significant difference between groups' demographic characteristics, hemodynamic data, APAIS scores, duration of surgery, the amount of desflurane and remifentanyl consumed, extubation times, wakefulness and recovery times.

CONCLUSION: In our study, we concluded that the phases of the menstrual cycle do not affect the anesthetic and analgesic need using appropriate monitoring methods.

Keywords: Menstrual Cycle, Follicular Phase, Luteal Phase, Adequacy Of Anesthesia

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANESTEZİ YETERLİLİĞİ VE MONİTÖRİZASYON YÖNTEMLERİ.....	3
2.1.1. ANESTEZİ DERİNLİĞİ MONİTÖRLERİ.....	3
2.1.2. ANALJEZİ MONİTÖRLERİ.....	9
2.1.3. NÖROMUSKÜLER MONİTÖRİZASYON.....	12
2.1.4. ANESTEZİ YETERLİLİĞİ MONİTÖRİZASYONU.....	15
2.2. PREOPERATİF ANKSİYETE.....	16
2.3. MENSTRUEL SİKLUS VE HORMONAL SİSTEM.....	18
2.3.1. GONADAL HORMONLAR.....	18
2.3.2. MENSTRUEL SİKLUS.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR.....	55

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Anestezi derinliği monitörizasyon yöntemleri

Tablo 2.2. Analjezi monitörizasyon yöntemleri

Tablo 2.3. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS)

Tablo 3.1. Verilerin kaydedilme zamanları

Tablo 3.2. Modifiye Aldrete Skor Sistemi

Tablo 4.1. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indeksinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.2. ASA sınıflamasının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.3. Hastaların siklus günü, progesteron, estradiol, FSH ve LH düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.4. Hastaların APAIS ölçeğinden aldığı skorların gruplara göre dağılımı

Tablo 4.5. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası sistolik arter basınçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.6. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası diyastolik arter basınçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.7. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası ortalama arter basınçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.8. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası kalp atım hızlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.9. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası oksijen satürasyonlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.10. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası entropi değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.11. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası SPI değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.12. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası TOF değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.13. Kullanılan remifentanil ve desfluran dozunun, toplam cerrahi, ekstübasyon, uyanıklık ve derlenme süresinin gruplara göre dağılımı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. EEG fazları

Şekil 2.2. Periferik sinir stimölasyon tipleri ve alınan blok cevapları

Şekil 2.3. Menstruel siklus, ovaryan ve uterus döngü

Şekil 3.1. İntraoperatif AoA modülü parametreleri

Şekil 3.2. Postoperatif (Ekstübasyon sonrası) AoA modülü parametreleri

Şekil 4.1. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası sistolik arter basıncının grafiksel gösterimi

Şekil 4.2. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası diyastolik arter basınçlarının grafiksel gösterimi

Şekil 4.3. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası ortalama arter basınçlarının grafiksel gösterimi

Şekil 4.4. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası kalp atım hızlarının grafiksel gösterimi

Şekil 4.5. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası oksijen saturasyonlarının grafiksel gösterimi

Şekil 4.6. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası entropi değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.7. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası SPI değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.8. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası TOF değerlerinin grafiksel gösterimi

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAI:	Sıralanmış Otoregresif İndeks (Aline Autoregressive Index)
ANI:	Analjezi-Nosisepsiyon İndeksi
AoA:	Adequacy of Anesthesia
APAIS:	Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası
ASA:	Amerikan Anestezistler Cemiyeti (American Society of Anesthesiology)
BIS:	Bispektral İndeks
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
cm:	Santimetre
CSI:	Serebral Durum İndeksi (Cerebral State Index)
CVI:	Bileşik Değişkenlik İndeksi (Composite Variability Index)
DAB:	Diastolik Arter Basıncı
DBS:	Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation)
dk:	Dakika
EEG:	Elektroensefalogram
EKG:	Elektrokardiyogram
EMG:	Elektromyelografi
FEMG:	Frontalis Elektromiyogram
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GABA-A:	Gama-aminobütirik Asit Tip A Reseptörleri
GnRH:	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
hCG:	İnsan Koryonik Gonadotropini
Hz:	Hertz
IU:	İnternasyonal Ünite (International Unit)
KAH:	Kalp Atım Hızı
kg:	Kilogram
LH:	Luteinizan Hormon
MAC:	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MAS:	Modifiye Aldrete Skoru
mcg:	Mikrogram
mg:	Miligram

ml:	Mililitre
mm/Hg:	Milimetre/Civa
MMT:	Mini Mental Test
ng:	Nanogram
NIBP:	Noninvaziv Kan Basıncı
NMT:	Nöromuskuler Transmisyon
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
pg:	Piktogram
PSI:	Hasta Durum İndeksi (Patient State Index)
PTC:	Post-Tetanic Sayım (Post-Tetanic Count)
RE:	Cevap Entropisi (Response Entropi)
SAB:	Sistolik Arter Basıncı
SAT:	Son Adet Tarihi
SE:	Durum Entropisi (State Entropi)
SPI:	Cerrahi Pletismografik İndeks (Surgical Pleth Index)
SpO₂:	Periferik Oksijen Saturasyonu
SSI:	Cerrahi Stres İndeks (Surgical Stress Index)
ST:	Tekli Seğirme (Single Twitch)
STAI:	Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği
TOF:	Dörtlü Uyarı (Train of Four)
U/L:	Ünite (Unit) /Litre
VAS:	Görsel Analog Skalası (Visual Analogue Scale)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

“İnsanda kan dökülmesi her zaman yaralanma, hastalık veya ölümlle ilişkilidir. İnsanlığın yalnızca dişi yarısı, her ay bol miktarda kanama ve yine de anka kuşu gibi kanından yükselme gibi büyümlü bir yeteneğe sahiptir.” Estelle Ramey

Östrojen ve progesteron kadınlara özgü olarak ovaryan siklus sırasında dalgalanmalar gösterir (Gülhaş 2010). Bu hormonal dalgalanmalara bağılı olarak anksiyete düzeylerinin, anestezi ihtiyacın, ağrı duyarlılığının ve buna bağılı olarak analjezik ihtiyacın değişebileceğı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Anestezi derinliğı; belirli miktarlarda verilen anestezi ajanların normal beyin fonksiyonlarını geçici olarak etkilemesiyle görülen; hipnoz, duysal uyaranlara yanıtsızlıkla devam eden bilinçsizlik durumudur. Anestezi derinliğinin takibinde sıklıkla; kan basıncı, kalp atım hızı, solunum sayısı ve düzeni, kirpik ve kornea refleksleri, pupil çapı ve ışığa reaksiyonu, terleme, iskelet kas tonusu gibi klinik ölçütlerin kullanıldığı, ancak bunların birçok farklı durumdan etkilenebilmesinden dolayı tam anlamıyla anestezi derinliğini yansıtamadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kissin 2000).

Entropi; EEG (elektroensefalografi) dalgalarındaki değişik frekansların oluşturduğu düzensizlikten yola çıkarak geliştirilmiş bir monitörizasyon yöntemidir. Entropi indeksi, 0 ile 100 aralığında sayısal sonuçlar yansıtır. İlk olarak Datex-Ohmeda tarafından geliştirilen entropi modülünde, EEG dalgaları State Entropi (SE, durum entropisi), EMG (elektromyelografi) dalgaları ise Response Entropi (RE, cevap entropisi) olarak değerlendirilmiştir (Viertiö-Oja 2004). SE değeri 0-91 arasında, RE değeri ise 0-100 arasında değişir. Prospektif çalışmalar, bu değerlerin 40-60 arasında tutulmasıyla yeterli anestezi derinliğinin sağlandığını göstermiştir (Morley 2011).

Cerrahi Pletismografik İndeks (Surgical Pleth Index, SPI); pletismografik nabız dalgalarının değerlendirilmesiyle hastanın ağrı hissi ve analjezi etkinliğı hakkında bilgi verir. 0-100 arasında değerler sunarak yönlendiren bu monitörizasyon yönteminde 50 ve daha küçük değerler yeterli analjezi sağlanabildiğini göstermektedir (İlies 2012).

Adequacy of Anesthesia (AoA); entropi, SPI ve kas gevşetici etkinliğinin gösterildiğı nöromuskuler monitörizasyonu (NMT, nöromuskuler transmisyon) bir arada

sunan güncel bir yöntemdir. SPI ve entropinin entegre edilmesi ile bir grafik çizilir. Bu grafikte hastanın hem analjezi etkinliği, hem de anestezi derinliği kontrol altındadır.

Bu çalışmada, genel anestezi altında rinoplasti yapılan kadın hastalarda, Adequacy of Anesthesia monitörizasyonu eşliğinde, menstrual siklusun farklı fazlarının anestezi derinliği üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANESTEZİ YETERLİLİĞİ VE MONİTÖRİZASYON YÖNTEMLERİ

Genel anestezi; ağırlı bir uyarana karşı farmakolojik ajanlarla oluşturulan; bilinç durumunda değişim (bilinçsizlik), amnezi, analjezi, immobilité ve otonomik cevapta azalma şeklinde tanımlanabilir (Barash 2020). Genel anestezi sırasında uygulanan ilaçların bu hedeflere uygun olarak ayarlanması önemlidir.

2.1.1. Anestezi Derinliği Monitörleri

Anestezi derinliği, hem farklı ilaç etkilerini hem de farklı klinik ihtiyaçları açıklayan klinik bir terimdir (Kaul 2002). Cerrahi esnasında anestezi derinliğinin gereğinden az veya fazla olması istenmeyen ciddi etkiler oluşturabilir. Anestezinin gereğinden daha derin olması, kısa dönemde artmış ilaç kullanımına, derlenme süresinde uzamaya neden olurken, uzun dönemde organların perfüzyonunda bozulmaya bağlı olarak organ yetmezliklerine, kardiyak depresyona ve hatta ölüme yol açabilir (Kurata 2010, Monk 2011). Anestezinin gereğinden daha yüzeysel olması ise, hemodinamik unstabilite, solunum problemleri (Bergmann 2013), anestezik farkındalık ve buna bağlı olarak psikolojik travmalara neden olabilir (Ghoneim 2010). İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri kişiler arasında değişkenlik gösterdiğinden, yaşa ve kiloya göre kullanılan dozlarda bile, yüzeysel ya da gereğinden daha derin anestezi uygulamalarının ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (Domino 1999, Kreuer 2005).

İdeal bir anestezi derinliği monitörü; anestezik ilaçların etkilerini tam ve zamanında yansıtabilmeli (Pomfrett 1999), hastanın yüzeysel veya derin olduğunu bir devamlılık içinde gösterebilmeli, farklı hastalarda benzer şekilde çalışabilmeli, anestezi yönetimi ve anestezik ilaçlardan bağımsız olarak çalışabilmelidir (Bruhn 2006).

Anestezi derinliğini ölçmede geçmişten günümüze objektif ve subjektif birçok yöntem kullanılmıştır (Tablo 2.1). Subjektif yöntemler, harekete ve uyarılara karşı otonomik yanıtı dayanır ve anestezistin görüş ve deneyimine bağlıdır. Objektif yöntemler ise monitörün hassasiyetine dayanır (Kaul 2002). Etkin bir monitörizasyon sisteminin hedefi; optimal anestezi yönetiminin sağlanması, anormal durumların tespit edilerek, ciddi ve geri dönüşü olmayan hasarlar meydana gelmeden tedbir alınmasıdır (Eichhorn 1989).

Bu sayede, anestezi derinliği monitörleri, morbidite ve mortalitenin azalmasına katkı sağlar (Monk 2005).

Tablo 2.1. Anestezi derinliği monitörizasyon yöntemleri

Subjektif Yöntemler
- Klinik Değerlendirme / Otonomik Yanıt
- İzole Önkol Tekniği
Objektif Yöntemler
- Spontan Yüzey Elektromiyogramı
- Alt Özefagus Kontraktilite Ölçümü
- Kalp Hızı Değişkenliği (Respiratuar Sinüs Aritmileri)
- Uyarılmış Potansiyeller
- EEG (Elektroensefalogram) Kaynaklı Monitörler
— Bispektral İndeks (BIS)
— Hasta Durum İndeksi (Patient state index, PSI)
— Narkotrend İndeksi
— Sıralanmış otoregresif indeks (Aline autoregressive index, AAI)
— Serebral durum indeksi (Cerebral state index, CSI)
— Entropi

Subjektif Yöntemler

Klinik Değerlendirme (Otonomik Yanıt):

Anestezi derinliğinin belirlenmesinde en eski ve en yaygın kullanılan yöntemdir. Kirpik ve kornea refleksi, pupil çapı ve ışık reaksiyonu, göz yaşarması, kan basıncı, kalp atım hızı, terleme gibi somatik ya da otonomik yanıtlara bakılır (Russell 1989, Russell 1993). Ancak, hipotansiyon, dehidratasyon, hipoksi, hipo/hipertermi, masif kan kaybı gibi olaylar veya kullanılan kardiyak ilaçlar da hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Bununla birlikte, anesteziye kullanılan kas gevşetici, opioid gibi ilaçlar bu tepkileri

baskılayabilir ancak yeterli hipnoz üretilmemiş olabilir (Kaul 2002). Ayrıca bu yöntemde, yeterli anestezi derinliği, cevapsızlık üzerinden tanımlandığı için ilaçların yan etkisini görece kadar yüksek doza ulaşmadığımız sürece, yeterli veya aşırı doz arasında ayırım yapılamaz (Servin 2014). Bu nedenlerle özgünlüğü ve hassasiyeti düşüktür.

İzole Önkol Tekniği:

Kas gevşetici yapılmadan önce hastanın bir koluna turnike yerleştirilir ve sistolik arter basıncının üzerine şişirilir. Böylelikle kol anestezi sırasında hareket edebilecektir. Anestezi derinliğini kontrol etmek için hastadan parmaklarını hareket ettirmesi istenir (Tunstall 1977). Ancak bu yöntemde, irkilme tepkisi bilinç olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte, hastalar hareket komutunu duymalarına rağmen bunu yapamadıklarını bildirmişlerdir (Russell 1979). Bu yöntemi destekleyenler olmasına rağmen, uygulanmasının dikkat dağıtıcı olması nedeniyle yaygınlaşmamıştır (Sleigh 2013).

Objektif Yöntemler

Spontan Yüzey Elektromiyogramı:

Yüz, karın ve boyun kasları başta olmak üzere değişik kas gruplarından elde edilebilir. Fasiyal sinirin visseral efferent lifleri tarafından innerve edilen frontalis kası, nöromusküler blokajdan daha az etkilenir. Frontalis kasının üzerine yerleştirilmiş elektrot ile kaydedilen frontalis elektromiyogramı (FEMG) seviyesinin, anestezi sırasında düştüğü ve uyanmadan hemen önce yükseldiği gözlenmiştir (Herregots 1989).

Alt Özefagus Kontraktilite Ölçümü:

Özefagusun alt yarısındaki düz kaslar, nöromusküler bloke edici ajanlar uygulandıktan sonra bile aktivitelerini korurlar. Alt özefagus kontraktilite ölçümleri; beyin sapındaki vagal motor çekirdekler ve retiküler aktive edici sistem aracılığıyla gerçekleşen spontan kontraksiyonlar ile olabileceği gibi, alt özefagusta küçük bir balonun şişirilmesiyle elde edilen tetiklenmiş kontraksiyonlarla da olabilir (Kaul 2002). Alt özefageal kontraksiyonların frekans ve amplitüdlerinin azalması, anestezi derinliğini ifade eder (Isaac 1989).

Kalp Hızı Değişkenliği (Respiratuar Sinüs Aritmileri):

Solunum sırasında, beyin sapı tarafından ayarlanan ve vagal tonusun göstergesi olan kalp hızındaki değişimlerdir. Anestezi derinliğinin sağlanması ile bu aritmilerin azaldığı görülmüştür (Pomfrett 1991).

Fasial sinir elektromyografisi, alt özefagus kontraktilite ölçümü ve kalp hızı değişkenliğinin ölçümü yüksek bireysel değişkenlik göstermeleri ve de ilaçlardan etkilenmeleri nedeniyle yaygınlaşmamıştır (Büget 2015).

Uyarılmış Potansiyeller:

Çeşitli uyarılara yanıt olarak sinir sistemi tarafından oluşturulan elektrofizyolojik yanıt ölçerek değerlendirilir. Somatosensorial, motor, görsel ve işitsel uyarılmış potansiyelleri kullanılır. Genellikle latenslik, amplitüd ve uyarının yeri açısından tanımlanır. Potansiyeller zaman içerisindeki voltaj değişiklikleri olarak çizilir. Olası nörolojik hasarla ilişkili cerrahi girişimlerde endikasyonu vardır. Uyarılmış potansiyellerin kaybolması, gelişecek nörolojik bozukluğun habercisidir (Butterworth 2015).

EEG Kaynaklı Monitörler:

Anestezinin EEG dalgalarında değişiklik yaptığı 1920-30lu yıllarda gösterilmiştir (Keçik 2016). Ham EEG verilerinin yorumlanması zordur ve birçok artefaktan etkilenir (Bonhomme 2004). Ham EEG dalgalarındaki değişiklikler ile anestezi derinliğinin korele edilmesi için uzun yıllar geçmesi gerekmiştir (Keçik 2016).

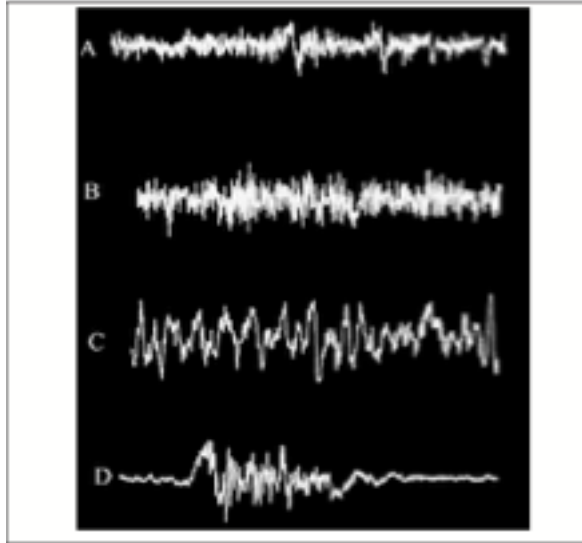
İşlenmiş EEG verilerini anlayabilmek için, anestezi ilaçlarının kan konsantrasyonu arttıkça EEG sinyalinde oluşan değişiklikleri açıklamak gerekir. Genel anestezi almadan önce, gözleri kapalı bir hastada, alfa aktivitesi (10 Hz) belirgindir. Gama-aminobütirik asit Tip A reseptörleri (GABA-A) üzerine etkili bir hipnotik ajanın düşük dozda uygulanması ile sedasyon gelişir. Hastanın gözleri kapalıdır, sakin ve kolay uyandırılabilir. Doz yavaş yavaş artırıldığında hastada paradoksal eksitasyon meydana gelir, bu durumda amaçsız veya saldırgan hareketler, anlaşılamayan konuşma, öfori veya disfori ile beraber EEG sinyalinde beta aktivitesi (13-25 Hz) izlenir. Anestezinin ilerleyen idame döneminde ise 4 faz açığa çıkar (Şekil 2.1) (Brown 2010, Kortelainen 2013).

Faz 1: Genel anestezinin yüzeyel safhasıdır. Beta aktivitesinde azalma (13-30 Hz), alfa (8-12 Hz) ve delta (0-4 Hz) aktivitesinde artış izlenir.

Faz 2: Beta aktivitesi iyice azalır, alfa ve delta aktivitesi daha da artar. Bu alfa ve delta aktivite artışı frontal EEG sinyalinde daha belirgindir. Buna anteriorizasyon ya da frontal baskınlık adı verilir. Anestezi derinliği monitörlerinin elektrotları bu nedenle frontal kortekse yerleştirilir. Bu fazdaki EEG, non-REM dönemdeki uyku EEG paternine benzer.

Faz 3: Genel anestezinin derin safhasıdır. Sporadik alfa ve beta aktivitelerinin arasında sessiz zamanlar (düz EEG hattı) izlenir. Buna 'burst supresyon' denir. Cerrahi çoğunlukla Faz 2-3'te gerçekleştirilir.

Faz 4: Çok derin anesteziyi gösterir. EEG monitöründe sadece izoelektrik hat izlenir (Palanca 2009).



Şekil 2.1. EEG fazları: A.Normal düşük amplitüdlü aktivite B.Paradoksal eksitasyonla uyumlu yüksek frekanslı aktivite artışı C.Yüksek amplitüd, düşük frekans D.Burst supresyon (Büget 2015)

İşlenmiş EEG verilerini kullanan monitörler hakkında unutulmaması gereken en önemli nokta; EEG değişiklikleri yani yüksek frekanstan düşük frekansa doğru geçiş, GABA-A üzerine etkili anestezikler (propofol, etomidat, barbitürat vb.) için geçerlidir.

NMDA reseptörleri üzerinde etkili olan anestezikler (ketamin) değerlendirilemez (Palanca 2009). Ayrıca mevcut işlenmiş EEG monitörleri sadece kortikal aktiviteyi değerlendirmektedir. Oysa kortikal durum, hastanın ağırlı uyarıya vereceği cevabı tahmin ettirmez (Voss 2007).

- Bispektral İndeks (BIS):

EEG dalgalarının sayısal bir algoritma ile değerlendirilerek, inhalasyon ve intravenöz ajanlarla oluşturulan hipnotik komponentin 0-100 arasında bir değerle ifade edilmesidir (Keçik 2016). Önerilen değer 40-60 arasındadır (Butterworth 2015).

- Hasta Durum İndeksi (Patient state index, PSI):

EEG nin zaman, frekans, faz bilgilerinin yanında beynin bölgesel EEG verilerini de kullanır. 5 derivasyonlu bilateral frontotemporal prob kullanarak beynin değişik alanlarındaki dalgaları analiz eder. PSI anestezi değeri 25-50 arasındadır (Keçik 2016).

- Narkotrend İndeksi:

Uyku sırasındaki EEG analizi için tasarlanmış olup, anestezi uygulamaları için tekrar düzenlenmiştir. Standart EKG elektrotları kullanılır (Keçik 2016). Anestezi seviyeleri A dan F ye derecelendirilmiştir ve A uyanıklığı ifade ederken, F0-1 burst supresyonu ifade eder (Butterworth 2015).

- Sıralanmış otoregresif indeks (Aline autoregressive index, AAI):

Genel anestezi altında önerilen sınır 10-25 tir (Butterworth 2015).

- Serebral durum indeksi (Cerebral state index, CSI):

Genel anestezi altında önerilen sınır 40-60 tır (Butterworth 2015).

- Entropi:

EEG dalgalarındaki değişik frekansların oluşturduğu düzensizlikten yola çıkarak geliştirilmiştir. 2003 yılında GE Healthcare, bu monitörü Entropi modülü olarak kullanıma sunmuştur. Algoritma, Fourier analizinden zaman ve frekans alanını kullandıktan sonra

frekans bilgilerine Shannon fonksiyonunu uygular. Bu yaklaşım ‘zaman-frekans dengeli spektral entropi’ olarak adlandırılır (Glass 1997).

Bu monitörizasyon sisteminde üç elektrotlu frontotemporal sensör kullanılarak tek kanallı EEG toplanır. Ancak frontal EEG, fasial kas aktivitesi nedeniyle EMG sinyallerinden de etkilenir. Diğer monitörlerde EMG verisi artefakt olarak yansır. İlk olarak Dutex-Ohmeda tarafından geliştirilen entropi modülünde, EEG dalgaları State entropi (SE, durum entropisi), EMG dalgaları ise Response entropi (RE, cevap entropisi) olarak değerlendirilmiştir. Hasta kas gevşetici etkisi altında iken RE değeri düşük olur, bu durumda SE değeri hipnozun derinliğini gösterir. Hasta kas gevşetici etkisinden kurtulup uyanmaya başladığında ise hem SE hem RE değerleri artar. İntravenöz ve inhalasyon anesteziikleri ile yapılan çalışmalar, Entropi monitörü için BIS ile paralel sonuçlar göstermişlerdir. (Viertiö-Oja 2004)

Entropi monitörü iki farklı entropi sayısı hesaplamaktadır. 0.8-32 Hz arasında frekansa sahip kortikal aktiviteyi yansıtan SE değerinin 0 olması izoelektrik EEG, 91 olması ise tam uyanıklığı temsil eder. 0.8-47 Hz frekansındaki frontal kas elektromiyografisini yansıtan RE değeri ise 0 ile 100 arasında değişir. Firma tarafından genel anestezi altında önerilen aralık her iki parametre için de 40-60 arasındadır. SE değeri bu aralık dışında ise hipnotik dozun değiştirilmesi önerilir. SE değeri bu aralıkta iken RE değeri SE değerinden 10 birimden fazla yüksek ise hastaya analjezik gerekli olabilir (Bein 2006, Morley 2011).

2.1.2. Analjezi Monitörleri

Ağrı, bilinçli bir tanımdır ve uyanık hastalarda ağrı değerlendirilmesi için tanımlanmış skalalar mevcuttur. Anestezi uygulanmış bilinçsiz bir hastada, laringoskopi veya cerrahi uyarılara verilen nöral tepkiye nosisepsiyon denir (Yaksh 1998). Anestezi altında, doku hasarı ile nosiseptörlerin santral sinir sistemini aktive etmesi, fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonlar meydana getirir. Analjezinin yetersiz olması, taşikardi, hipertansiyon, terleme, pupil çapında artma, takipne, göz yaşarması gibi otonomik yanıtlara sebep olabilir. Ancak bu yanıtlar, anestezi derinliği takibinde yeterince özgül olmadıkları gibi analjezi takibinde de tek başlarına güvenilir değillerdir.

Analjezi monitörleri (Tablo 2.2); ağırlı uyaran ile ağırsızlık arasındaki dengeyi ölçer (Büget 2015).

Tablo 2.2. Analjezi monitörizasyon yöntemleri

EEG Verilerine Dayalı Monitörler
- Bileşik Değişkenlik İndeksi (Composite Variability Index, CVI)
- Spektral Entropi (RE-SE)
Refleks Yolaklar
- Kardiyak Barorefleksin Susturulması (CARDEAN İndeksi)
- Pupil Çapının Ölçülmesi
- Nosiseptif Fleksiyon (RIII) Refleksi
Otonomik yanıtı kullanan monitörler
- Cilt İletkenliği
- Analjezi-Nosisepsiyon İndeksi (ANI)
- Cerrahi Pletismografik İndeks (SPI)

EEG Verilerine Dayalı Monitörler:

Anestezi derinliği monitörlerinde bahsedildiği gibi bu ölçüm daha çok anestezinin hipnoz bileşenini değerlendirmek için kullanılır. Ancak bazı parametrelerin analjezik komponenti yani nosisepsiyon-antinosisepsiye dengisini de yansıtabildiği gözlenmiştir.

- Bileşik Değişkenlik İndeksi (Composite Variability Index, CVI):

BIS monitöründeki 3 dakika aralıklı EEG ve frontal EMG ölçümlerini kullanarak hesaplanır (Ellerkmann 2013)

- Spektral Entropi (RE-SE):

Yukarıda bahsedildiği gibi RE analjezi yeterliliğini değerlendirmek için kullanılabilir (Mathews 2007).

Refleks Yolaklar:

- Kardiyak Barorefleksin Susturulması (CARDEAN İndeksi):

Kan basıncı yükseldiğinde, kalp debisini sabit tutmak amacıyla kalp hızının azalması fizyolojik yanıttır. Ancak ağrılı bir uyaran olduğunda, kan basıncındaki artışı kalp hızında geçici artış izler. CARDEAN (Cardiovascular Depth of Analgesia) indeksi (Alpha-2 Ltd., Lyon, Fransa), bu kardiyak baroreseptör refleks yanıtın baskılanmasını kullanan bir algoritmaya dayalı ölçümdür (Rossi 2012).

- Pupil Çapının Ölçülmesi:

Ağrılı bir uyarana yanıt olarak pupil dilatasyonu görülür (Larson 2008). Pupil çapının pupillometre adı verilen özel bir cihaz ile ölçülmesi gerekir. Güvenilir olmasına rağmen özellikle baş ve boyun cerrahisi sırasında göze ulaşım sağlanamayabilir.

- Nosisseptif Fleksiyon Refleksi:

Spinal refleks yanıtlar kullanılır. Ağrılı uyaran karşısında çekilme (RIII) refleksi için, retromalleolar aralıkta sural sinir uyarılarak, biceps femoris kasının cevabı EMG verileri ile değerlendirilir (Gruenewald 2013).

Otonomik yanıtı kullanan monitörler:

- Cilt İletkenliği (Med-Storm Stress Detector (Med-Storm Innovation AS, Oslo, Norveç)):

Palmar elektrotlarla çalışır ve elektrodermal aktiviteye dayanır. Sempatik sistem aktivasyonuna neden olan durumlar, palmar ve plantar terleme bezlerinin dolmasına, buradan salgılanan sıvı ve iyon sekresyonu ise cilt iletkenliğinin artmasına sebep olur (Storm 2008).

- Analjezi-Nosisepsiyon İndeksi (ANI (Metrodolaris, Fransa)):

Parasempatik otonom sinir sisteminin tonusunu ölçerek analjezi yeterliliğini yansıtır. Kalp hızı değişkenlikleri içinde iki R dalgası arasındaki zaman aralığının, solunum ile değişkenliğinin filtre edilerek ölçülmesi ve değerlendirilmesiyle elde edilen, 0-100

arasında sayısal bir değerdir. 30 ve altındaki değerler şiddetli ağrıyı, 30-50 arası orta dereceli ağrıyı, 50-70 arası ise yeterli analjeziyi gösterir (Jeanne 2009, Jeanne 2012).

- Cerrahi Pletismografik İndeks (Surgical Pleth Index, SPI):

Daha önce Surgical Stress Index (SSI) olarak bilinen ve yeniden adlandırılan Surgical Pleth Index (SPI), ağrılı uyarana yanıt olarak otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikleri ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Normalleştirilmiş fotopletismografik nabız dalga genliği (PNDGnorm) ve normalleştirilmiş kalp atım aralığına (KAAnorm) dayanan bir formülle hesaplanır (Huiku 2007):

$$SPI=100 - (0.7 \times PNDGnorm + 0.3 \times KAAnorm)$$

İndeks 0 (çok düşük cerrahi stres)-100 (çok yüksek cerrahi stres) arasında değişir. 50 değerinin, nosiseptif-antinosiseptif faktörlerin dengelendiği, ortalama bir stres düzeyini yansıtan değer olduğu düşünülmektedir (Ilies 2012).

SPI değeri, ağrılı uyarıyı yansıtması nedeniyle opioid konsantrasyonu ile ilişkilidir (Bergmann 2013). Ancak sempatik tonusu etkileyen faktörlerden etkilendiği için SPI değeri her zaman güvenilir değildir. İntravasküler volüm durumu (Won 2016), kalp pilleri (Hans 2011), atropin (Höcker 2010), antihipertansif ilaçlar (Bonhomme 2011, Won 2017), hipotermi (De Jonckheere 2015), cerrahi pozisyon (Ilies 2012), bilinç düzeyi (Cowen 2015, Ledowski 2016), uyanık hastalarda ise anksiyete ve duygusal stres (Ilies 2010, Cowen 2015) literatürde yaygın olarak bahsedilen limitasyonlardandır.

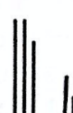
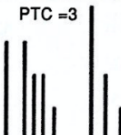
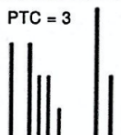
2.1.3. Nöromusküler Monitörizasyon

1958 yılında Christie ve Churchill-Davidson tarafından genel anestezi esnasında nöromusküler fonksiyonları değerlendirebilmek için sinir stimülatörleri tanımlanmıştır. Ancak uzun yıllar boyunca nöromusküler bloğun derecesi, anestezi ve analjezi yeterliliğinde olduğu gibi sadece klinik bulgular kullanılarak değerlendirilmiştir. Bunlar arasında, öksürme, yutkunma, dilini dışarı çıkarabilme, başını ve bacaklarını kaldırabilme gibi subjektif bulgular ya da pulmoner kompliansın indirekt göstergesi olan solunumun balona yansması, tidal volüm ve inspiratuar güç gibi objektif bulgular sayılabilir (Viby-Mogensen 1994).

Tekrarlanan veya infüze edilen yüksek kas gevşetici dozlarının sebep olabileceği problemler, nöromusküler monitörizasyon ile önlenabilir. Postoperatif dönemde rezidüel kas gevşeticinin tespit edilmesinde de önemli bir yeri vardır (Viby-Mogensen 1994).

Monitörizasyon, periferik sinir stimülatörü yardımıyla yapılır. Yüzeysel bir periferik sinire (ulnar, fasiyal, posterior tibial, peroneal sinirler) elektriksel uyarı verilir, bunun kasta oluşturduğu kontraksiyon yanıtı değerlendirilerek görsel verilere çevrilir (Keçik 2016). Sinir stimülatörü ile uygulanan elektriksel uyarının %20–25 fazlası “supramaksimal uyarı” olarak adlandırılır (Viby-Mogensen 1994) ve cihaz supramaksimal akım verebilmelidir. Optimal uyarı süresi ise 0,2-0,3 msn olmalıdır. 0,5 msn’yi aşan uyarılar kası doğrudan uyarabilir (Keçik 2016).

Sinir-kas kavşağı monitörizasyonunda kullanılan uyarı tipleri; tekli seğirme, dörtlü uyarı, tetanik uyarı, post-tetanik sayım ve çift patlamalı uyarılardır (Şekil 2.2.) (Keçik 2016).

Yöntem	Kas gevşetici yokluğunda	Nondepolarizan blok	Faz I Blok	Faz II Blok
TOF (Dörtlü dizi)				
Tetani				
Çift patlama				
Posttetanik potansiyasyon				

Şekil 2.2. Periferik sinir stimülasyon tipleri ve alınan blok cevapları (Keçik 2016)

Tekli Seğirme (Single Twitch, ST):

0.1 Hz (10 saniyede bir kere) ile 1 Hz (saniyede bir kere) arasında değişen frekansta 0,1-0,3 milisaniye süre ile tek bir supramaksimal uyarı verilir (Barash 2020).

Sinir-kas bloğunun düzeyinin saptanmasında, sinirin doğru yerinin belirlenmesinde ve ilaçların karşılaştırılmalı incelenmesinde kullanılır (Padjama 2002). Klinikte tekli uyarının (ST) kullanımı sınırlıdır. Blok tipleri arasında ayırım yapılması zordur, derin paralizilerde iyi bir gösterge değildir (Keçik 2016).

Dörtlü Uyarı (Train of Four, TOF):

1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde 0,5 saniye aralıklarla 2 Hz'lik dört supramaksimal uyarı verilir. Uyarılara alınan dördüncü yanıtın birinci yanıt yüksekliğine oranı (T_4/T_1) TOF oranıdır ve yüzde olarak ifade edilir. Her 10-12 saniyede bir tekrarlanabilir (Keçik 2016).

Değerlendirme yanıtların birbirine oranı ile yapıldığı için kontrol değere gereksinim duyulmaz. Kas gevşetici verilmeden önce dört yanıt yüksekliği de aynıdır. Bu şartlarda TOF oranı 1'dir. Non depolarizan blok sırasında bu oran azalır. Azalma blok derecesi ile ters orantılıdır. Reseptörlerin %70-75'i bloke olunca oran düşmeye başlar. Depolarizan blokta ise sönme görülmez ve TOF oranı 1 dir. Depolarizan bir ajan kullanıldığında TOF değeri görülüyorsa faz II blok gelişmiş demektir (Keçik 2016).

TOF oranının %70'ten daha fazla olması nöromusküler bloğun sonlanması lehine yorumlanır (Caldwell James 1995, Kayhan 1997).

Depolarizan ve non-depolarizan bloğu birbirinden ayırabilmesi, uyanık hastalarda tetanik uyarı veya çift patlamalı uyarıdan daha az ağrılı olması avantajları arasındadır (Barash 2020).

Tetanik Uyarı:

30 Hz üzerindeki bir frekansta tekrarlayan stimülasyonlardır. Sıklıkla 50 Hz'lik bir uyarının 5 saniye boyunca verilmesi şeklinde kullanılır.

Kas gevşetici verilmeden önce kasılma cevabı devam eder ve sönme görülmez. Kas gevşetici etkinliği tetanik stimülasyona sönme cevabının derecesi ile ölçülür. Non-depolarizan ve faz II blokta sönme olur (Padjama 2002, Keçik 2016).

Post-tetanik Sayım (Post-tetanic Count, PTC):

Derin blok sırasında tekli uyarı, tetanik uyarı, TOF gibi yöntemlerin hiçbirine yanıt alınamadığı durumlarda kullanılır. 5 saniye süren 50 Hz'lik uyarıdan 3 saniye sonra 1 Hz'lik tekli stimülasyon uygulanır. 0-6 seğirme yoğun blok varlığını gösterir. PTC 0 olduğunda daha fazla kas gevşetici ajan uygulaması önerilmez (Barash 2020). Blok yoğunluğu azalınca TOF uyarısına yanıt oluşmadan PTC yanıtı oluşur. PTC 6 dakikadan daha sık uygulanmamalıdır (Keçik 2016).

Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation, DBS):

50 Hz'de üç uyarı (veya ilki üç, sonraki iki) içeren ve 750 milisaniye aralıklı iki kısa tetanik stimülasyon verilerek, ikinci cevabın birinciye oranı değerlendirilir. TOF ile yakından koreledir. Tekrarlamak için 12-15 saniye beklenmelidir. Bir yanıt varken cerrahi paralizi yeterlidir, ikinci yanıt da güçlü ise blok antagonize edilebilir (Keçik 2016).

2.1.4. Anestezi Yeterliliği Monitörizasyonu

Genel anestezi pratiğinde kullanılan bir monitörizasyon yöntemi olan Adequacy of Anesthesia (AoA) modülü; anestezi, analjezik ve kas gevşetici ajanların yeterliliğinin değerlendirilmesinde kullanılan güncel bir sistemdir. Entropi ile beynin kortikal aktivitesi yani genel anestezinin amnezi ve bilinçsizlik paternleri hakkında bilgi verir. SPI ile vücudun analjezik yanıtı hakkında bilgi sağlar. Hareketsizliğin monitörizasyonu ise NMT (nöromuskuler transmisyon) ile sağlanır ve kas gevşetici yeterliliğini gösterir. AoA modülü, bu noninvaziv yöntemlerin bir kombinasyonunu görmemizi sağlar. SPI ve SE değerlerinin bir araya getirilip çizildiği bir grafik mevcuttur. Bu ölçümler ise intravenöz hipnotik ajanlar, inhalasyon anestezi ajanlar, opioidler ve kas gevşetici ajanların uygulanmasında hasta için özelleştirilmiş anestezi uygulamasına yardımcı olur (Anestezi Yeterliliği 2020).

2.2. PREOPERATİF ANKSİYETE

Anksiyete, tanımlanması zor bir endişe ve korku duygusudur. Korku duygusunun aksine anksiyete; bilinmeyen, içten gelen, kökeni iç çatışmaya dayalı olan bir tehdide karşı gösterilen bir tepkidir (Köroğlu 2004).

Preoperatif anksiyete; hastalığa, hastane yatışına, cerrahiye, anesteziye veya bilinmeyen bir nedene karşı gelişen gerginlik ya da huzursuzluk durumudur (Maranets 1999). Preoperatif anksiyetenin derecesi; tanı, tutulan organ ve sistem, operasyonun riski ve hastanın buna ilişkin önyargılarıyla değişebilir (Cimilli 2001).

Preoperatif anksiyetenin önemli nedenlerinden biri anesteziye ilişkin kaygılardır. Bu kaygılar arasında; anesteziden uyanamama, ameliyat esnasında uyanmak ve ağrı duymak (Demir 2009), anestezistin bilgi ve tecrübe yetersizliği (Shevde 1991), anlamsız konuşmalar, ameliyat sonrası yoğun bakımda kalmak (Domar 1989) ve ölüm (Ceyhan 2000) sayılabilir.

Anksiyetenin intraoperatif ve postoperatif dönemde de etkileri olmaktadır. Hastalarda katekolamin salgılanmasını artırır ve katekolaminler taşikardi, aritmi ve hipertansiyona sebep olur (Kim 2010). Yüksek anksiyete, anestezik ilaç ihtiyacını önemli derecede arttırmakta ve postoperatif iyileşmeyi etkilemektedir (Carr 2005, Kim 2010).

Hastalardaki preoperatif anksiyete ölçümü Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (STAI), Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS) ve Mini Mental Test (MMT) gibi yöntemlerle yapılabilmektedir.

APAIS; 1996 yılında geliştirilen, operasyon öncesi anksiyetenin değerlendirilmesinde kullanılan testlerden biridir (Moerman 1996). Hastanın kaygı kaynağı ve kaygısının şiddetini değerlendirmeye olanak verir. Bu test basit ve hızlı bir şekilde uygulanabilir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS)

Anestezi nedeniyle endişeliyim.
Sürekli anesteziyi düşünüyorum.
Anestezi konusunda olabildiğince fazla bilgi edinmek istiyorum.
Cerrahi işlem nedeniyle endişeliyim.
Sürekli uygulanacak cerrahi işlemi düşünüyorum.
Cerrahi işlem konusunda olabildiğince fazla bilgi edinmek istiyorum.
1: Hiç yok 2 3 4 5: Aşırı

Bu skala, anesteziye duyulan kaygı, cerrahi işlemde duyulan kaygı ve bilgi eksikliğinden duyulan kaygıyı değerlendirmeye yönelik 6 ifade içerir. Her ifadeye şiddetle göre 5’li Likert ölçeği’ne dayanan sayısal değerler verilir; bu değerler 1-hiç, 2-hafif, 3-orta, 4-şiddetli, 5-aşırı şiddetli anlamına gelir.

Anestezi anksiyetesi (APAIS A) 1. ve 2. sorulara, cerrahi anksiyete (APAIS C) 4. ve 5. sorulara verilen puanlar ile hesaplanır. Toplam anksiyete skoru (APAIS A+C) hesaplanırken her ikisi toplanır. 3. ve 6. sorular ise anestezi ve cerrahi ile ilgili bilgi edinme isteğini (APAIS I) ifade eder.

APAIS kaygı ölçeğindeki puanlar 4 (endişeli değil) ile 20 (çok endişeli) arasında değişmektedir.

2.3. MENSTRUEL SİKLUS VE HORMONAL SİSTEM

Kadın hormonal sistemi üç ayrı hormondan oluşur:

1. Hipotalamustan salgılanan; gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH).
2. Ön hipofiz hormonlarından; folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH). Bu hormonların her ikisi de GnRH ye yanıt olarak salgılanır.
3. Ovaryum hormonları; östrojen ve progesteron. Bu hormonlar FSH ve LH ye yanıt olarak, overler tarafından salgılanır.

Kadınlarda aylık döngü sürecinde, bu hormonların sekresyon miktarları ritmik değişkenlik gösterir. Siklusun farklı bölümlerinde son derece farklı hızlarda salgılanırlar. Bu ritmik model menstruel siklus olarak adlandırılır (Guyton 2000).

2.3.1. Gonadal Hormonlar

Östrojen:

Gebe olmayan kadınlarda başlıca overlerden, az miktarda da adrenal korteksten salgılanır. Gebelikte ise çok büyük miktarlarda plasentadan salgılanır. Vücutta üç formda bulunabilir; östradiol, östriol ve östron.

Östradiol, en önemli formudur. Siklus başında yaklaşık 50 pg/mL olan düzeyi, folikülün büyümesine paralel olarak artar. Siklusun yaklaşık 11-12. günlerinde ise pik yaparak 300-400 pg/mL'ye ulaşır. Östrojen pikinden yaklaşık 36 saat sonra, LH piki gerçekleşir. Ovulasyondan sonra miktarında geçici bir azalma olur. Luteal fazda ise, hiç bir zaman preovulatuvar pik değerini geçmez ve 50-400 pg/mL arasında değişen değerlerde saptanır. Menstruasyona birkaç gün kala, yani normal siklusun 25-26. günlerinde ise 50 pg/mL değere düşer (Yıldırım 2002).

Östrojen primer olarak, kadınlarda üreme ile ilgili süreçlerin geliştirilmesi ve sürdürülmesini sağlar. Östrojenler uterus, vagina ve fallop tüplerinin gelişimi ve fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Ayrıca meme gelişimi, osteoblastik aktivite, vücut ve elektrolit metabolizması üzerine etkileri vardır. (Guyton 2000)

Progesteron:

Progestinler içerisinde en önemli olanıdır. Gebe olmayan kadınlarda, siklusun yalnızca luteal fazında, korpus luteumdan salgılanır. Gebeliğin 4. Ayından sonra ise plasentadan salgılanır. Preovulatuvar dönemde salgılanması başlar ve midluteal fazda en yüksek seviyededir. Siklusun 25-26. günlerinde ise foliküler fazdaki seviyesine iner. Luteal faz boyunca 5-15 ng/mL arasında değişkenlik gösterir (Yıldırım 2002).

Progesteronun başlıca etkisi; menstruel siklusun luteal fazında uterus endometriumunu gebelik için hazırlamak ve gebeliğin devamını sağlamaktır. Termojenik etkilidir. (Guyton 2000)

2.3.2. Menstruel Siklus

Erişkin bir kadında, siklus ortalama 28 gün sürer ve 23-35 gün arası normal sınırlarda kabul edilir. Adet kanamasının ilk günü döngünün 1. günü olarak kabul edilir. Gebe kalınmadığında, korpus luteumun gerilemesi ve dolayısıyla progesteron ve östrojen seviyelerinin düşmesi adet görmeye neden olur. Normal adet kanaması 3 ila 7 gün sürer ve menstrusyon aşaması tamamlanır.

Foliküler ve luteal fazların her biri üreme çağındaki kadınlarda ortalama 14 gün sürer. Siklus uzunluğundaki değişkenlikler, ergenlik ve premenapozal dönemlerde daha sıktır. Luteal faz süresi sabit kalırken, siklus sürelerindeki değişiklik folliküler fazda değişiklik ile sonuçlanır (Beckmann 2010).

Foliküler Dönem

Luteal fazın sonunda, estradiol, progesteron ve LH serum konsantrasyonları en düşük seviyelerine ulaşır. Menstruasyonun başlamasından sonra ilk birkaç gün içinde FSH ve LH konsantrasyonları artış gösterir, bu artış FSH için daha belirgindir. Böylece yeni üreme döngüsü için foliküler büyüme çoktan başlatılmış olur.

Foliküler faz sırasında östradiol seviyeleri yükselir ve FSH'de düşüşe neden olur. Erken foliküler fazda LH düşük kalır. Ancak artan östrojen seviyeleri LH salınımı üzerinde pozitif feedback sağlar ve LH, orta foliküler fazda yükselmeye başlar. Birkaç folikül olgunlaşma sürecine başlasa da, ovulasyon öncesinde foliküllerden bir tanesi daha fazla

olgunlaşır. Daha fazla olgunlaşan bu folikül, diğerlerinden daha fazla estradiol salgılar. Salgılanan estradiol, hipotalamusa etki ederek ön hipofiz bezinden daha fazla FSH salgılanmasını baskılar. Bu yolla diğer foliküllerin büyümesi engellenmiş olur. Böylece, en büyük folikül intrensek pozitif feedback etkilerle büyümeye devam ederken, diğerleri geriler ve atreziye uğrar (Guyton 2000, Beckmann 2010).

Ovulasyon Dönemi

Dominant folikülün salgıladığı estradiol miktarı artarken hipofize pozitif feedback ile ovulasyondan yaklaşık 2 gün önce LH yükselmeye başlar. FSH da aynı süreç içinde 2-3 kat artar. Siklusun 11-13. günlerinde, LH piki gerçekleşir ve ovulasyon tetiklenir. LH piki ile, granülosa ve teka hücreleri daha çok progesteron, daha az östrojen salgılayan hücrelere dönüşür. Progesteron salgılanmaya başlanmasıyla, ovulasyon gerçekleşir.

LH pikinden sonra dominant foliküldeki oosit ilk mayoz bölünmesini gerçekleştirir. Döllenme meydana gelene kadar oosit ikinci mayoz bölünmenin metafazında bekler.

Ovulasyon sırasında oosit folikülden atılır ve folikül korpus luteuma dönüştürülür. (Guyton 2000, Beckmann 2010).

Luteal Dönem

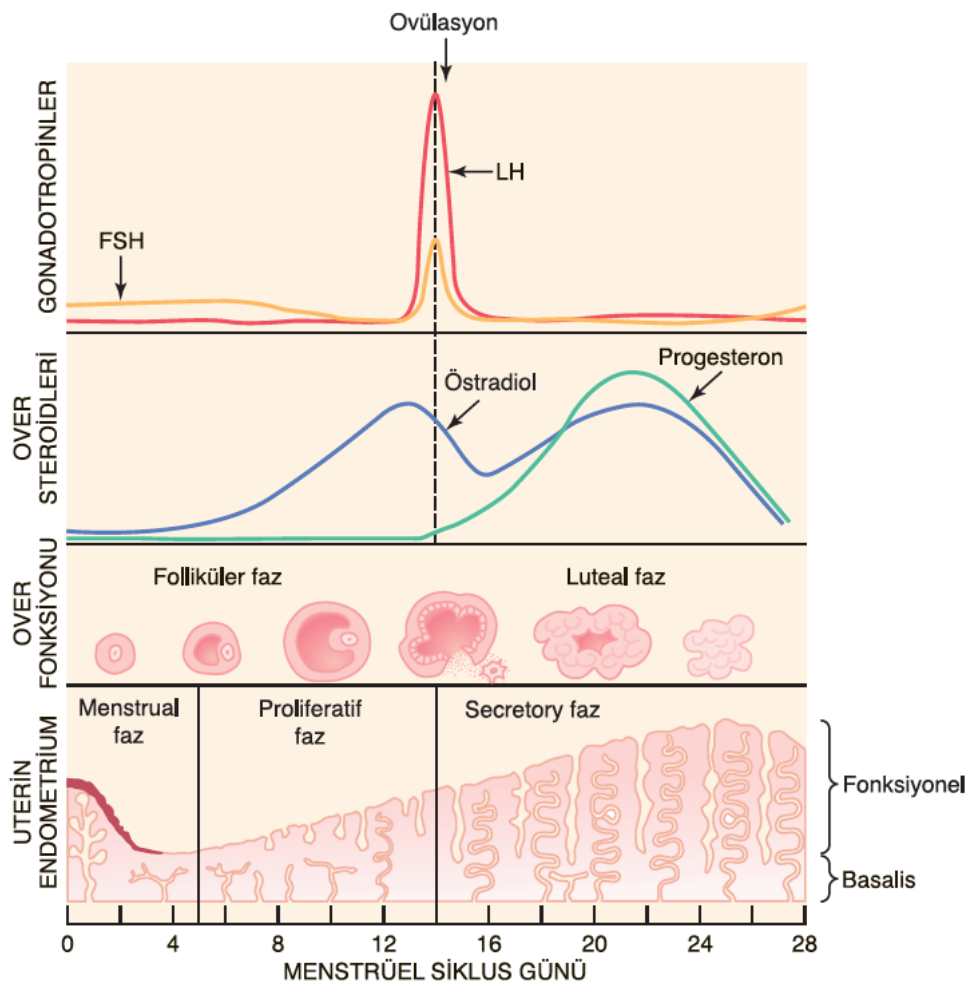
Bu dönem, östrojen baskın durumdan progesteron baskın duruma geçiş ile karakterizedir.

Ovumun folikülden atılmasını izleyen ilk birkaç saatte, geride kalan granüloza ve teka hücreleri hızla lutein hücrelerine dönüşür, hücrelerin çapları genişler ve sarımsı bir renk kazanırlar. Bu sürece luteinizasyon, toplam hücre kütlelerine de korpus luteum adı verilir. Korpus luteum, büyük miktarlarda progesteron ve estradiol salgılayan, sekresyon kapasitesi çok yüksek bir yapıdır. Progesteron artışı, FSH ve LH üzerine negatif feedback etki yapar. Bu nedenle her iki hormonun seviyeleri luteal faz sırasında düşer.

Progesteron üretimi ovulasyondan yaklaşık 24 saat önce başlar ve hızla yükselir. Maksimum seviyeye ise ovulasyondan 3-4 gün sonra ulaşır. Korpus luteumun ömrü yaklaşık 9-11 gündür. Sonrasında gebelik oluşmazsa korpus luteum geriler ve progesteron üretimi belirgin olarak azalır. Progesteron seviyesindeki düşüş ile FSH üzerindeki negatif

feedback etki ortadan kalkar. Böylece FSH seviyeleri menstrüasyondan ve yeni bir döngünün başlamasından önce tekrar yükselmeye başlar.

Oosit döllendirse ve implantasyon meydana gelirse, ortaya çıkan zigot, korpus luteumu 6-7 hafta daha tutan insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılamaya başlar. Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron, erken dönemde korpus luteum tarafından salgılanır. 9-10 haftalık gebelikte ise plasental steroidogenez oluşmuştur ve plasental progesteron üretimi gerçekleşir (Beckmann 2010).



Şekil 2.3. Menstruel siklus, ovaryan ve uterin döngü (Üstün 2009)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Genel anestezi altında rinoplasti yapılan kadın hastalarda, Adequacy of Anesthesia monitörizasyonu eşliğinde, menstruel siklusun farklı fazlarının anestezi derinliği üzerine etkilerini incelemeyi amaçladığımız çalışmamız; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı (22 Mayıs 2019 tarihli, 14567952-050/868 sayılı karar) alınarak, hastanemiz Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ameliyathanesinde yapıldı.

Genel anestezi altında rinoplasti yapılması planlanan 18-49 yaş arası, düzenli menstruel siklusları bulunan, fiziksel statüsü Amerikan Anestezistler Cemiyeti (American Society of Anesthesiology –ASA) sınıflamasına göre ASA I-II olarak değerlendirilen kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilecek her hastaya çalışma hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Hamilelik durumu bulunan ve emziren, irregular menstruel siklusları olan, ovulatuar siklusu etkileyen ilaç ve hormon kullanımı olan, amenoreik, iletişim güçlüğü bulunan, ileri derece kalp, böbrek, karaciğer ve serebrovasküler yetmezliği bulunan ve gönüllü olmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örneklem büyüklüğünü saptamak için her iki gruptan 6 hasta ile pilot çalışma yapıldı ve verileri analiz edildi. Toplam remifentanil dozu (mcg/kg) baz alınarak, yanılma payı (α) %0.1 ve güç (β) %90 olacak şekilde örneklem büyüklüğü hesaplandı ve her grupta minimum 25 hasta alınması gerektiği tespit edildi.

Preoperatif değerlendirme esnasında, tüm hastalardan menstruel siklusuyla ilgili bilgi alındı. Çalışmaya uygun olarak dahil edilen hastalardan, Progesteron, Estradiol, FSH (Folikül Stimulan Hormon), LH (Luteinizan Hormon) düzeyleri çalışıldı. Menstruel siklusun günleri, son siklusun ilk günü (Son adet tarihi-SAT) 1.gün kabul edilerek belirlendi. Menstruel siklusun 6-12. günleri arasında olan hastalar foliküler (Grup F) ve 18-24. günleri arasında olan hastalar luteal (Grup L) grup olarak adlandırıldı. Periovulatuar ve perimenstruel dönemler hormon düzeylerinde dalgalanma ile karakterize olduğu için bu dönemler çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda, SAT'a göre gruplara dahil edilen hastaların laboratuvar hormon değerleri bulundukları faz ile uyumlu değilse çalışma dışı bırakıldı. Grup F'de 40 ve Grup L'de 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra demografik özellikleri (yaş, boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ)) kaydedildi. Tüm olgulara anksiyete değerlendirilmesi için Amsterdam Preoperatif Anksiyete ve Bilgi Skalası (APAIS) uygulandı ve değerler APAIS A (anestezi ile ilgili anksiyete), APAIS C (cerrahi ile ilgili anksiyete), APAIS I (bilgilendirilme isteği) ve APAIS A+C (toplam anksiyete) olarak kaydedildi (Tablo 2.3).

Tüm olgulara standart monitörizasyon olarak; EKG (elektrokardiyogram), NIBP (noninvaziv kan basıncı) ölçümü, pulsoksimetre (SpO₂) takibi, Adequacy of Anesthesia (AoA; entropi, SPI, NMT) monitörizasyonu uygulandı (Şekil 3.1, Şekil 3.2). Bazal, entübasyon sonrası, cerrahi işlem sırasında aralıklı ve ekstübasyon sonrasındaki (Tablo 3.1) kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), entropi, SPI ve TOF değerleri kaydedildi.

Tüm hastalara 3 dk %100 O₂ ile preoksijenizasyon yapıldıktan sonra, 0.02 mg/kg midazolam, 1 mcg/kg fentanil, 1 mg/kg lidokain, 2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı. Hastalar AoA monitörizasyonuna göre uygun şartlar oluşunca (TOF: 0, entropi: 40-60, SPI: <50) entübe edildi. Anestezi idamesine 1 MAC (minimum alveolar konsantrasyon) desfluran ve 0,1 mcg/kg/dk remifentanil ile başlandı. Cerrahi işlem boyunca Entropi indeks değeri 40-60 olacak şekilde end-tidal desfluran dozu, SPI değeri 50 nin altında olacak şekilde remifentanil infüzyon dozu ayarlandı. İşlem sonunda toplam cerrahi süre, toplam remifentanil dozu (mcg), toplam desfluran dozu (ml) kaydedildi. Anestezik ve analjezik ajanlar kesildikten sonra, ekstübasyona kadar geçen süre ekstübasyon süresi olarak; ekstübasyon ve spontan göz açıklığı arasında geçen süre uyanıklık zamanı, ekstübasyon ve Modifiye Aldrete Skoru (MAS) ≥ 9 (Tablo 3.2) olana kadar geçen süre derlenme zamanı olarak kaydedildi. Uyandıktan sonra postoperatif derlenme ünitesine alınan hastalar, MAS ≥ 9 olunca servise devredildi.



Şekil 3.1. İntraoperatif AoA modülü parametreleri



Şekil 3.2. Postoperatif (Ekstübasyon sonrası) AoA modülü parametreleri

Tablo 3.1. Verilerin kaydedilme zamanları

İndüksiyon Öncesi
Entübasyon Sonrası
5.dk
10.dk
15.dk
30.dk
45.dk
60.dk
Ekstübasyon sonrası

Tablo 3.2. Modifiye Aldrete Skor Sistemi

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı < 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı $\pm$ 20 – 50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı > 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
Oksijen saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı, yüzde değerleriyle, sürekli sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile istatistiksel olarak ve histogram grafiği ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında independent samples t-test, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin aynı grup içerisindeki farklı ölçümleri arasındaki karşılaştırmalarında Freidman testi kullanılmıştır. p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlılık için sınır olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gruplar arası yaş, vücut ağırlığı, boy ve BKİ değerleri farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indeksinin gruplara göre dağılımı

Değişkenler	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	p
Yaş (yıl)	28,20±8,33	24,88±6,17	0,097
Vücut ağırlığı (kg)	60,90±12,02	56,18±11,21	0,062
Boy (cm)	166,00±5,54	164,92±5,67	0,394
BKİ (kg/m ²)	22,06±3,95	20,65±3,64	0,102

Gruplar arasında ASA sınıflaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,592$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. ASA sınıflamasının gruplara göre dağılımı

ASA sınıflaması	Grup F (n=40)		Grup L (n=40)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
I	32	80,0	30	75,0	0,592
II	8	20,0	10	25,0	

Grup L'nin menstrual siklus günü, progesteron, estradiol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ($p<0,001$), FSH değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük idi ($p=0,004$). Gruplar arasında LH değeri bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,092$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların menstrual siklus günü, progesteron, estradiol, FSH ve LH düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Değişkenler	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	p
Menstruel siklus günü	8,98±2,35	21,20±2,55	<0,001
Progesteron (pg/L)	0,24±0,15	6,33±4,54	<0,001
Estradiol (pg/L)	93,72±53,32	120,45±47,14	0,004
FSH (U/L)	5,72±1,75	3,72±1,64	<0,001
LH (IU/L)	8,28±2,90	7,14±3,05	0,092

APAIS ölçeğinde alınan skorlar gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların APAIS ölçeğinden aldığı skorların gruplara göre dağılımı

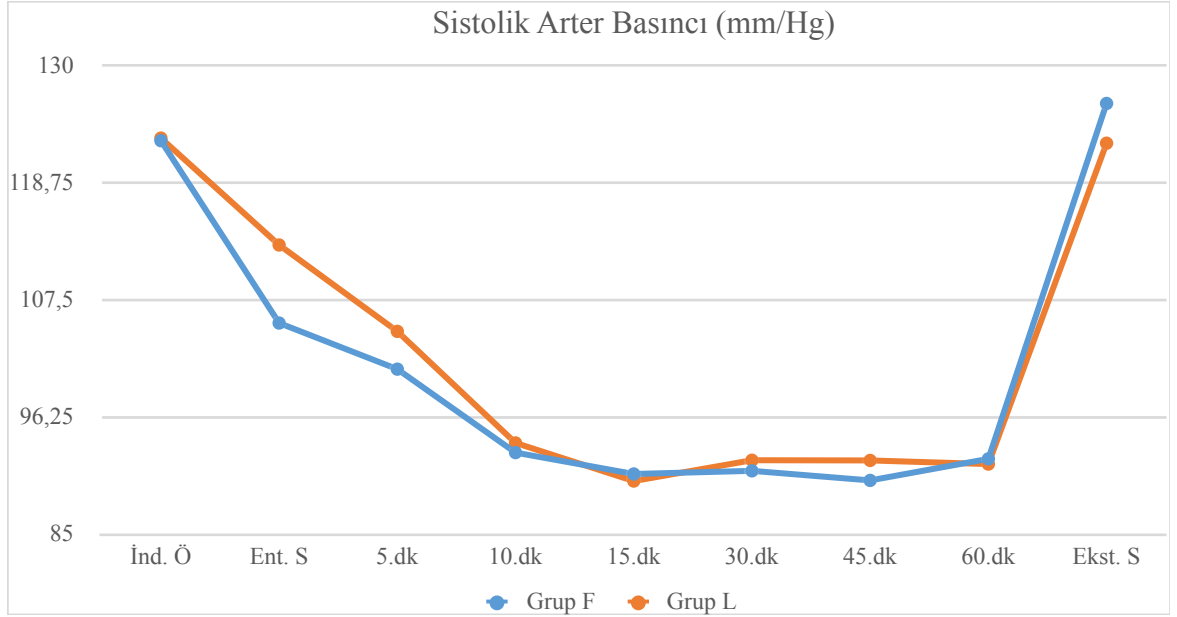
Değişkenler	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	p
Anestezi ile ilgili anksiyete (APAIS A)	4,88±2,86	5,03±2,84	0,803
Cerrahi ile ilgili anksiyete (APAIS C)	5,42±2,64	6,28±3,70	0,382
Bilgi edinme isteği (APAIS I)	5,68±2,83	5,80±2,93	0,861
APAIS	10,30±4,44	11,05±5,25	0,596

Kaydedilen sistolik arter basınç değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası sistolik arter basınçlarının gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Sistolik arter basıncı (mm/Hg)		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
İndüksiyon Öncesi	122,77±13,13	123,02±16,70	0,941
Entübasyon Sonrası	105,25±16,09	112,75±16,17	0,062
5.dk	100,82±15,18	104,45±17,65	0,453
10.dk	92,80±12,13	93,73±16,52	0,610
15.dk	90,75±11,58	90,07±9,65	0,778
30.dk	91,05±10,48	92,07±10,27	0,660
45.dk	90,13±12,89	92,05±12,12	0,314
60.dk	92,20±12,11	91,70±10,59	0,845
Ekstübasyon sonrası	126,35±11,92	122,53±10,72	0,135
Grup içi p	<0,001	<0,001	

İndüksiyon öncesi kaydedilen sistolik arter basınç değerleri entübasyon sonrasında düşmeye başlamış, cerrahinin 10-60.dk'ları arasında yatay seyretmiş, ekstübasyon sonrasında ise tekrar yükselmiştir. Anestezi sırasında kaydedilen sistolik arter basınç değerleri zaman içerisinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$). Entübasyon sonrası grup F'de gözlenen düşüş daha fazladır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası sistolik arter basınçlarının grafiksel gösterimi

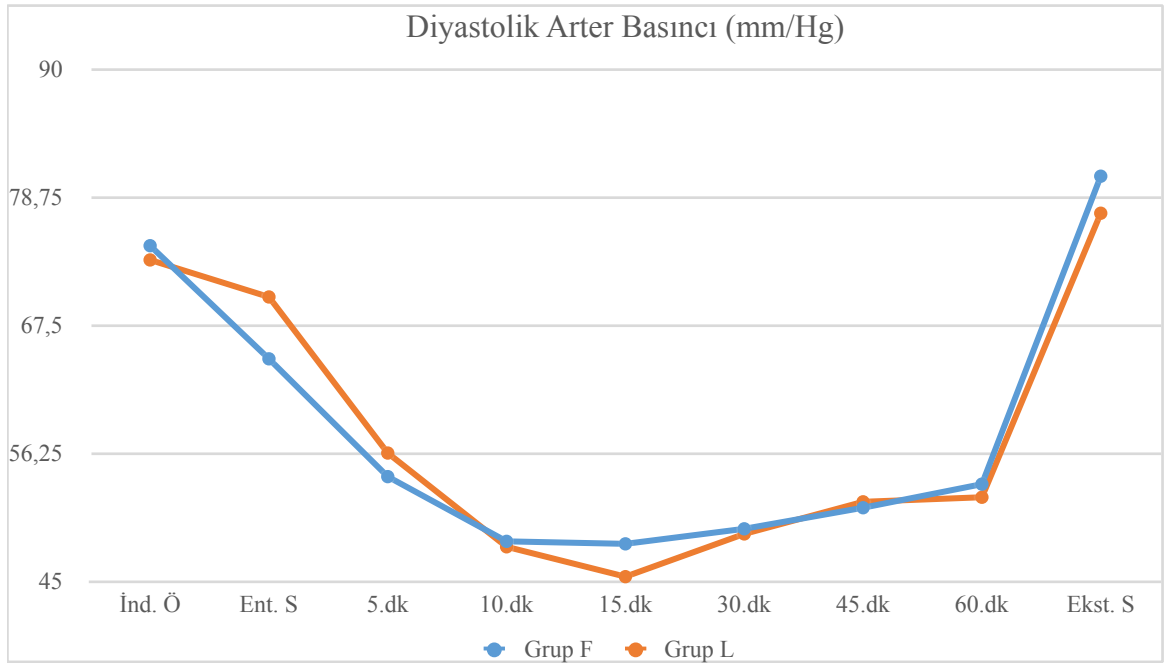
İnd. Ö= İndüksiyon Öncesi, Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

İndüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası kaydedilen diyastolik arter basıncı değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası diyastolik arter basınçlarının gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Diyastolik arter basıncı (mm/Hg)		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
İndüksiyon Öncesi	74,50±8,62	73,35±10,67	0,597
Entübasyon Sonrası	64,57±12,43	70,00±14,70	0,079
5.dk	54,23±11,07	56,30±12,65	0,437
10.dk	48,55±8,77	48,07±10,36	0,825
15.dk	48,33±8,25	45,45±7,13	0,099
30.dk	49,65±7,27	49,20±9,17	0,809
45.dk	51,50±9,10	52,02±10,33	0,776
60.dk	53,57±9,76	52,42±10,17	0,482
Ekstübasyon sonrası	80,60±11,30	77,35±8,69	0,153
Grup içi p	<0,001	<0,001	

İndüksiyon öncesi kaydedilen diyastolik arter basınç değerleri entübasyon sonrasında düşmeye başlamış, ekstübasyon sonrasında ise tekrar yükselmiştir. Anestezi sırasında kaydedilen diyastolik arter basınç değerleri zaman içerisinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası diyastolik arter basınçlarının grafiksel gösterimi

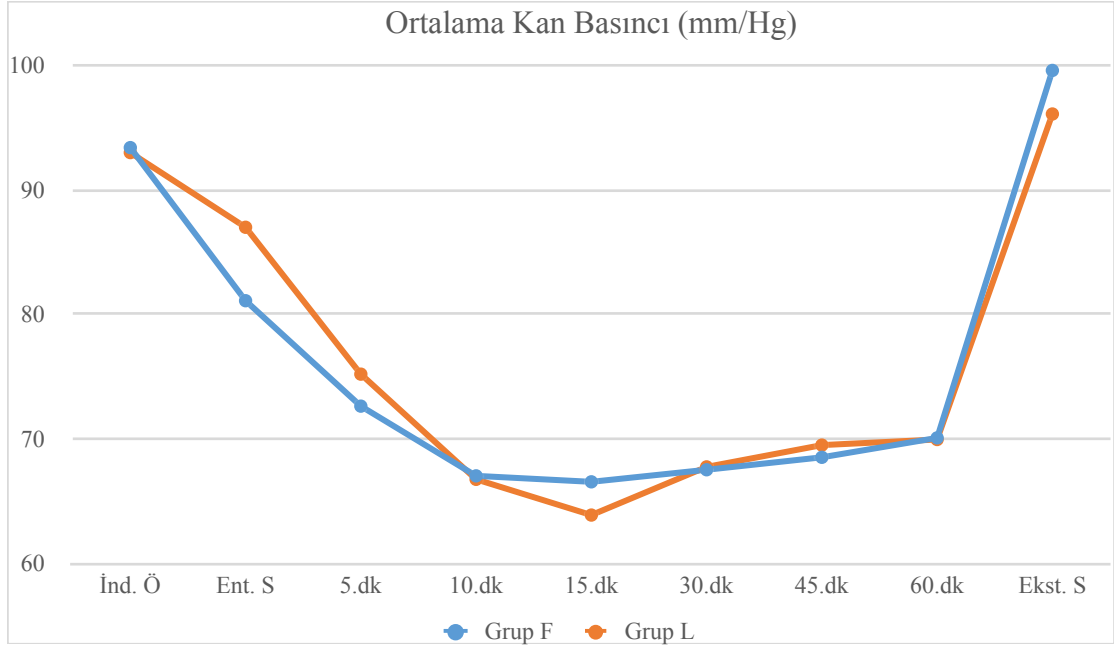
İnd. Ö= İndüksiyon Öncesi, Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

İndüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası kaydedilen ortalama arter basınç değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası ortalama arter basınçlarının gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Ortalama arter basıncı (mm/Hg)		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
İndüksiyon Öncesi	93,40±9,61	93,00±12,35	0,872
Entübasyon Sonrası	81,10±12,55	87,00±14,13	0,052
5.dk	72,63±11,20	75,20±12,71	0,339
10.dk	67,03±8,29	66,75±11,05	0,900
15.dk	66,55±8,47	63,88±7,40	0,136
30.dk	67,52±7,30	67,75±8,12	0,897
45.dk	68,52±9,27	69,50±9,31	0,464
60.dk	70,08±9,91	69,95±9,06	0,953
Ekstübasyon sonrası	99,60±10,50	96,10±8,40	0,104
Grup içi p	<0,001	<0,001	

İndüksiyon öncesi kaydedilen ortalama arter basınç değerleri entübasyon sonrasında düşmeye başlamış, cerrahinin 10-60.dk'ları arasında yatay seyretmiş, ekstübasyon sonrasında ise tekrar yükselmiştir. Anestezi sırasında kaydedilen ortalama arter basınç değerleri zaman içerisinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası ortalama arter basınçlarının grafiksel gösterimi

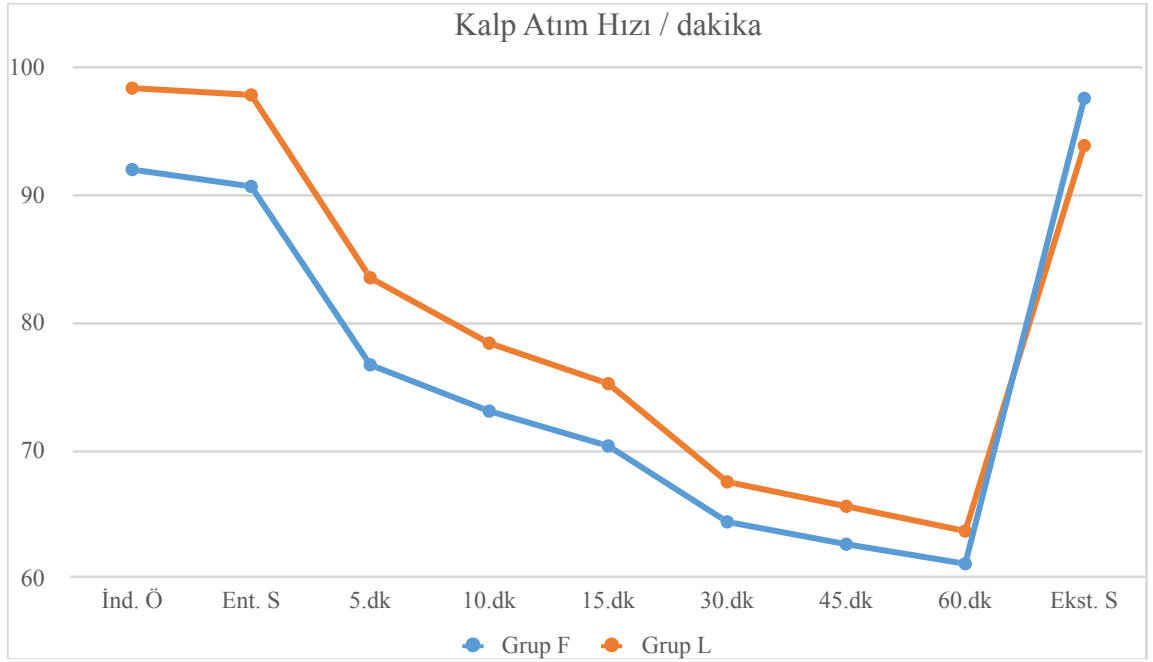
İnd. Ö= İndüksiyon Öncesi, Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

Kaydedilen kalp atım değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası kalp atım hızlarının gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Kalp Atım Hızı / dakika		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
İndüksiyon Öncesi	92,00±15,25	98,38±13,97	0,055
Entübasyon Sonrası	90,68±13,74	97,85±21,73	0,172
5.dk	76,70±11,49	83,52±25,41	0,126
10.dk	73,08±9,80	78,40±14,48	0,058
15.dk	70,35±10,55	75,23±13,25	0,073
30.dk	64,40±5,37	67,53±9,48	0,075
45.dk	62,65±6,81	65,62±8,12	0,080
60.dk	61,12±7,14	63,68±8,32	0,145
Ekstübasyon sonrası	97,58±15,27	93,88±13,95	0,261
Grup içi p	<0,001	<0,001	

İndüksiyon öncesi kaydedilen ortalama kalp atım hızı entübasyon sonrasına kadar paralel seyretmiş, cerrahi sırasında düşmeye başlayarak cerrahinin 60.dk'sına kadar her iki grupta da düşmeye devam etmiştir. Ekstübasyon sonrasında ise hızla artarak indüksiyon öncesi seviyeye yükselmiştir. Her iki grubun da zaman içerisindeki kalp atım hızı değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p<0,001$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası kalp atım hızlarının grafiksel gösterimi

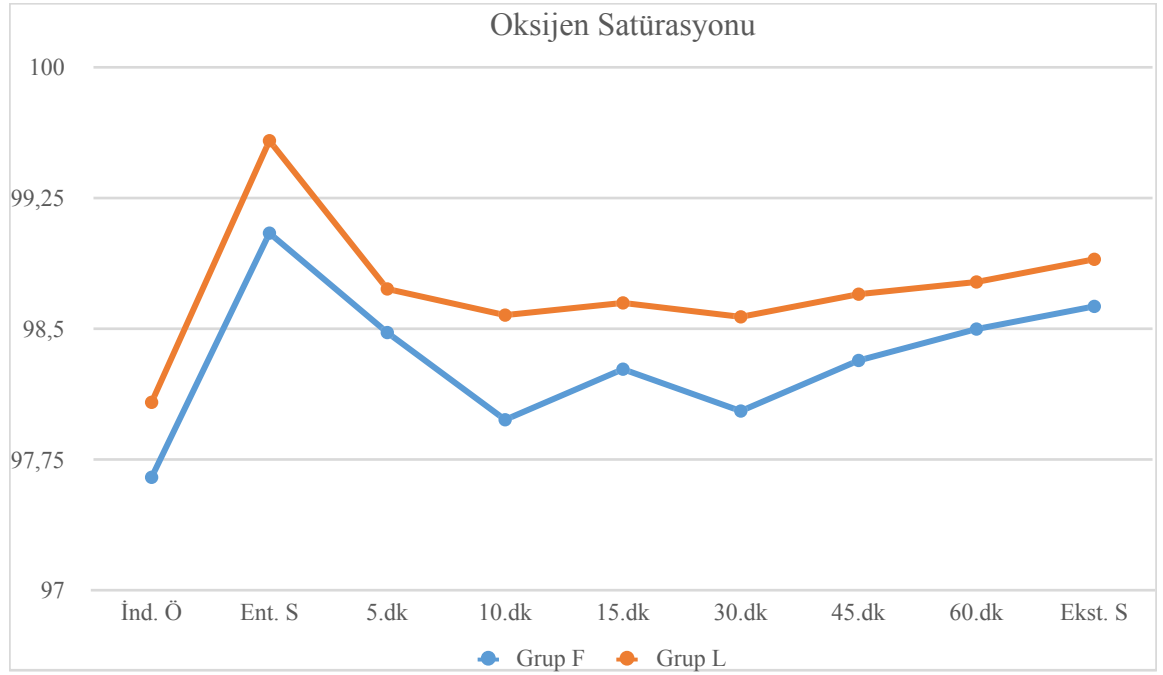
İnd. Ö= İndüksiyon Öncesi, Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

Gruplar arasında kaydedilen SpO₂ değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası oksijen satürasyonlarının gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Oksijen Satürasyonu (SpO ₂)		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
İndüksiyon Öncesi	97,65±1,03	98,08±1,27	0,084
Entübasyon Sonrası	99,05±1,11	99,58±21,46	0,520
5.dk	98,48±0,93	98,73±0,99	0,062
10.dk	97,98±1,87	98,58±0,81	0,051
15.dk	98,27±1,01	98,65±0,80	0,066
30.dk	98,03±1,86	98,57±0,75	0,066
45.dk	98,32±1,02	98,70±0,91	0,057
60.dk	98,50±0,96	98,77±0,89	0,111
Ekstübasyon sonrası	98,63±1,35	98,90±1,19	0,383
Grup içi p	<0,001	<0,001	

İndüksiyon öncesi kaydedilen SpO₂ değerleri entübasyon sonrası artmış, cerrahi sırasında bir miktar düşerek ekstübasyon sonrasına kadar paralel bir seyir izlemiştir. İndüksiyon öncesinden itibaren grup F ile karşılaştırıldığında, grup L'nin bütün SpO₂ değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Zaman içerisinde SpO₂ seyri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastaların indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası oksijen satürasyonlarının grafiksel gösterimi

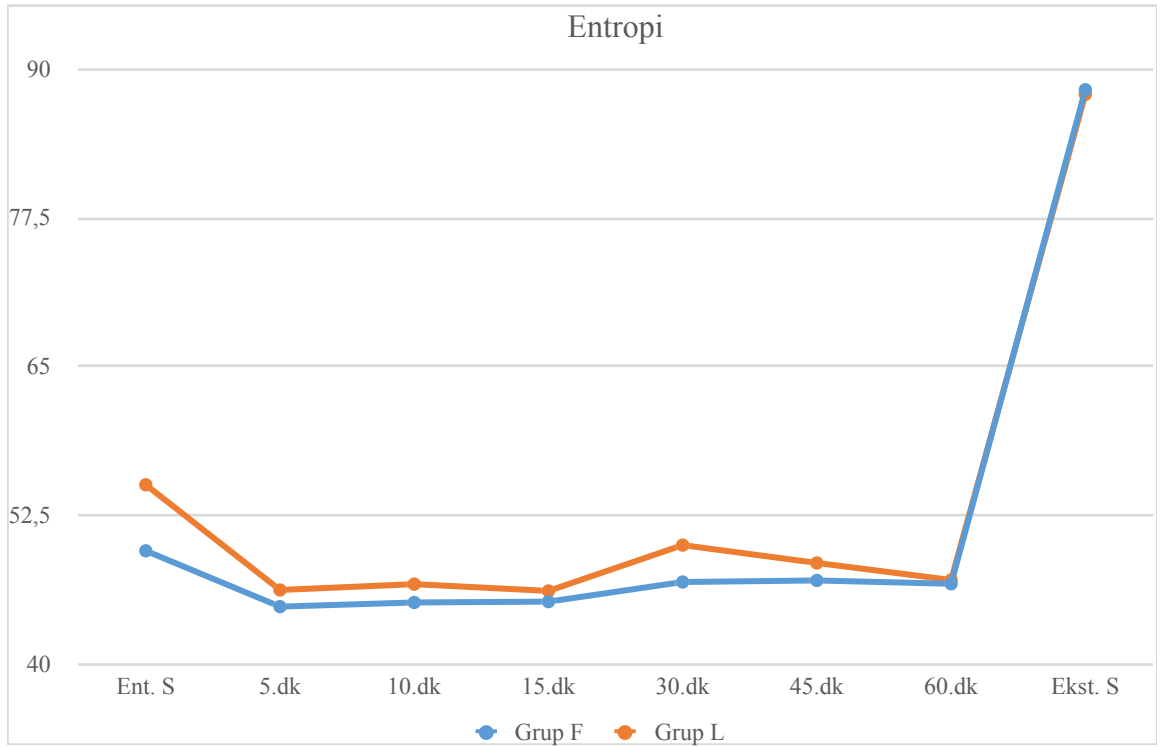
İnd. Ö= İndüksiyon Öncesi, Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

Kaydedilen entropi değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası entropi değerlerinin gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Entropi		Gruplar arası P
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
Entübasyon Sonrası	49,52±14,03	55,07±15,02	0,092
5.dk	44,83±8,36	46,23±7,30	0,428
10.dk	45,18±8,35	46,72±7,95	0,249
15.dk	45,25±8,74	46,15±9,33	0,657
30.dk	46,90±6,84	50,00±7,81	0,063
45.dk	47,03±8,66	48,50±8,14	0,435
60.dk	46,75±9,00	47,07±7,42	0,861
Ekstübasyon sonrası	88,27±3,53	87,88±2,85	0,460
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Entübasyon sonrası entropi değeri cerrahinin 5.dk'sında hafif düşerek cerrahinin 60.dk'sına kadar paralel seyretmiş, ekstübasyon sonrasında hızla yükselmiştir. Zaman içerisinde entropi değerinin seyri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası entropi değerlerinin grafiksel gösterimi

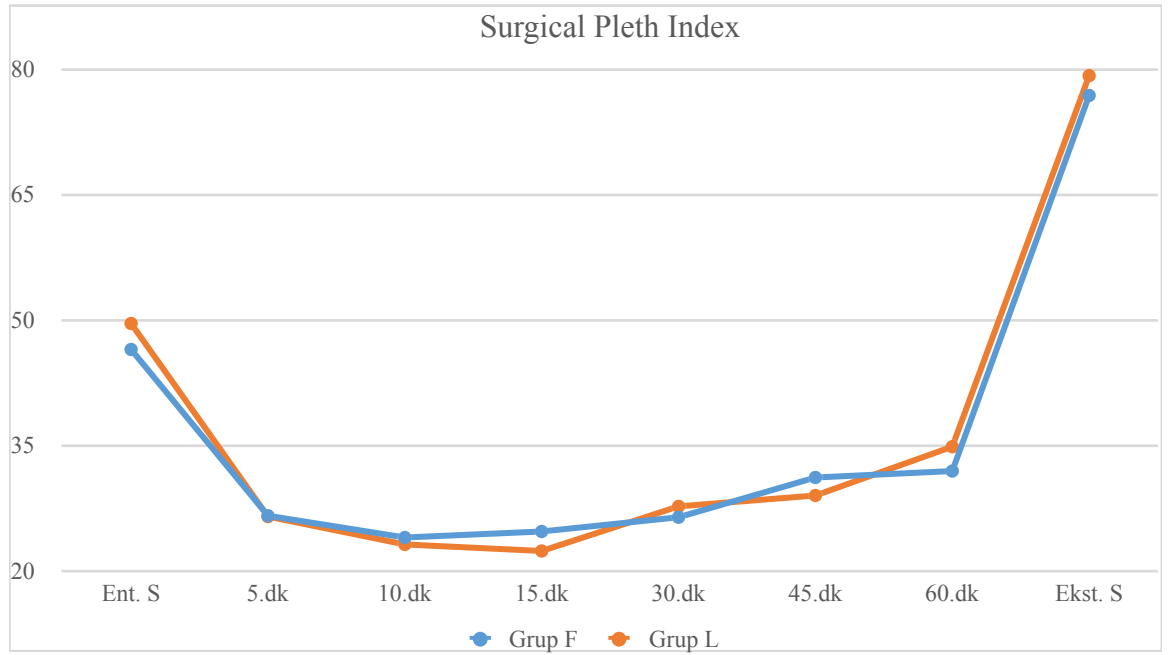
Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

Gruplar arasında farklı zamanlarda kaydedilen SPI değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası SPI değerlerinin gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	Surgical Pleth Index (SPI)		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
Entübasyon Sonrası	46,50±18,38	49,60±18,57	0,455
5.dk	26,63±10,02	26,53±11,05	0,885
10.dk	24,03±8,50	23,20±8,33	0,544
15.dk	24,75±10,28	22,42±7,22	0,305
30.dk	26,45±9,04	27,75±9,41	0,497
45.dk	31,20±12,86	29,05±12,83	0,331
60.dk	31,97±11,22	34,88±14,50	0,320
Ekstübasyon sonrası	76,85±10,57	79,72±6,84	0,153
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Entübasyon sonrası kaydedilen SPI değeri, cerrahinin 5.dk'sında düşmüştür. Ekstübasyon sonrasında ise hızlı bir artış göstermiştir. Zaman içerisinde SPI değerinin seyri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası SPI değerlerinin grafiksel gösterimi

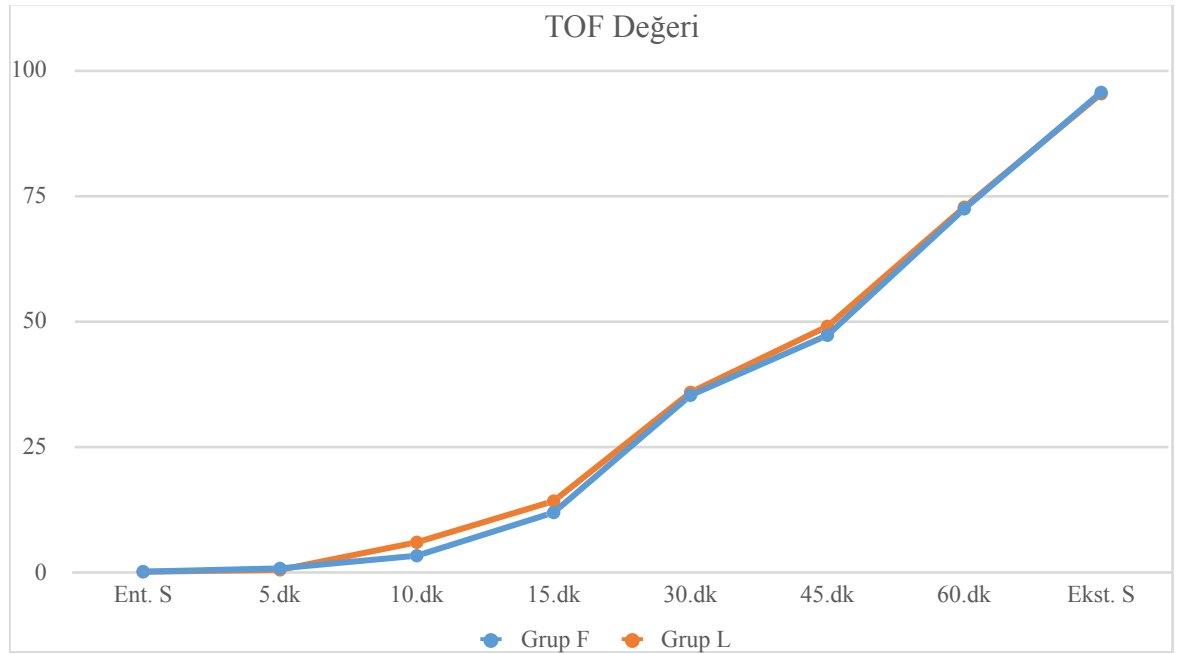
Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

Gruplar arasında farklı zamanlarda kaydedilen TOF değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası TOF değerlerinin gruplara göre dağılımı

İşlem zamanı	TOF değeri		Gruplar arası p
	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	
Entübasyon Sonrası	0,05±0,22	0,02±0,15	0,562
5.dk	0,70±2,99	0,40±1,70	0,589
10.dk	3,22±8,99	5,90±10,37	0,217
15.dk	11,82±12,80	14,10±12,96	0,432
30.dk	35,17±21,13	35,75±22,56	0,900
45.dk	47,12±26,10	48,90±23,45	0,750
60.dk	72,30±23,94	72,62±19,06	0,947
Ekstübasyon sonrası	95,50±3,36	95,22±2,99	0,701
Grup içi p	<0,001	<0,001	

Entübasyon esnasında ve sonrasında 0 (sıfır) olan TOF değeri cerrahi süresince yükselmiştir. Zaman içerisinde TOF değerinin seyri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Hastaların entübasyon sonrası, cerrahi sırasında ve ekstübasyon sonrası TOF değerlerinin grafiksel gösterimi

Ent. S= Entübasyon Sonrası, Ekst. S= Ekstübasyon Sonrası

Gruplar arasında toplam remifentanil ve desfluran dozu, toplam cerrahi süresi, ekstübasyon süresi, uyanıklık süresi ve derlenme süresi bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kullanılan remifentanil ve desfluran dozunun, toplam cerrahi, ekstübasyon, uyanıklık ve derlenme süresinin gruplara göre dağılımı

Değişkenler	Grup F (n=40)	Grup L (n=40)	p
Toplam remifentanil (mcg)	582,62±189,32	545,89±197,80	0,206
Toplam desfluran (ml)	31,59±14,84	28,17±11,84	0,329
Toplam cerrahi süresi (dk)	88,03±17,59	86,80±22,43	0,491
Ekstübasyon süresi (dk)	3,71±1,25	4,20±1,44	0,109
Uyanıklık süresi (dk)	3,12±1,80	3,10±1,49	0,788
Derlenme süresi (dk)	5,20±2,36	6,06±2,64	0,092

5. TARTIŞMA

Östrojen ve progesteron, kadınlara özgü olarak menstruel siklus sırasında dalgalanmalar gösterir (Gülhaş 2010). Gonadal hormonların ve bu hormonal değişkenliklere bağlı olarak menstruel siklus fazlarının; anestezi ihtiyacı, hemodinamik yanıt, ağrı duyarlılığı, ağrı eşiği üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları ise birbirleriyle oldukça çelişkilidir.

Biz 80 hasta ile yaptığımız bu çalışmamızda, menstruel siklus fazlarının, genel anestezi altında rinoplasti uygulanan hastalarda etkilerini inceledik. Toplam tüketilen opioid ve inhalasyon anesteziği miktarları ile anestezi ihtiyacı ve ağrı duyarlılığını araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda AoA monitörizasyonuna göre uygun anestezi ve analjezi yeterliliği sağlanarak ayarlanan desfluran ve remifentanil miktarları arasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Her iki grupta da SAB, DAB, OAB, KAH kaydedilmiş ve iki grup arasında hemodinamik farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda kaydedilen ekstübasyon, uyanıklık ve derlenme zamanları arasında da farklılık yoktu.

Menstruel siklus, üreme hormonu üretimindeki döngüsel değişikliklerle karakterizedir (Şekil 2.3). Foliküler (proliferatif) fazda östrojen baskın iken, progesteron konsantrasyonları düşük kalır. Ancak döngünün ikinci yarısı olan luteal (sekretuar) fazda progesteron korpus luteumdan salgılanır ve böylece baskın hormon haline gelir (Vander 1998). Bizim çalışmamızda, serum estradiol ve progesteron seviyeleri luteal fazda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Östrojen foliküler fazın 5.gününden itibaren kademeli olarak artar ve ovulasyondan hemen önce pik seviyesine ulaşır (Vander 1998). Çalışmamıza yüksek hormonal değişikliklerden dolayı periovulatuvar dönem dahil edilmemiş olup foliküler fazdaki daha düşük estradiol seviyeleri bu şekilde açıklanabilir. Menstruasyon sırasında ise FSH, LH, östrojen ve progesteron seviyeleri düşüktür (Vander 1998). Bu nedenle perimenstruel dönemdeki hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Estradiol, progesteron ve bazı metabolitleri, merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter ve nöropeptit aktivitesini modüle eder. Östrojenler duygudurum ve refahı etkilerken, progesteron ve bazı metabolitleri, γ -aminobutirik asit (GABA) tip A

reseptörlerini etkileyerek nöronal aktiviteler üzerinde inhibitör etki oluşturur (Kuhl 2002, Erden 2005). Bu metabolitler anksiyolizis (Bitran 1995), sedasyon (Soderpalm 2004), analjezi (Nadeson 2001) gibi belirgin davranışsal değişikliklere yol açabilir.

Klinik ağrı durumları, kadınlarda erkeklerden daha yaygın olarak görülür (Stewart 1992, Marcus 1995, Unruh 1996, Berkley 1997, LeResche 2000, Pogatzki-Zahn 2013). Kadınlar arasında ise üreme çağında daha sıktır (Unruh, 1996, Craft 2007). Bu da menstruel siklus sırasındaki gonadal hormon değişkenliklerinin, ağrı algısını etkileyebileceğini düşündürür (Fillingim 2000, Iacovides 2015).

Anksiyete, nosiseptif bilginin bilişsel işleyişini etkileyerek ağrı algısını da etkileyebilir (Kroenke 1998). Aşırı östrojen etkisi anksiyete ve ajitasyon yaratabilir (Herzog 1999). Biz de çalışmamızda hastalarımızın preoperatif anksiyete seviyelerini ölçmek adına APAIS testini kullandık. Elde ettiğimiz sonuç iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Premenstruel, foliküler, ovulasyon ve luteal fazlar arasında ajitasyon sıklığını karşılaştıran bir çalışmada da sonuç istatistiki olarak anlamsız çıkmış olup, çalışmamızın sonuçlarını destekleyici niteliktedir (Sener 2005).

Gonadal hormonların, periferik ve merkezi sinir sisteminin birden çok seviyesinde nosiseptif süreçlerle etkileşime girdiği gösterilmiştir (Fillingim 2000, Aloisi 2006, Puri 2006, Roglio 2008, Martin 2009). Sinir sistemi boyunca gonadal hormon reseptörleri tanımlanmıştır (Deroo 2006). Bu nedenle bu hormonların, ağrının algılanmasında, çeşitli bölgeleri etkileyerek rol alması mümkündür. Ancak bu mekanizmalar karmaşıktır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır (Frye 1992, Robbins 1992, Gaumond 2005, Kuba 2006). Gonadal hormonlar ve ağrı algısı arasındaki ilişki ise tutarsızdır. Çünkü östrojen ve progesteronun, ağrı yolları üzerinde hem antinosiseptif hem de pronosiseptif etkileri olduğu gösterilmiştir (Craft 2004, Martin 2009).

Bu konudaki bulduğumuz ilk çalışma Herren tarafından 1933 yılında yapılmıştır. Herren, düzenli menstruel siklusları olan 5 kadın üzerinde 11 siklus boyunca premenstruel, intermenstruel, postmenstruel olmak üzere üç farklı fazda ölçüm yapmış ve basınca bağlı ağrı değişkenliklerini incelemiştir. Premenstruel dönemde (23-28.günler) ağrı eşiğinin düştüğünü göstermiştir (Herren 1933).

Çalışmaların çoğunda, adet döngüsünün ağrı algısı üzerindeki etkisini değerlendirirken deneysel ağrı modelleri kullanılmıştır ve bu nedenle klinik ağrı için veriler sınırlıdır (Honca 2013). Deneysel ağrı uyaranlarının çeşitliliği de çalışmaların tutarsızlığına katkıda bulunmuştur. Kullanılan indüksiyon türleri arasında; basınç/mekanik uyarı, sıcak/soğuk, elektriksel stimülasyon, iskemi sayılabilir (Iacovides 2015). 1999 yılında Riley tarafından yayınlanmış bir meta-analizde, 16 çalışma incelenmiş ve elektriksel ağrı dışında kalan modellerde foliküler fazda ağrı eşiği daha yüksek bulunmuştur. Elektriksel uyarı için ise, luteal fazda ağrı eşiğinin daha yüksek olduğu şeklinde sonuçlanmıştır. Bu farklılık için öne sürülen hipotezler arasında, ağrının sadece algısal değil duygusal boyutunun da olması yer alır (Riley 1999).

Martin 2009'da 19 çalışma ile bir meta-analiz yayınlamış ve menstruel döngüyü erken, orta, geç foliküler ve erken, orta, geç luteal fazlar olarak sınıflandırmıştır. 7 çalışma geç luteal ve erken foliküler fazda, 5 çalışma geç foliküler ve erken luteal fazda ağrı duyarlılığının arttığını belirtmiştir. Farklılık bulunan fazların östrojen ve progesteron düzeylerinin yükselme ve düşme zamanlarına denk gelmesi ağrıya duyarlılığı artıran faktörün hormon düzeylerinin değişimi olduğunu düşündürebilir. Ancak 6 çalışma ise menstruel siklusun fazları arasında farklılık olmadığını bildirmiştir (Martin 2009).

Yapılan araştırmalar menstruel döngünün ağrı duyarlılığı üzerinde çeşitli etkileri olduğunu göstermiştir. Iacovides ve ark. 2015 yılında yayınladıkları derlemede bu çalışmaların sonuçlarını detaylandırmıştır. Ağrıya karşı aşırı duyarlılık, perimenstruel dönemde (Tedford 1977, Giamberardino 1997, Hapidou 1998, Teepker 2010, Veldhuijzen 2013), ovulasyon anında (Goolkasian 1983, Cimino 2000, Kowalczyk 2010), luteal faz sırasında (Goolkasian 1980, Hapidou 1988, Tassorelli 2002, Choi 2006), premenstruel dönemde (Fillingim 1997, Pfleeger 1997, Isselee 2001) ve menstruasyon döneminde (Herren 1933, Robinson 1977, Hellstrom 2000) bildirilmiştir. Aksine, birçok çalışma ise menstruel döngü boyunca ağrıya yanıt değişkenliğinin olmadığını öne sürmektedir (Aberger 1983, Veith 1984, Kuczmierczyk 1986, Kuczmierczyk 1986, Amodei 1989, Granot 2001, Bajaj 2002, Drobek 2002, Oshima 2002, Straneva 2002, Kowalczyk 2006, de Leeuw 2006, Ring 2009, Klatzkin 2010, Ribeiro- Dasilva 2011, Vincent 2011, Bartley 2013, Balter 2013, Iacovides 2013, Bartley 2015).

Honca ve ark. çalışmalarında, roküronyum enjeksiyonuna karşı ağrı duyarlılığının luteal fazda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonucu, yükselen progesteron ve azalan östrojen seviyeleri ile açıklamışlardır (Honca 2013). Ancak bu çalışmada, menstruel siklus etkileri değerlendirilirken östrojen ve progesteron düzeyleri ölçülmemiştir. Propofol enjeksiyon ağrısının kıyaslandığı bir başka çalışmada ise, luteal fazda daha fazla hissedilen ağrı, yine yüksek progesteron ve düşük beta-endorfin seviyeleri ile açıklanmıştır (Hancı 2010).

Filligim ve ark., luteinize edici hormonun, opioid reseptöründe duyarsızlaşmaya (Ribeiro-Dasilva 2011) neden olarak kadınlarda ovulatuvar ve luteal fazlarda ağrı duyarlılığını artırabileceğini öne sürmüşlerdir (Filligim 2000). Bizim çalışmamızda ise LH seviyeleri arasında her iki grupta da farklılık saptanmamış olup, bu hipoteze yanıt bulunamamıştır.

Pozitron emisyon tomografi (Smith 2006) ve fonksiyonel manyetik rezonans (Choi 2006, de Leeuw 2006) görüntüleme yöntemleri ile yapılmış çalışmalarda, yüksek ve düşük östrojen seviyesi görülen fazlarda ağrıya bağlı olarak bazı serebral bölgelerin aktivasyon paternlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Fakat bu bölgeler ağrı algısı ile değil, kognitif ve motor fonksiyonlarla ilgili bölgelerdedir ve kognitif ağrı modülasyonu ile vücut farkındalığının menstruel siklus etkilerine açık olduğunu düşündürmektedir (Veldhuijzen 2013).

Sener ve ark. tanısal laparoskopi yapılan hasta grubunda, luteal fazdakilerin analjezik ihtiyaçlarının daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (Sener 2005). Ahmed ve ark. histerektomi yapılan hasta grubunda, analjezik tüketimi ve postoperatif ağrı skorlarını genellikle benzer bulmuştur. Bu çalışmadaki gruplar arası tek farklılık, hastalar luteal fazda iken postoperatif 12. saatte ağrı skorunun daha yüksek olmasıdır (Ahmed 2012). Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda yapılan başka bir çalışmada postoperatif ilk 24 saatte ağrı skorları ve analjezik tüketiminde farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma hormonal değişkenliklerin akut ağrı üzerinde etkisi varsa da minimal olduğunu; cerrahi yaralanmanın yeri ve derecesi, analjeziklere yanıtta genetik varyasyon, ilaçların metabolize edilme hızı, hastaların ağrı ifadesi gibi faktörlerin daha önemli olduğunu ileri sürmüştür (Sari 2018).

Araştırmacıların çoğu, ağrı yoğunluğunu ölçmek için ağrı eşiği, ağrı toleransı ve görsel analog ölçekleri (VAS) dahil olmak üzere çeşitli ağrı yanıtı ölçütlerini kullanmışlardır. Çalışmaların metodolojisindeki farklılıklar, sonuçları karşılaştırmayı ve menstruel döngü aşamalarının ağrı algısı üzerindeki etkisi hakkında uyumlu sonuçlara ulaşmayı zorlaştırmaktadır (Iacovides 2015).

Ağrı algısında testosteron gibi diğer seks hormonlarının rolü hakkında daha az şey bilinmesine rağmen, olası katkılarının göz ardı edilemeyeceğini belirtmek önemlidir. Testosteronun deneysel ağrı modellerinde analjezik etkileri olduğu görülmektedir (Ceccarelli 2003, Aloisi 2004, Hau 2004, Okifuji 2006, Teepker 2010, Bartley 2015). Testosteronun kadınlarda inen inhibitör yolları etkileyerek ağrı sürecini etkilediği gösterilmiştir (Vincent 2013). Bu nedenle, ağrı üzerindeki etkileri düşünüldüğünde, hormon kümelerinin, bireysel hormon seviyelerinden daha önemli olması muhtemeldir.

Literatürde menstruel siklus fazları ile remifentanil tüketimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren tek çalışmada, Gülhaş ve ark. remifentanil tüketimini luteal fazda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Gülhaş 2010). Bu çalışmayı daha ayrıntılı inceleyecek olursak; çalışmada anestezi derinliği sağlamada remifentanil ile kontrollü hipotansiyon kullanılmıştır. Östrojen parasempatik tonusu artırırken, progesteron bu etkiyi ortadan kaldırır. Bu nedenle luteal fazda artmış sempatik aktivite oluşur (Leicht 2003). Pflieger ve ark., luteal fazdaki artmış ağrı duyarlılığı ile kan basıncı yüksekliği arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Pflieger 1997). Menstruel siklusun laringoskopi ve trakeal entübasyona hemodinamik yanıt üzerine etkilerine bakılan başka bir çalışmada, bazal değerlerin karşılaştırmasında anlamlılık olmamasına rağmen entübasyondan 1 dakika sonra kalp hızı ve kan basınçlarının luteal fazda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Hancı 2010). Luteal fazda artan sempatik aktivite Gülhaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kontrollü hipotansiyon oluşturmak için ihtiyaç duyulan remifentanil miktarını artırmış olabilir. Aynı zamanda hasta grubu olarak septorinoplasti ve timpanoplastilerin kullanılmasının, yani cerrahi bölgenin, dolayısıyla ağrı kaynağının tek bir bölge seçilmemiş olmasının, sonucu etkileyebileceği kanısındayız.

Bizim çalışmamız genel anestezi altında rinoplasti uygulanan hasta grubunda planlanmış olup, ağrı duyarlılığı ölçümü, analjezi monitörizasyon yöntemlerinden SPI ile sağlanmıştır. SPI değeri, opioid konsantrasyonu ile ilişkilidir (Bergmann 2013). Nosiseptif-

antinosiseptif faktörlerin dengelendiği, ortalama stres düzeyi olarak 50 değeri baz alınmıştır (Ilies 2012). Çalışmamızda, intraoperatif SPI değeri iki grupta da 50 ve altında tutulmuş, toplam cerrahi süre boyunca tüketilen remifentanil düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamız, menstruel siklus fazlarının ağrı duyarlılığı üzerine etkisi olmadığı yönünde sonuçlanmıştır.

Literatürde karşımıza çıkan tüm çelişkili sonuçlardan yola çıkarak; gonadal hormonlar ile ağrı duyarlılığı arasında bir ilişki varsa da bu ilişki basit ve doğrusal değildir. Çünkü ağrı, birçok faktörden etkilenen kişisel bir deneyimdir. Nosisseptif algılama üzerindeki hormonal etkiler ise muhtemelen; periferik sinirden en yüksek kortikal seviyeye kadar birçok seviyedeki eylemlerin sonucudur (Iacovides 2015).

Menstruel döngünün anestezi gereksinim üzerine etkisini doğrudan inceleyen çok fazla çalışma yoktur (Kurdi 2018). Erden ve ark. anestezi derinliği kontrolünde BIS kullanarak fazlar arası sevofluran tüketimini incelemişlerdir. Bu çalışmada luteal fazda kullanılan sevofluran dozunun, aynı anestezi derinliğine ulaşmak için foliküler grupta kullanılan dozdan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Erden 2005). Bu çalışmada opioid olarak sadece anestezi indüksiyonu esnasında 1 mcg/kg fentanil kullanılmış ve intraoperatif ekleme yapılmamıştır.

Fu ve ark., genel anestezi esnasında propofolün bilinç kaybına neden olan EC50 değerinin (ilacın maksimum terapötik gücünün yarısını ortaya çıkarabilen doz miktarı) foliküler fazda daha yüksek olduğunu, hedef kontrollü infüzyon kullanarak bulmuşlardır (Fu 2014). Remifentanil infüzyonu kullanılmış ancak herhangi bir analjezi monitörizasyon yöntemi uygulanmamıştır.

Zhou ve ark., preoperatif deksmedetomidin ve normal salin uygulanan, foliküler ve luteal fazlardaki dört grup arasında hedef kontrollü infüzyon ile propofol ihtiyacını incelemişlerdir. Preoperatif deksmedetomidin uygulanan luteal faz grubunda, kirpik refleks kaybı ve BIS değerinin 50 olmasına kadar geçen sürede propofol ihtiyacı anlamlı olarak en düşük bulunmuştur (Zhou 2014). Bu çalışmada plazma östrojen ve progesteron seviyeleri ölçülmemiş ve limitasyon olarak bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada, deksmedetomidinin intravenöz enjeksiyonundan sonra, luteal grupta BIS değerinin daha hızlı düştüğü bildirilmiş, ayrıca yine luteal gruptaki BIS değerleri, foliküler gruptakilere göre daha düşük bulunmuştur (Han 2016).

Bu çalışmaların tümünde, luteal fazda anestezi gereksiniminin azalması, progesteron ve metabolitlerinin GABA reseptör kompleksi üzerindeki etkisi sonucu ortaya çıkan sedatif etkisine bağlanmıştır (Kurdi 2018).

Bizim çalışmamızda anestezi derinliği AoA monitörizasyon parametrelerinden entropi sensörü ile kontrol altında tutulmuştur. Çalışmamızda, intraoperatif entropi değeri iki grupta da 40-60 arasında tutulmuş, toplam cerrahi süre boyunca tüketilen desfluran düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonucumuz, diğer çalışmaların sonuçlarıyla anestezi ihtiyacı noktasında çalışmaktadır.

Çalışmaların çoğunda menstruel döngünün fazları, ovaryan veya uterin döngüye dayalı olarak farklı aşamalara bölünmüştür (Sherman 2006, Vincent 2010, Pogatzki-Zahn 2013). Bu durum gonadal hormonlardaki döngüsel değişiklikleri etkili bir şekilde yakalayamayabilir. Daha da önemlisi, çoğu çalışma gonadal hormonların plazma seviyelerini ölçmemiştir (Iacovides 2015).

Normal kadınlarda menstruel döngünün yaklaşık üçte biri anovulatuvar olabilir (Metcalf 1983). Anovulatuvar sikluslarda ise hormonal ortam belirgin şekilde daha farklıdır. Ovulasyonun doğrulanması ve hormonal değişikliklerin doğru bir şekilde tespit edilmesi için tüm döngünün takip edilmesi gerekebilir. Bu bizim çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Aynı zamanda ölçümlerimiz her hasta için, tek siklusun tek bir noktasında kaydedilmiştir. Klinik çalışmalarda aynı hastanın farklı sikluslarında çalışma yapma fırsatı çok mümkün olmasa da, deneysel modeller bu şekilde kurgulanabilir. Kadınların ağrı tepkilerini etkileyebilecek olan bir diğer limitasyonumuz ise, premenstruel disforik bozukluk (Straneva 2002) veya dismenore (Iacovides 2013) gibi duygudurum değişikliklerinin olup olmadığının kaydedilmemesidir.

6. SONUÇ

Menstruel siklus fazlarının anestezi ihtiyacı ve ağrı algısı üzerine etkileri hakkında halen bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Biz çalışmamızda foliküler ve luteal grup arasında herhangi bir farklılık saptamadık. Literatürde metodolojiden kaynaklanan çelişkili sonuçları bertaraf edecek; hormonların ve menstruel döngünün değişikliklerini etkili bir şekilde yakalama fırsatı verebilecek, aynı hastanın farklı sikluslarda vereceği cevabı değerlendirme imkanına sahip, anestezi ve analjezi monitörizasyonu yöntemleri kullanan, hastaların duygudurum değişiklikleri dahil bütüncül yaklaşımla değerlendirildiği klinik ve belki deneysel daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Aberger EW, Denney DR, Hutchings DF. Pain sensitivity and coping strategies among dysmenorrheic women: much ado about nothing. *Behav Res Ther*. 1983;21(2):119-127.
- Ahmed A, Khan F, Ali M, et al. Effect of the menstrual cycle phase on post-operative pain perception and analgesic requirements. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:629-35.
- Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. *Horm Behav*. 2006;50(1):1-7.
- Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P, De Padova AM, Massafra C. Testosterone affects formalin-induced responses differently in male and female rats. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):262-264.
- Amodei N, Nelson-Gray RO. Reactions of dysmenorrheic and nondysmenorrheic women to experimentally induced pain throughout the menstrual cycle. *J Behav Med*. 1989;12(4):373-385.
- Anestezi Yeterliliği (© 2020 General Electric Company) 12 Kasım 2020 tarihinde http://www3.gehealthcareturkiye.com/tr-tr/products/kategoriler/anestezi_uygulamas/anestezi_yeterliliği_adresinden_erişildi.
- Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Clin J Pain*. 2002;18:180–190.
- Balter JE, Molner JL, Kohrt WM, Maluf KS. Mechanical pain sensitivity and the severity of chronic neck pain and disability are not modulated across the menstrual cycle. *J Pain*. 2013;14(11):1450-1459.
- Barash PG, Cullen BF (Eds.) *Klinik Anestezi*, 1. Baskı (Işık B, Kurtipek Ö, Çev.Ed.) Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2020, s:543, (Orjinal basım tarihi:2017).
- Bartley EJ, Palit S, Kuhn BL, et al. Natural variation in testosterone is associated with hypoalgesia in healthy women. *Clin J Pain*. 2015;31(8):730-739.
- Bartley EJ, Rhudy JL. Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women. *Clin J Pain*. 2013;29(2):154-161.
- Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP. *Obstetrics and Gynecology*. 6th Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Bein B. Entropy. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(1):101- 9.
- Bergmann I, Gohner A, Crozier T.A, Hesjedal B, Wiese C.H, Popov A.F , Bauer M and Hinz JM. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia *Br J Anaesth*. 2013;110:622-8.
- Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*. 1997;20(3):371-513.

- Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol* 1995;7:171-7.
- Bonhomme V, Hans P. Monitoring depth of anaesthesia: is it worth the effort? *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(6):423-8.
- Bonhomme V, Uutela K, Hans G, et al. Comparison of the surgical Pleth Index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011;106:101-11.
- Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*. 2010; 363(27):2638-50.
- Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British journal of anaesthesia*. 2006;97(1):85-94.
- Butterworth J.F., Mackey D.C., Wasnick J.D., *Klinik Anesteziyoloji*, 5. Baskı (Cuhruk H., Çev.) Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2015, (Orjinal basım tarihi:2013).
- Büget Mİ, Orhan Sungur M. Anestezi derinliği ve analjezi ölçümü. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2015;8(1):57-64.
- Caldwell James E. Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium: *Anesth Analg* 1995; 80:1168-74.
- Carl P, Högskilde S, Nielsen JW, et al. Pregnanolone emulsion: a preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new intravenous anaesthetic agent. *Anaesthesia* 1990;45:189-97.
- Carr E, Brockbank K, Allen S, Strike P. Patterns and frequency of anxiety in women undergoing gynaecological surgery. *Journal of Clinical Nursing* 2005;14:1-12.
- Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. *Pain*. 2003;104(1-2):35-47.
- Ceyhan A, Basar H, İnan N, Yağmurdur H, Çetinbaş R, Parpucu M ve ark. Türk toplumu anestezi hakkında neler biliyor, neler bilmiyor? *Sendrom* 2000; 12:75-9.
- Choi JC, Park SK, Kim YH, et al. Different brain activation patterns to pain and pain-related unpleasantness during the menstrual cycle. *Anesthesiology*. 2006;105(1):120-127.
- Cimilli C. Cerrahide Anksiyete. *Klinik Psikiyatri* 2001;4:182-86.
- Cimino R, Farella M, Michelotti A, Pugliese R, Martina R. Does the ovarian cycle influence the pressure-pain threshold of the masticatory muscles in symptom-free women?. *J Orofac Pain*. 2000;14(2):105-111.
- Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, et al. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015;70:828-47.
- Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007;132 Suppl 1:S3-S12.

- Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain*. 2004;8(5):397-411.
- De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, et al. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearb Med Inform* 2015;10:95-101.
- de Leeuw R, Albuquerque RJ, Andersen AH, Carlson CR. Influence of estrogen on brain activation during stimulation with painful heat. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(2):158-166.
- Demir A, Turan S, Balaban F, Karadeniz Ü, Erdemli Ö. Anestezi uygulamaları ile ilgili olarak preanestezik değerlendirmesi sırasında hastalarda yapılan anket çalışması. *Türk Anest Der Dergisi*. 2009;37:225-33.
- Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561-570.
- Domar AD, Everett LL, Keller MG. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg*. 1989;69:763-70.
- Domino K, Posner K, Caplan R, Cheney F. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053–61.
- Drobek W, Schoenaers J, De Laat A. Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle. *J Oral Rehabil*. 2002;29(11):1042-1051.
- Eichhorn JH. Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology*. 1989;70(4):572-7.
- Ellerkmann RK, Grass A, Hoeft A, Soehle M. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2013;116(3):580-8.
- Erden V, Yangin Z, Erkalp K, Delatioğlu H, Bahçeci F, Seyhan A. Increased progesterone production during the luteal phase of menstruation may decrease anesthetic requirement. *Anesth Analg*. 2005 Oct;101(4):1007-11.
- Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(4):485-501.
- Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med*. 1997;59(5):512-520.
- Frye CA, Bock BC, Kanarek RB. Hormonal milieu affects tailflick latency in female rats and may be attenuated by access to sucrose. *Physiol Behav*. 1992;52(4):699-706.
- Fu F, Chen X, Feng Y, Shen Y, Feng Z, Bein B. Propofol EC50 for inducing loss of consciousness is lower in the luteal phase of the menstrual cycle. *Br J Anaesth*. 2014 Mar;112(3):506-13.
- Gaumont I, Arseneault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res*. 2005;1052(1):105-111.

- Ghoneim M. The trauma of awareness: history, clinical features, risk factors, and cost. *Anesth Analg* 2010;110(3):666-7.
- Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain*. 1997;71(2):187-197.
- Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):836-47.
- Goolkasian P. Cyclic changes in pain perception: an ROC analysis. *Percept Psychophys*. 1980;27(6):499-504.
- Goolkasian P. An ROC analysis of pain reactions in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Percept Psychophys*. 1983;34(4):381-386.
- Granot M, Yarnitsky D, Itskovitz-Eldor J, Granovsky Y, Peer E, Zimmer EZ. Pain perception in women with dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. 2001;98(3):407-411.
- Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27(2):235-47.
- Guyton AC, Hall JE, Tıbbi Fizyoloji, 10. Basım (Çavuşoğlu H, Yeğen B, Aydın Z, Alican İ (Çev. ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, 2001 (Orjinal basım tarihi:2000).
- Gülhaş N, Toprak Hİ, Akgül Erdil F, Öztürk E, Begeç Z, Ersoy MÖ. Menstrüel Siklusun Kontrollü Hipotansiyonda Kullanılan Remifentanil Gereksinimine Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2010;8(1):29-33.
- Han C, Ge SJ, Huang SQ, Lu YJ, Li N. Influence of different menstrual phases on the bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:586-92.
- Hancı V, Ayoğlu H, Yılmaz M, Yurtlu S, Okyay RD, Erdoğan G, et al. Effect of menstrual cycle on the injection pain due to propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 May;27(5):425-7.
- Hancı V, Yurtlu S, Hakimoğlu S, Yılmaz M, Ayoğlu H, Başaran M, et al. The Effects of the Menstrual Cycle on the Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation. *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):362-5.
- Hans P, Verschure S, Uutela K, et al. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:787-96.
- Hapidou EG, De Catanzaro D. Sensitivity to cold pressor pain in dysmenorrheic and non-dysmenorrheic women as a function of menstrual cycle phase. *Pain*. 1988;34(3):277-283.
- Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain*. 1998;77(2):151-161.

- Hau M, Dominguez OA, Evrard HC. Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. *Horm Behav.* 2004;46(2):165-170.
- Hellström B, Lundberg U. Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men. *Integr Physiol Behav Sci.* 2000;35(2):132-141.
- Herregots L, Rolly G, Mortier E, Bogaert M, Mergaert C. EEG and SEMG monitoring during induction and maintenance of anesthesia with propofol. *International Journal of Clinical Monitoring and Computing* 1989; 6: 67-73.
- Herren RY. The effect of high and low female sex hormone concentration on the two-point threshold of pain and touch and upon tactile sensitivity. *J Exp Psychol.* 1933;16:324–327.
- Herzog AG. Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. I. Brain, reproductive steroids, and emotions. *Psychosomatics* 1999; 40:95–101.
- Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995;45:1660–2.
- Honca M, Purtuloglu T, Honca T, Sizlan A, Deniz S, Kose A, et al. Effects of the menstrual cycle on injection pain due to rocuronium. *J Clin Anesth* 2013;25:399-402.
- Höcker J, Broch O, Gräsner JT, et al. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *Br J Anaesth* 2010;105:150-4.
- Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98:447-55.
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur J Pain.* 2015 Nov;19(10):1389-405.
- Iacovides S, Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle. *J Pain.* 2013;14(10):1066-1076.
- Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, et al. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010;105:533-7.
- Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, Steinfath M and Bein B. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index *Anaesthesia* 2012; 67: 508–513.
- Isaac PA. Lower oesophageal contractility and depth of anaesthesia. In: Jones JG ed. *Depth of Anaesthesia. Clinical Anaesthesiology.* London: Balliere Tindall 1989:533- 46
- Isselée H, De Laat A, Bogaerts K, Lysens R. Long-term fluctuations of pressure pain thresholds in healthy men, normally menstruating women and oral contraceptive users. *Eur J Pain.* 2001;5(1):27-37.
- Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, et al. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012;26:289-94.

- Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009;147:91-6.
- Kaul HL, Bharti N. Monitoring Depth of Anaesthesia, *Indian J. Anaesth.* 2002;46(4):323-332.
- Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Genişletilmiş 2. Baskı, 1997 Ankara. Sayfa: 135–160.
- Keçik Y. (Ed.) Temel Anestezi, 2.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2016, s:134-136.
- Kim WS, Byeon GJ, Song BJ, Lee HJ. Availability of preoperative anxiety scale as predictive factor for hemodynamic changes during induction of anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58:328-33.
- Kissin I: Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000;90:1114-7.
- Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain.* 2010;14(1):77-82.
- Kortelainen J, Seppänen T. Electroencephalogram-based depth of anaesthesia measurement: Combining opioids with hypnotics. *Trends Anaesth Crit Care* 2013;3(5): 270-8.
- Kowalczyk WJ, Evans SM, Bisaga AM, Sullivan MA, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J Pain.* 2006;7(3):151-160.
- Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM, Bisaga AM, Vosburg SK, Comer SD. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *J Pain.* 2010;11(4):330-342.
- Köroğlu E, Psikonozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri 2004, 325-380.
- Kreuer S, Bruhn J, Stracke C et al. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanyl anesthesia: a comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 101:427-34.
- Kroenke K, Spitzer RL. Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosom Med.* 1998;60(2):150-155.
- Kuba T, Wu HB, Nazarian A, Festa ED, Barr GA, Jenab S, Inturrisi CE, Quinones-Jenab V. Estradiol and progesterone differentially regulate formalin-induced nociception in ovariectomized female rats. *Horm Behav.* 2006; 49: 441–449.
- Kuczmierczyk AR, Adams HE. Autonomic arousal and pain sensitivity in women with premenstrual syndrome at different phases of the menstrual cycle. *J Psychosom Res.* 1986;30(4):421-428.
- Kuczmierczyk AR, Adams HE, Calhoun KS, et al. Pain responsivity in women with premenstrual syndrome across the menstrual cycle. *Percept Mot Skills.* 1986;63(2 Pt 1):387-393.
- Kuhl H. Influence of the ovarian cycle on the central nervous system. *Ther Umsch* 2002; 59:175–181.

- Kurata J. Deep hypnosis as a sign of “imbalance” in balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2010;110(3):663-5.
- Kurdi MS, Ramaswamy AH. Does the phase of the menstrual cycle really matter to anaesthesia?. *Indian J Anaesth*. 2018;62(5):330-336.
- Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(6):1358-64.
- Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth* 2016;117:371-4.
- Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol*. 2003; 88(3): 441–6.
- LeResche L. Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. In *Sex, Gender and Pain*. RB Fillingim, ed. 2000, Seattle: IASP Press pp. 233–249.
- Maranets I, Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 1999;89:1346-51.
- Marcus DA. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*. 1995;62(2):129-139.
- Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 2:168-192.
- Mathews DM, Cirullo PM, Struys MMRF, Smet T De, Malik RJ, Chang CL, et al. Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy. *Br J Anaesth* 2007; 98(6):785-91.
- Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol*. 1983;97(2):213-219.
- Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, Oosting H. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) *Anesth Analg*. 1996;82:445–451.
- Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(1):4-10.
- Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(6): 665-9.
- Morley A, Strandvik G. Depth of anaesthesia and neurophysiological monitoring. In: Davey AJ, Diba A, Ward CS, editors. *Ward's anaesthetic equipment*. Sixth edition / ed. Edinburgh: Elsevier; 2011. p. xiv, 574 pages.
- Nadeson R, Goodchild CS. Antinociceptive properties of neurosteroids III: experiments with alphadolone given intravenously, intraperitoneally, and intragastrically. *Br J Anaesth* 2001;86:704–8.
- Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2006;7(11):851-859.
- Oshima M, Ogawa R, Londyn D. Current perception threshold increases during pregnancy but does not change across menstrual cycle. *J Nippon Med Sch*. 2002;69(1):19-23.

- Padjama D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian J. Anaest.* 2002; 46 (4): 179-288.
- Palanca BJ, Mashour G, Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(5):553-9.
- Pfleeger M, Straneva PA, Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS. Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women. *Int J Psychophysiol.* 1997 Sep;27(2):161-6.
- Pogatzki-Zahn E. Hormones and pain--a "rebirth". *Pain.* 2013;154(4):495-496.
- Pomfrett C. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. *Br J Anaesth* 1999; 82(5):659-62.
- Pomfrett LJD, Sneyd JR, Beech M, Healy TEJ. Variation in respiratory sinus arrhythmia may reflect levels of anaesthesia. *Br J Anaesthesia* 1991; 67: 6216.
- Puri V, Puri S, Svojanovsky SR, et al. Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia.* 2006;26(1):33-42.
- Ribeiro-Dasilva MC, Shinal RM, Glover T, et al. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. *Pain.* 2011;152(3):614-622.
- Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain.* 1999;81(3):225-235.
- Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJ, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans. *Biol Psychol.* 2009;81(3):189-191.
- Robbins A, Berkley KJ, Sato Y. Estrous cycle variation of afferent fibers supplying reproductive organs in the female rat. *Brain Res.* 1992;596(1-2):353-356.
- Robinson JE, Short RV. Changes in breast sensitivity at puberty, during the menstrual cycle, and at parturition. *Br Med J.* 1977;1(6070):1188-1191.
- Roglio I, Bianchi R, Gotti S, et al. Neuroprotective effects of dihydroprogesterone and progesterone in an experimental model of nerve crush injury. *Neuroscience.* 2008;155(3):673-685.
- Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, Oddoux ME, Carcey J, Halle C, et al. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput* 2012;26(6):441-9.
- Russell IF. Auditory perception under anaesthesia. *Anaesthesia* 1979; 34: 211.)
- Russell IF. Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated forearm movements as guides to depth of anaesthesia. In: Jones JG, ed. *Depth of Anaesthesia.Clinical Anaesthesiology.* London: Balliere Tindall 1989:511- 32.
- Russell IF. Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 1993; 7:42-6.

- Sari S, Kozanhan B, Egilmez AI, et al. A influência do ciclo menstrual na dor aguda e persistente após colecistectomia laparoscópica [The influence of the menstrual cycle on acute and persistent pain after laparoscopic cholecystectomy]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018;68(3):231-237.
- Sener EB, Kocamanoglu S, Cetinkaya MB, Ustun E, Bildik E, Tur A. Effects of menstrual cycle on postoperative analgesic requirements, agitation, incidence of nausea and vomiting after gynecologic laparoscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(1):49-53.
- Servin FS, Billard V. IV: Surrogate measures, do they really describe anaesthetic state? *Br J Anaesth* 2014;112(5):787-90.
- Sherman JJ, LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(2):R245-R256.
- Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg* 1991;73:190-8.
- Sleigh J. The place of the isolated forearm technique in modern anaesthesia: yet to be defined. *Anaesthesia* 2013;68(7):681-3.
- Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci*. 2006;26(21):5777-5785.
- Soderpalm AH, Lindsey S, Purdy RH, et al. Administration of progesterone produces mild sedative-like effects in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:339–54.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992;267(1):64-69.
- Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(6):796- 804.
- Straneva PA, Maixner W, Light KC, Pedersen CA, Costello NL, Girdler SS. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol*. 2002;21(4):358-367.
- Tassorelli C, Sandrini G, Cecchini AP, Nappi RE, Sances G, Martignoni E. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom Med*. 2002;64(4):621-626.
- Tedford WH, Warren DE, Flynn WE. Alteration of shock aversion thresholds during the menstrual cycle. *Percept Psychophys*. 1977;21:193–196.
- Teepker M, Peters M, Vedder H, Schepelmann K, Lautenbacher S. Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2010;61(3):131-140.
- Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anesthesia for caesarean section. *British Medical Journal* 1977; 1: 1321.

- Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996;65(2-3):123-167.
- Üstün C, Koçak İ. Kadın Üreme Fizyolojisi. *Obstetrik ve Jinekolojinin Temelleri*. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009. s:33-45.
- Vander A, Sherman J and Luciano D. *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function* (7th ed) 1998 (New York, USA: McGraw-Hill Companies).
- Veith JL, Anderson J, Slade SA, Thompson P, Laugel GR, Getzlaf S. Plasma beta-endorphin, pain thresholds and anxiety levels across the human menstrual cycle. *Physiol Behav*. 1984;32(1):31-34.
- Veldhuijzen DS, Keaser ML, Traub DS, Zhuo J, Gullapalli RP, Greenspan JD. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain*. 2013;154(4):548-559.
- Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring: Miller R.D. (Ed), *Anaesthesia* (fourth edition), Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburg, London, Melburn, 1994; p:1345-1361.
- Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(2):154-61.
- Vincent K, Tracey I. Sex hormones and pain: the evidence from functional imaging. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(5):396-403.
- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*. 2011;152(9):1966-1975.
- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. *Pain*. 2013;154(4):515-524.
- Voss L, Sleight J. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(3):313-25.
- Won YJ, Lim BG, Lee SH, et al. Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4743.
- Won YJ, Lim BG, Yeo GE, et al. The effect of nicardipine on the surgical pleth index during thyroidectomy under general anesthesia: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6154.
- Yıldırım M. *Klinik Jinekoloji*. Ankara, Çağdaş Medikal Kitabevi. 2002.
- Zhou X, Wang T, Huang S. Effects of the menstrual cycle on bispectral index and anesthetic requirement in patients with preoperative intravenous dexmedetomidine following propofol induction. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:5663-8.