

# Uporaba bispektralnog indeksa za titriranje isoflurana u općoj anesteziji kod operacija u abdominalnoj kirurgiji

---

**Crnčević, Ante**

**Scientific master's theses / Magistarski rad**

**2005**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:147439>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Crnčević, dr. med.**

**Uporaba bispektralnog indeksa za titriranje isoflurana  
u općoj anesteziji kod operacija u abdominalnoj kirurgiji**

**Magistarski rad**

**Split, 2005.**

Rad je izrađen u Službi za anesteziologiju i intenzivno liječenje Opće bolnice Dubrovnik.

Autor magistarskog rada: Ante Crnčević, dr. med.

Mentor magistarskog rada: Prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.

## SADRŽAJ

	Str.
1. UVOD .....	6
1.1. Bispektralni indeks .....	6
1.2. Isofluran .....	7
1.3. Midazolam .....	8
1.4. Tiopental .....	9
1.5. Fentanil .....	9
1.6. Atracurium .....	10
1.7. Dušični oksidul .....	11
2. CILJ I SADRŽAJ ISTRAŽIVANJA .....	12
2.1. Hipoteza .....	12
2.2. Sadržaj istraživanja .....	12
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	14
3.1. Randomizacija i formiranje skupina .....	14
3.2. Isključivanje ispitanika iz istraživanja .....	14
3.3. Zdravstveni status ispitanika (ASA klasifikacija) .....	15
3.4. Preoperacijska priprema .....	15
3.5. Postupci prilikom anestezije ispitanika .....	15
3.5.1. Postupci kod ispitne skupine.....	17
3.5.2. Postupci kod kontrolne skupine .....	19
3.5.3. Postupci prilikom buđenja iz anestezije.....	19
3.6. Ulazni parametri .....	20
3.7. Izlazni parametri .....	21
3.8. Komplikacija .....	21
3.9. Statistička obrada .....	22
4. REZULTATI .....	23
4. 1. Vrijednosti bispektralnog indeksa za vrijeme anestezije.....	24
4. 2. Vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka za vrijeme anestezije.....	26
4. 3. Vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka za vrijeme anestezije .....	28
4. 4. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka za vrijeme anestezije .....	30
4. 5. Vrijednosti pulsa za vrijeme anestezije .....	32
4. 6. Vrijednosti inspiratornog isoflurana za vrijeme anestezije.....	34
4. 7. Vrijednosti end-tidal isoflurana za vrijeme anestezije .....	36
4. 8. Vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom za vrijeme anestezije .....	38
4. 9. Vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida za vrijeme anestezije .....	40
4.10. Vrijednosti bispektralnog indeksa kod buđenja iz anestezije .....	42
4.11. Vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka kod buđenja iz anestezije .....	43
4.12. Vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka kod buđenja iz anestezije .....	44
4.13. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka kod buđenja iz anestezije .....	45
4.14. Vrijednosti pulsa kod buđenja iz anestezije .....	46
4.15. Vrijednosti inspiratornog isoflurana kod buđenja iz anestezije .....	47
4.16. Vrijednosti end-tidal isoflurana kod buđenja iz anestezije .....	48
4.17. Vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom kod buđenja iz anestezije .....	49
4.18. Vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida kod buđenja iz anestezije .....	50

	Str.
5. RASPRAVA .....	53
5.1. Bispektralni indeks .....	53
5.2. Arterijski tlak .....	55
5.3. Puls .....	56
5.4. Isofluran .....	57
5.5. Kisik i ugljični dioksid .....	58
5.6. Vrijeme buđenja iz anestezije .....	59
5.7. Ograničenja studije .....	60
6. ZAKLJUČCI .....	62
7. SAŽETAK .....	64
8. SUMMARY .....	66
9. LITERATURA .....	68
10. ŽIVOTOPIS .....	75

Kratice upotrebljene u ovom radu:

<b>BIS</b>	bispektralni indeks
<b>CNS</b>	središnji živčani sustav (engl., central nervous system)
<b>i.v.</b>	intravenski
<b>i.m.</b>	intramuskularno
<b>vol%</b>	volumni postotak volatilnog ili plinovitog anestetika
<b>ASA</b>	američko anesteziološko društvo (engl., American Society of Anesthesiologists)
<b>N<sub>2</sub>O</b>	dušični oksidul
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EEG</b>	elektroencefalogram
<b>IPPV</b>	ventilacija pozitivnim tlakom (engl., intermittent positive pressure ventilation)
<b>PEEP</b>	pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl., positive end expiratory pressure)
<b>ISO<sub>i</sub></b>	isofluran inspiratorni
<b>ISO<sub>et</sub></b>	isofluran end-tidal (na kraju ekspirija)
<b>SaO<sub>2</sub></b>	saturacija periferne krvi kisikom
<b>etCO<sub>2</sub></b>	parcijalni tlak ugljičnog dioksida end-tidal (na kraju ekspirija)
<b>MAC</b>	minimalna alveolarna koncentracija (vol%) plinovitog ili volatilnog anestetika
<b>X ± SD</b>	srednja vrijednost ± standardna devijacija

## 1. UVOD

Kirurške operacije u području abdomena veoma su česte. Problem je kako odrediti dovoljnu dubinu anestezije da se omogući uspješno izvođenje kirurškog zahvata, a da se anestezijom ne nanese šteta bolesniku. Kao pokazatelji dubine anestezije koriste se arterijski tlak i puls, ali se traže nove i preciznije metode za određivanje dubine opće anestezije. U tu svrhu u novije vrijeme rabi se bispektralni indeks (1).

### 1.1. Bispektralni indeks

Bispektralni indeks (BIS) je procesuirani EEG parametar koji je posebno razvijen u svrhu mjerenja moždane aktivnosti za vrijeme primjene anestetika i sedativa (1).

Bispektralni indeks mjeri se pomoću uređaja koji se naziva BIS monitor. On mjeri električnu aktivnost mozga pomoću 4 elektrode pričvršćene na glavu bolesnika. Bispektralni indeks izražava se u obliku broja, a ne u obliku krivulje kao klasični EEG. Kad je čovjek budan EEG pokazuje visoku frekvenciju i malu amplitudu signala, a kad je čovjek duboko anesteziran EEG pokazuje malu frekvenciju i veliku amplitudu signala. Iako stručnjaci za očitavanje EEG-a mogu vizualno dobro uočiti te promjene, prednost bispektralnog indeksa je pokazivanje broja (od 0 do 100) koji korelira s EEG krivuljom i s kliničkom slikom bolesnika (1-3).

Raspon vrijednosti bispektralnog indeksa kreće se od 0 do 100. Ako nema moždane aktivnosti bispektralni indeks je 0. Kod maksimalne moždane aktivnosti bispektralni indeks je 100. Normalna vrijednost bispektralnog indeksa kod budnog čovjeka je od 90 do 100. Za vrijeme opće anestezije bispektralni indeks trebao bi biti između 40 i 60 (1).

Klasični EEG uređaj velik je i troši mnogo papira, pa nije prikladan za rad u operacijskoj sali. Pri uobičajenoj brzini papira od 25 mm/s EEG uređaj potroši 270 m papira za operaciju koja traje 3 sata. Za razliku od toga BIS monitor mnogo je manje veličine i ne troši papir, nego podatke prikazuje na svom zaslonu, pa je mnogo prikladniji za uporabu u operacijskoj sali (4).

Ciljevi uvođenja bispektralnog indeksa su smanjiti opterećenje liječnika (da mu bude lakše analizirati EEG), smanjiti potrebnu obuku liječnika za analiziranje EEG-a i razviti automatski zatvoreni krug titriranja anestetičkih lijekova (5).

Nakon što je BIS monitor razvijen u laboratoriju, trebalo ga je ispitati na zdravim dobrovoljcima, što je s uspjehom učinjeno (6,7).

Sleigh i suradnici otkrili su da se bispektralni indeks ponaša slično u općoj anesteziji i u spavanju kod zdrave osobe. Tako se bispektralni indeks može koristiti ne samo za opću anesteziju, već i za analizu spavanja (8).

## 1.2. Isofluran

Isofluran je volatilni anestetik koji se koristi za održavanje opće anestezije. Po kemijskom sastavu je halogenirani metil eter. To je bistra bezbojna tekućina oštrog mirisa. U anestetičkim koncentracijama nije zapaljiv. Molekularna masa isoflurana je 184,5. 1 MAC isoflurana je 1,2 vol%, točka vrenja 48,5 °C, koeficijent topljivosti ulje/voda 174, a koeficijent topljivosti krv/plin 1,4 (9, 10).

Isofluran izaziva reverzibilni gubitak svijesti i analgeziju. Mehanizam djelovanja isoflurana nije još u potpunosti razjašnjen. Prekida sinaptičku transmisiju (posebno u području ventrobazalnog talamusa), inhibira otpuštanje neurotransmitera, a djeluje i na interakciju neurotransmitera i postsinaptičkog receptora. Način djelovanja isoflurana na molekularnoj razini uključuje povećanje hidrofobnih regija u neuronskoj membrani među lipidnim sastojcima membrane i među hidrofobnim mjestima membranskih proteina (9,10).

Isofluran se daje bolesniku u plinovitom stanju (inhalacijom) pomoću kalibriranog isparivača. Za održavanje anestezije isofluranom preporučuju se koncentracije od 0,5 do 3,0 vol% (9).

Isofluran ima blagi negativni inotropni učinak, smanjuje sistemski vaskularni otpor i arterijski tlak. Pri koncentracijama većim od 1 MAC može uzrokovati tahikardiju. Isofluran uzrokuje koronarnu vazodilataciju pa kod koronarne stenoze može uzrokovati redistribuciju koronarnog protoka krvi (učinak "koronarne krađe krvi"). Isofluran ne uzrokuje aritmije i ne senzibilizira miokard na cirkulirajuće kateholamine. Uzrokuje vazodilataciju krvnih žila, a u plućima i bronhodilataciju.



Isofluran je depresor respiracije. Smanjuje respiracijski volumen, a ne utječe na frekvenciju disanja. Isofluran smanjuje respiracijski odgovor na hipoksiju i hiperkapniju. Isofluran nadražuje respiracijski trakt pa može uzrokovati kašalj i pojačanu bronhalnu sekreciju. Zbog nadražujućeg djelovanja na bronhe ne koristi se za inhalacijski uvod u anesteziju (9-11).

Isofluran povećava cerebralni protok krvi kod normokapnih bolesnika pri koncentracijama većim od 1 MAC, uzrokujući povećanje intrakranijalnog tlaka. Smanjuje potrošnju kisika u mozgu. Prikladan je za korištenje kod epileptičara (9, 10).

Izofluran nema utjecaja na protok krvi kroz jetru. Smanjuje napetost skeletnih mišića djelujući na postsinaptičku membranu. Pojačava djelovanje nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa. Isofluran može biti okidač za malignu hipertermiju. Nije hepatotoksičan, niti nefrotoksičan (9).

Većina isoflurana se nepromijenjena izdahne, a 0,2% inhaliranog isoflurana polagano se razgrađuje u jetri oksidacijom i dehalogenacijom, a zatim se iz organizma izluči urinom kao nehlapljivi fluorirani kemijski spojevi (9, 10).

### 1.3. Midazolam

U ovom istraživanju midazolam je korišten za premedikaciju. To je lijek iz skupine benzodiazepina (imidazobenzodiazepin). Dobro se otapa u vodi. Vodena otopina midazolama je bistra, bezbojna, bez mirisa. Midazolam djeluje preko benzodiazepinskih receptora koji su dio  $GABA_A$  receptorskog kompleksa. Midazolam pojačava djelovanje  $GABA_A$  receptora. Aktivni  $GABA_A$  receptori otvaraju ionske kanale za ione klora što hiperpolarizira neuronsku membranu. Benzodiazepinski receptori najviše su koncentrirani u kori velikog mozga i mezencefalonu (12, 13).

U premedikacijskim dozama (od 0,07 do 0,08 mg/kg i.m.) midazolam uzrokuje sedaciju i anksiolizu. Izaziva anterogradnu amneziju (12).

Midazolam se metabolizira u jetri hidroksilacijom i konjugacijom. Izlučuje se urinom kao hidroksilirani derivat midazolama (12, 13).

## 1.4. Tiopental

Tiopental je anestetik koji se koristi za uvod u anesteziju. To je lijek iz skupine barbiturata (tiobarbiturat). Tiopental je žuti prašak koji se otapa u vodi prije uporabe. Kako je pH otopine 10,8 mora se davati intravenski. Ako se da paravenski, izaziva nekrozu tkiva. Tiopental djeluje hipnotički i antikonvulzivno. Lijek djeluje tako da smanjuje oslobađanje neurotransmitera i smanjuje postsinaptičku osjetljivost na oslobođene neurotransmitere. Molekularni mehanizam djelovanja tiopentala još nije u potpunosti razjašnjen (14, 15).

Lijek se koristi u dozi od 2 do 7 mg/kg tjelesne mase. Djelovanje mu nastupa za manje od jedne minute nakon davanja, a traje do 15 minuta. Kod ponovljenih davanja, doze se kumuliraju. Za brzi nastup djelovanja zaslužna je velika topljivost u lipidima, mala ionizacija lijeka i veliki protok krvi od srca prema mozgu, tako da lijek u prvom prolasku krvi kroz mozak pokazuje svoj puni učinak. Hiperventilacija smanjuje pH krvi čime se povećava frakcija neioniziranog lijeka pa se pojačava i njegov anestetički učinak (14).

Tiopental djeluje negativno inotropno. Smanjuje arterijski krvni tlak i smanjuje sistemski otpor krvnih žila. Tiopental je snažan depresor respiracije. Uzrokuje apneju, nakon čega slijedi period respiracijske depresije zbog slabljenja osjetljivosti centra za disanje na hiperkapniju. Tiopental ima antikonvulzivna svojstva. Kad se koristi u malim dozama ima antianalgetska svojstva (14).

Tiopental se razgrađuje oksidacijom u jetri, a izlučuje urinom (14, 15).

## 1.5. Fentanil

Fentanil je analgetik. Po kemijskom sastavu je sintetski fenilpiperidinski derivat. To je bistra bezbojna otopina, bez mirisa. Fentanil je visoko selektivni agonist mu-opioidnih receptora. Fentanil uzrokuje povećanje intracelularne koncentracije kalcijevih iona koji povećavaju propusnost stanične membrane za kalijeve ione što hiperpolarizira staničnu membranu. Smanjenje podražljivosti stanične membrane događa se kod presinaptičkog i postsinaptičkog neurona. Kod opće anestezije fentanil se može davati u velikom rasponu doza od 1 do 100 µg/kg tjelesne mase (16).

Fentanil djeluje na srčani ritam, izaziva bradikardiju (djelujući preko nervusa vagusa). Nema utjecaja na minutni volumen i arterijski tlak. Fentanil smanjuje hemodinamski odgovor na laringoskopiju i intubaciju. Fentanil je depresor respiracije. Smanjuje respiracijski volumen i frekvenciju disanja. Smanjuje osjetljivost respiracijskog centra na hipoksiju i hiperkapniju. Djeluje kao antitusik. Ne izaziva oslobađanje histamina, pa je kod primjene fentanila bronhospazam rijedak. Fentanil može uzrokovati rigiditet miškulature prsnog koša. Fentanil uzrokuje miozu. U gastrointestinalnom sustavu smanjuje sekreciju želučane kiseline, smanjuje peristaltiku crijeva i pojačava kontrakciju sfinktera Oddi (16, 17).

Fentanil se razgrađuje u jetri hidroksilacijom i amidnom hidrolizom. Izlučuje se urinom (16, 17).

## 1.6. Atracurium

Atracurium je nedepolarizirajući mišićni relaksans. Po kemijskom sastavu je benzil izokinolinski ester. To je bistra bezbojna tekućina, bez mirisa. Atracurium djeluje kao kompetitivni antagonist acetilkolinških nikotinskih receptora na postsinaptičkoj membrani u neuromuskularnoj vezi (18).

Intubacijska doza je od 0,3 do 0,6 mg/kg tjelesne mase. Može se intubirati već nakon 90 sekundi. Dužina djelovanja ovisi o danjoj dozi, obično oko 30 minuta. Volatilni anestetici pojačavaju djelovanje atracuriuma (18, 19).

Atracurium ima minimalne učinke na puls, arterijski tlak i sistemski vaskularni otpor. Lijek u dozama većim od 0,6 mg/kg tjelesne mase uzrokuje oslobađanje histamina, pa može uzrokovati bronhospazam. Atracurium ne utječe na tonus donjeg sfinktera ezofagusa (18).

Atracurium se razgrađuje spontano Hoffmannovom degradacijom (spontano pucanje kemijske veze između kvarternog dušikovog iona i glavnog lanca) pa dužina djelovanja lijeka ne ovisi o funkcionalnom stanju jetre i bubrega. Zbog spontane razgradnje mora se čuvati u hladnjaku na temperaturi od +4 do +10 °C sve do trenutka uporabe (18, 19).

## 1.7. Dušični oksidul

Dušični oksidul ( $N_2O$ ) je anorganski plin koji se koristi u anesteziji jer ima analgetska svojstva. Plin je bez boje, slatkog je mirisa, nije zapaljiv. 1 MAC je 105 vol%, koeficijent topljivosti ulje/voda 3,2 i koeficijent topljivosti krv/plin 0,47. Način djelovanja dušičnog oksidula je nepoznat. Dušični oksidul se primjenjuje inhalacijom (20, 21).

Dušični oksidul smanjuje kontraktilnost miokarda, povećava periferni otpor krvnih žila, a nema utjecaja na arterijski tlak. Plin uzrokuje depresiju respiracije, smanjuje respiracijski volumen i povećava frekvenciju disanja. Ne nadražuje dišne putove i ne uzrokuje bronhospazam. Zbog velike topljivosti u krvi, dušični oksidul tijekom anestezije povećava tjelesne šupljine ispunjene zrakom (npr. crijeva). Dušični oksidul uzrokuje depresiju središnjeg živčanog sustava, a pri koncentraciji od 80% uzrokuje gubitak svijesti. U koncentraciji većoj od 20% djeluje kao analgetik. Ako se primijeni u ranoj trudnoći, ima teratogeni učinak (20, 21).

Dušični oksidul uzrokuje difuzijsku hipoksiju (Finkov učinak): kad se prekine davanje dušičnog oksidula, on difundira iz krvi u plućne alveole i smanjuje alveolarnu koncentraciju kisika (20).

Dušični oksidul ne metabolizira se u organizmu, nego se iz organizma izlučuje nepromijenjen preko pluća i kože (20, 21).

## 2. CILJ I SADRŽAJ ISTRAŽIVANJA

Za vrijeme izvođenja abdominalnih kirurških operacija u općoj anesteziji, bolni podražaji nisu jednaki za vrijeme cijele operacije. Onda kada je bolni podražaj jači, opću anesteziju treba produbiti. Vrijedi i suprotno. To se može brzo i jednostavno učiniti titriranjem volatilnog anestetika isoflurana (22, 23).

Bispektralni indeks pokazatelj je električne aktivnosti mozga izražen u obliku broja. Dakle, on je izravni pokazatelj dubine anestezije. Za razliku od toga, arterijski tlak i puls su neizravni pokazatelji dubine anestezije. Kod plitke anestezije bolesnik osjeća bol. Ona dovodi do aktiviranja simpatičkog živčanog sustava, a time i do porasta arterijskog tlaka i pulsa (1).

### 2.1. Hipoteza

Dubina opće anestezije kod operacija u abdominalnoj kirurgiji titrirana je volatilnim anestetikom isofluranom. Preciznost titracije ovisila je o tome što se koristilo kao pokazatelj dubine opće anestezije. Hipoteze u radu su bile:

- Arterijski tlak i puls kao pokazatelji dubine opće anestezije manje su precizni od bispektralnog indeksa.
- Što je titracija dubine opće anestezije isofluranom preciznija, to je anestezija hemodinamski stabilnija (manje oscilacije arterijskog tlaka i pulsa za vrijeme operacije u usporedbi s vrijednostima na početku operacije).
- Za održavanje anestezije potrebno je bolesniku davati manje isoflurana i buđenje bolesnika nakon anestezije je brže.

### 2.2. Sadržaj istraživanja

Randomizacijom su određene dvije skupine bolesnika (skupina BIS i skupina tlak/puls). Kod bolesnika u obje skupine učinjeni su kirurški zahvati u abdomenu (abdominalna kirurgija). Kiruzi su koristili laparotomijski pristup mjestu operacije.

Obje skupine bolesnika bile su anestezirane u općoj anesteziji uz premedikaciju midazolamom. Prilikom anestezije u obje skupine bolesnika korišteni su tiopental, fentanil, atracurium, kisik, dušični oksidul i isofluran, a davala se infuzija fiziološke otopine. Tiopental, fentanil, atracurium, kisik i dušični oksidul davani su kod obje skupine bolesnika u jednakim dozama i u jednakim vremenskim intervalima. Isto je vrijedilo za infuziju fiziološke otopine.

U skupini BIS (ispitna skupina) dubina anestezije za vrijeme operacije titrirana je isofluranom, a pokazatelj dubine anestezije bio je bispektralni indeks. Puls, te sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak također su bili mjereni, ali ih nije znao izvođač istraživanja, nego ih je bilježila neovisna osoba (medicinski tehničar).

U skupini tlak/puls (kontrolna skupina) dubina anestezije za vrijeme operacije titrirana je isofluranom, a pokazatelji dubine anestezije bili su puls i arterijski tlak (sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak). Kod ove skupine bolesnika također je mjerjen bispektralni indeks, ali ga nije znao izvođač istraživanja, nego ga je bilježila neovisna osoba (medicinski tehničar).

U obje skupine bolesnika za vrijeme anestezije mjerena je saturacija hemoglobina kisikom u perifernoj krvi i parcijalni tlak izdahnutog ugljičnog dioksida na kraju ekspirija. Mjereno je koliko isoflurana je bilo potrebno davati bolesniku za održavanje anestezije te koliko je vremena proteklo od završetka operacije do ekstubacije i završetka buđenja bolesnika iz anestezije.

Svakom bolesniku je bilo objašnjeno o kakvom se istraživanju radi. Bolesnika se zamolilo za njegov dobrovoljni pristanak za sudjelovanje u istraživanju. On je to potvrdio svojim potpisom na anesteziološkom obrascu (informirani pristanak).

Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Dubrovnik u Službi za anesteziologiju i intenzivno liječenje. Osobno sam obavio istraživanje. S obzirom da sam specijalizant, za vrijeme svake anestezije imao sam nadslužbu specijalistu anesteziologa (bilo koji specijalist anesteziolog koji radi u Općoj bolnici Dubrovnik).

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

#### **3.1. Randomizacija i formiranje skupina**

Randomizacijom (metodom slučajnog izbora) određene su dvije skupine bolesnika (skupina BIS i skupina tlak/puls). Način randomizacije bio je slijedeći: prema redoslijedu dolaska bolesnika u bolnicu koji je bio slučajan. Redoslijed dolaska u bolnicu bio je evidentiran prema matičnom broju bolesnika u bolnici koji je bio napisan na povijesti bolesti. U skupinu BIS (ispitna skupina) bili su raspoređeni prvi, treći, peti itd. bolesnik prema redoslijedu dolaska u bolnicu. U skupinu tlak/puls (kontrolna skupina) bili su raspoređeni drugi, četvrti, šesti itd. bolesnik prema redoslijedu dolaska u bolnicu. Bolesnik nije znao kojoj skupini pripada. Raspoređivanje bolesnika u jednu, odnosno drugu skupinu, učinila je neovisna osoba (administrator). To nije znao izvođač istraživanja, nego je dobio gotove popise bolesnika raspoređenih u skupinu BIS i skupinu tlak/puls.

U istraživanje su bile uključene 74 osobe starije od 18 godina koje su dobrovoljno pristale sudjelovati u istraživanju, ASA statusa I i II, koje imaju tjelesnu masu između 50 i 110 kg i kojima je bio potreban kirurški zahvat u abdomenu (abdominalna kirurgija) koji se morao obaviti u općoj anesteziji.

#### **3.2. Isključivanje ispitanika iz istraživanja**

Iz istraživanja su bile isključene osobe ASA statusa većeg od II, kao i sve osobe kojima je bio potreban hitan kirurški zahvat u abdomenu bez obzira na njihov ASA status, zatim osobe koje su alergične na neki od navedenih lijekova, koje imaju neuromuskularnu bolest i trudnice. Bile su isključene i osobe kojima je trebalo zbog bolesti prije operacije postaviti epiduralni kateter za davanje analgezije.

### 3.3. Zdravstveni status ispitanika (ASA klasifikacija)

Zdravstveni status ispitanika procjenjen je na temelju procjene anestezijskog rizika po preporuci "Američkog anesteziološkog društva" (ASA). Podjela ima 5 stupnjeva.

ASA status I označava osobe koje su potpuno fizički i psihički zdrave. ASA status II označava osobe koje imaju blagi sistemski poremećaj koji može, ali ne mora biti povezan s razlogom operacijskog zahvata. ASA status III označava osobe koje imaju teški sistemski poremećaj. ASA status IV označava osobe koje imaju teški sistemski poremećaj koji neposredno ugrožava život bolesnika. ASA status V označava osobe koji imaju male šanse za preživljenje, ali se podvrgavaju kirurškom zahvatu kao posljednjoj nadi za očuvanje života.

U ovo istraživanje bile su uključene osobe ASA statusa I i II. To su osobe dobrog zdravstvenog stanja.

### 3.4. Preoperacijska priprema

Bolesnicima u obje skupine 3 dana prije anestezije nisu bili davani barbiturati i benzodiazepini, jer su to lijekovi za koje je dokazano da smanjuju vrijednosti bispektralnog indeksa.

Prije operacije svaki je bolesnik izvagan. To je bilo važno, jer se količina datih lijekova i infuzija određuje po kilogramu tjelesne mase.

### 3.5. Postupci prilikom anestezije ispitanika

Bolesnici su bili podijeljeni slučajnim izborom u dvije skupine (skupina BIS i skupina tlak/puls). Kod obje skupine bolesnika obavljani su kirurški zahvati u abdomenu (abdominalna kirurgija). Kirurzi su koristili laparotomijski pristup mjestu operacije. Objе skupine bolesnika bile su operirane u općoj anesteziji.



U obje skupine bolesnici su dobili premedikaciju midazolamom (Dormicum, Roche, Švicarska) 45 minuta prije početka operacije u dozi 0,08 mg/kg tjelesne mase i.m.

Za anesteziju korišteni su lijekovi tiopental (Trapanal, Byk Gulden, Njemačka), atracurium (Tracrium, GlaxoWellcome, Italija), fentanil (Fentanyl-Janssen, Janssen Pharmaceutica, Belgija), infuzija fiziološke otopine NaCl 0,9% (Natrii chloridi infundibile, Pliva, Hrvatska), plin O<sub>2</sub> (kisik, Messer-Croatiaplin, Hrvatska), plin N<sub>2</sub>O (dušični oksidul, Messer-Croatiaplin, Hrvatska), volatilni anestetik isofluran (Forane, Abbott, UK). Korišten je anesteziološki aparat Julian (Draeger, Njemačka, godina proizvodnje 2001.), monitor Dash 3000 (GE Medical Systems, SAD, godina proizvodnje 2001.), BIS monitor model A-2000 (Aspect Medical Systems, SAD, godina proizvodnje 2001.). Vrijeme je mjereno zapornim satom Casio (Japan).

Prilikom uvoda u opću anesteziju bolesnici su dobili tiopental u dozi 4,5 mg/kg tjelesne mase i.v.

Za intubaciju i mišićnu relaksaciju bolesnici su dobili atracurium. Lijek je bio dan 2 minute prije intubacije u dozi 0,5 mg/kg tjelesne mase i.v. Tijekom operacije atracurium je dodavan u dozi 0,15 mg/kg tjelesne mase i.v. Dodavanje lijeka je učinjeno onog trenutka kada je prestalo djelovanje prethodno dane doze, što se zapazilo po izgledu krivulje izdahnutog ugljičnog dioksida koja se vidi na zaslonu anesteziološkog uređaja.

Analgetik fentanil bolesnici su dobili u dozi od 0,003 mg/kg tjelesne mase i.v. 7 minuta prije početka operacije. Lijek je bio dodavan svakih 45 minuta u dozi 0,0008 mg/kg tjelesne mase i.v. sve do kraja operacije.

Kisik je korišten za preoksigenaciju u količini 7 l/min preko anesteziološke maske prije indukcije anestezije. Indukcija anestezije započela je kad je saturacija krvi kisikom (mjerena pulsnim oksimetrom) bila 100%. Nakon intubacije bolesnika plinovi su davani kroz tubus (kisik i dušični oksidul u omjerima 40:60%) što je kontrolirano na zaslonu anesteziološkog uređaja.

Kad je bolesnik prestao disati, anesteziolog ga je ručno ventilirao pomoću balona dok ga nije intubirao. Nakon intubacije, na anesteziološkom uređaju uključena je strojna ventilacija IPPV. Volumen upuhnute smjese plinova bio je 8 ml/kg tjelesne mase uz frekvenciju upuhivanja 12 u minuti. Protok plinova bio je 3,0 l/min, a PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O. Odnos dužine trajanja inspirija i ekspirija bio je 1:2.

U obje skupine neposredno prije početka anestezije svakom bolesniku bila je postavljena intravenska kanila zbog davanja lijekova i infuzije. (Ta kanila ostavljena je bolesniku i nakon završetka anestezije kako bi bolesnik mogao primiti lijekove i infuzije u postoperativnom periodu oporavka na odjelu u bolnici.) Nakon postavljanja i.v. kanile, odmah je bila uključena infuzija. Ona je tekla od trenutka postavljanja kanile do trenutka završetka buđenja bolesnika iz anestezije. Infuzijom je trebalo nadoknaditi potrebe bolesnika za tekućinom za vrijeme operacije kao i preoperativni gubitak tekućine jer su bolesnici bili na tašte. To je bilo izračunato na slijedeći način: 4 ml/kg/sat za prvih 10 kg tjelesne mase, 2 ml/kg/sat za daljnih 10 kg tjelesne mase i još 1 ml/kg/sat za svaki daljnji 1 kg tjelesne mase. Tom volumenu trebalo je dodati volumen infuzije za nadoknadu preoperativnih gubitaka tekućine jer su bolesnici bili na tašte. U tu svrhu bolesnik je dobio volumen infuzijske tekućine potreban za jedan sat pomnožen s brojem sati koje je proveo na tašte prije operacije. Ta dva volumena čine ukupni volumen infuzije koji je bolesnik dobio u operacijskoj sali od trenutka postavljanja kanile do trenutka završetka buđenja bolesnika iz anestezije (24). Infuzijom je bolesnicima davana fiziološka otopina NaCl 0,9%.

U obje skupine bolesnika bilježen je parcijalni tlak izdahnutog ugljičnog dioksida na kraju ekspirija (mmHg) što je mjereno posebnom tankom cjevi spojenom sa kapnometrom na anesteziološkom uređaju. Navedeni podatak očitavan je na zaslonu anesteziološkog uređaja svaku minutu počevši od trenutka kad je bolesnik počeo primiti plinove pa sve do završetka buđenja bolesnika iz anestezije.

Daljnji podatak koji je mjeran kod obje skupine bolesnika je saturacija periferne krvi kisikom (%). Taj podatak mjeran je pomoću štipaljke pulslog oksimetra postavljene na palac lijeve ruke i kabelom spojene s uređajem. Vrijednost saturacije bila je prikazana na zaslonu monitora. Očitavana je svaku minutu počevši od trenutka kad je bolesnik počeo primiti plinove pa sve do završetka buđenja bolesnika iz anestezije.

Sve što je do sada navedeno zajedničko je i provodilo se kod obje skupine bolesnika.

### **3.5.1. Postupci kod ispitne skupine**

Kod ispitne skupine (skupina BIS) nakon intubacije uključen je volatilni anestetik isofluran. Njegova početna vrijednost bila je postavljena na 0,8 vol% (na isparivaču).

Dalje tijekom operacije isofluran je titriran ovisno o tome je li bilo potrebno anesteziju produbiti ili ne. Pokazatelj dubine anestezije bio je bispektralni indeks. Volumni postotak isoflurana (vol%) u upuhutoj i izdahnutoj smjesi plinova očitavan je na anesteziološkom uređaju svaku minutu sve do kraja anestezije. Isofluran je titriran pomoću isparivača na anesteziološkom uređaju. Bispektralni indeks (BIS) mjerjen je pomoću uređaja koji se naziva BIS monitor. Tri elektrode bile su prilijepljene na čelo bolesnika, a jedna elektroda na lijevu sljepoočnicu. Elektrode su bile spojene kabelom s monitorom, a vrijednost bispektralnog indeksa bila je očitavana na zaslonu monitora. Izvođač istraživanja bilježio je vrijednost bispektralnog indeksa. BIS monitor bio je podešen tako da pri izračunavanju bispektralnog indeksa koristi vremenski interval od 15 sekundi. Za vrijeme trajanja operacije cilj je bio održavati bispektralni indeks pri vrijednosti  $50 \pm 10\%$ . Bispektralni indeks je zabilježen u slijedećim trenucima: prije indukcije anestezije, na početku operacije, svaku minutu za vrijeme trajanja operacije, u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja bolesnika iz anestezije. Kad se bispektralni indeks promijenio najmanje  $\pm 10\%$  od prethodno izmjerene vrijednosti, isofluran na vaporizatoru je povećan ili smanjen tako da je volumni postotak isoflurana u izdahnutoj smjesi plinova bio veći ili manji za 0,1 vol%.

Puls, te sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak su također mjereni, ali njihove vrijednosti nije znao izvođač istraživanja, nego ih je bilježila neovisna osoba (medicinski tehničar). Oni su bili zabilježeni na početku anestezije, na početku operacije, za vrijeme trajanja operacije (puls svaku minutu, a sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak svakih 5 minuta), zatim u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja bolesnika iz anestezije. Arterijski tlak (mmHg) mjerjen je pomoću manžete postavljene oko lijeve nadlaktice. Vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka bile su prikazane na zaslonu monitora. Puls je mjerjen pomoću pulsog oksimetra koji je bio postavljen na palac lijeve ruke i kabelom spojen s monitorom. Vrijednost pulsa (broj srčanih otkucaja u jednoj minuti) također je bila prikazana na zaslonu monitora.

### 3.5.2. Postupci kod kontrolne skupine

Kod kontrolne skupine (skupina tlak/puls) nakon intubacije uključen je volatilni anestetik isofluran. Njegova početna vrijednost bila je postavljena na 0,8 vol% (na isparivaču). Dalje tijekom operacije isofluran je titriran ovisno o tome je li bilo potrebno anesteziju produbiti ili ne. Kod ove skupine bolesnika pokazatelji dubine anestezije bili su puls i arterijski tlak (sistolčki, dijastolički i srednji arterijski tlak). Volumni postotak isoflurana (vol%) u upuhutoj i izdahutoj smjesi plinova očitavan je na anesteziološkom uređaju svaku minutu sve do kraja anestezije. Isofluran je titriran pomoću isparivača na anesteziološkom uređaju. Arterijski tlak i puls mjereni su na opisani način kao i u skupini BIS. Također su mjereni u istim trenucima kao i u skupini BIS. Izvođač istraživanja bilježio je vrijednosti tih parametara. Vrijednost pulsa, sistoličkog, dijastoličkog ili srednjeg arterijskog tlaka koja se promijenila najmanje  $\pm 10\%$  od prethodno izmjerene vrijednosti, zahtijevala je korekciju volumnog postotka isoflurana. Isofluran na isparivaču je povećan ili smanjen tako da je volumni postotak isoflurana u izdahutoj smjesi plinova bio veći ili manji za 0,1 vol%. Dakle, prvi od 4 parametra koji se promijenio zahtijevao je korekciju isoflurana za 0,1 vol% u izdahutoj smjesi plinova. Ukoliko su istovremeno bila promijenjena 2 ili više parametara, također je korekcija isoflurana iznosila 0,1 vol% u izdahutoj smjesi plinova.

Bispektralni indeks također je mjereno, ali njegovu vrijednost nije znao izvođač istraživanja, nego je to bilježila neovisna osoba (medicinski tehničar). Bilježeno je na isti način i u istim trenucima kao i u skupini BIS.

### 3.5.3. Postupci prilikom buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije isključeni su isofluran i dušični oksidul, a kisik je povećan na 7 l/min. Također je isključena strojna ventilacija IPPV i bolesnika je anesteziolog ručno ventilirao pomoću balona sve dok bolesnik nije mogao sam disati. U trenutku pojave spontanog disanja učinjena je ekstubacija i dalje je nastavljeno davati kisik u istoj količini, ali preko anesteziološke maske do završetka buđenja. Buđenje bolesnika iz anestezije bilo je završeno kad je bolesnik zadovoljio slijedeće

uvjete: spontano je disao, imao je refleks gutanja, pravio je antigravitacijske pokrete (barem jednom rukom) i spontano je otvarao oči. Mjereno je koliko je vremena proteklo od završetka operacije do ekstubacije. Također je mjereno koliko je vremena proteklo od završetka operacije do završetka buđenja iz anestezije.

### 3.6. Ulazni parametri

- dob u godinama (zaokruženo na cijeli broj)
- spol
- tjelesna masa (kilogrami)
- izvođač istraživanja (specijalizant anestezije)
- nadzor specijalista anesteziolog
- medicinski tehničar
- operater
- vrijednost bispektralnog indeksa (BIS broj) na početku anestezije
- vrijednost pulsa (broj srčanih otkucaja u minuti) na početku anestezije
- vrijednost arterijskog tlaka (sistolički, dijastolički i srednji) na početku anestezije (mmHg)
- vrijeme početka anestezije (sati i minute)
- vrijednost bispektralnog indeksa (BIS broj) na početku operacije
- vrijednost pulsa (broj srčanih otkucaja u minuti) na početku operacije
- vrijednost arterijskog tlaka (sistolički, dijastolički i srednji) na početku operacije (mmHg)
- vrijeme početka davanja isoflurana (sati i minute)
- vrijeme početka operacije (sati i minute)

### 3.7. Izlazni parametri

- vrijednosti bispektralnog indeksa (BIS broj) izmjerene svake minute za vrijeme operacije, na kraju operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije
- vrijednosti pulsa (broj srčanih otkucaja u minuti) izmjerene svake minute za vrijeme operacije, na kraju operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije
- vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka (mmHg) izmjerene svakih 5 minuta za vrijeme operacije, na kraju operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije
- vrijednosti isoflurana u upuhutoj i izdahnujoj smjesi plinova (vol%) izmjerene svake minute za vrijeme operacije, na kraju operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije
- vrijeme davanja isoflurana (u minutama)
- vrijeme od završetka operacije do ekstubacije (u minutama)
- vrijeme od završetka operacije do završetka buđenja iz anestezije (u minutama)
- vrijednost saturacije periferne krvi kisikom (%) za vrijeme trajanja anestezije (svaku minutu)
- vrijednost parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida na kraju ekspirija (mmHg) za vrijeme trajanja anestezije (svaku minutu)

### 3.8. Komplikacija

Komplikacija prilikom izvođenja anestezije u obje skupine bolesnika bila je predoziranje mišićnog relaksansa atracuriuma. U trenutku završetka operacije svim bolesnicima u obje skupine dana je istovjetna terapija: atropin (Atropini sulfas, Belupo, Hrvatska) 1 mg i.v. zajedno s neostigminom (Neostigmini, Rotexmedica, Njemačka) 2,5 mg i.v. s ciljem poništenja neuromuskularnog bloka uzrokovanog atracurijem. To je učinjeno zato jer neuromuskularni blok uzrokovan atracurijem može utjecati na rezultate istraživanja prilikom buđenja bolesnika, jer se promatraju disanje, gutanje, antigrafitacijski pokreti i otvaranje očiju, a sve su to funkcije povezane s poprečnoprugastom miškulaturom.

### 3.9. Statistička obrada

Dobivene podatke trebalo je prikladno statistički obraditi. Prije inferencijalne statistike napravljena je odgovarajuća deskriptivna statistika što je bila osnova za daljnje analize. Složeni eksperimentalni nacrt s ponovljenim mjerenjima zahtijevao je složenije statističke metode koje su istovremeno analizirale veći broj varijabli u ponovljenim mjerenjima. U tu svrhu korištena je GLM (General Linear Model) analiza. Zatim su izračunati koeficijenti korelacije s ciljem izražavanja povezanosti fizioloških parametara u anesteziji kod ispitne i kontrolne skupine bolesnika.

Za određivanje statističke značajnosti korištena je razina značajnosti od 95% ( $p < 0,05$ ).

Za statističku obradu korišteni su programi Excel (Microsoft, SAD), SPSS 11.0 for Windows (SPSS inc., SAD) i Statistica for Windows 6.0 (StatSoft inc., SAD).

## 4. REZULTATI

Ispitanici su randomizacijom bili razvrstani u skupinu BIS i skupinu tlak/puls. U skupini BIS bilo je 37 ispitanika (20 muškaraca i 17 žena), a u skupini tlak/puls bilo je 37 ispitanika (21 muškarac i 16 žena).

**Tablica 1. Osnovni podaci o ispitanicima**

<b>Parametri</b>	<b>Skupina BIS (n=37) X ± SD</b>	<b>Skupina tlak/puls (n=37) X ± SD</b>	<b>t</b>	<b>p*</b>
<b>Dob (godine)</b>	63,97 ± 12,18	64,16 ± 11,98	-0,07	0,95
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	76,19 ± 12,90	74,22 ± 11,50	0,69	0,49
<b>Trajanje operacije (min)</b>	75,62 ± 19,16	76,95 ± 17,87	-0,31	0,76
<b>Trajanje davanja isoflurana (min)</b>	80,62 ± 19,16	81,95 ± 17,87	-0,31	0,76

\* t-test, razina značajnosti p<0,05



#### 4.1. Vrijednosti bispektralnog indeksa za vrijeme anestezije

Na početku anestezije između vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS ( $92,86 \pm 1,75$ ) i skupine tlak/puls ( $92,81 \pm 1,72$ ) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=0,13$   $p=0,89$ ). Na početku operacije između vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS ( $49,81 \pm 3,54$ ) i skupine tlak/puls ( $49,54 \pm 3,24$ ) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=0,34$   $p=0,73$ ).

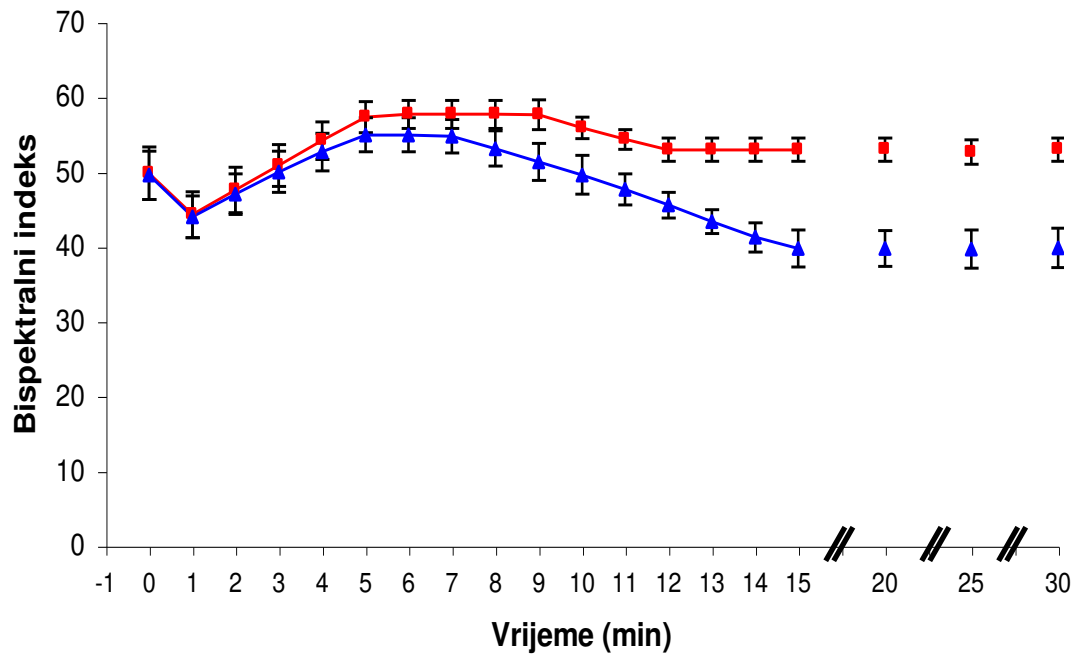
Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=2168,84$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=122,69$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=590,20$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F=2,06$   $p=0,11$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=768,56$   $p<0,001$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=3,09$   $p=0,08$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS i skupine tlak/puls od 4. minute operacije pa sve do kraja operacije, a nisu nađene statistički značajne razlike ( $p>0,05$ ) od početka operacije do 3. minute operacije.

Za vrijeme trajanja operacije prosječna vrijednost bispektralnog indeksa u skupini BIS iznosila je  $52,91 \pm 1,83$ . Za vrijeme trajanja operacije prosječna vrijednost bispektralnog indeksa u skupini tlak/puls iznosila je  $41,05 \pm 2,32$ .

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je 0,49. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=3,36$   $p=0,001$ ).



**Slika 1. Prikazane su vrijednosti bispektralnog indeksa za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

#### 4.2. Vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka za vrijeme anestezije

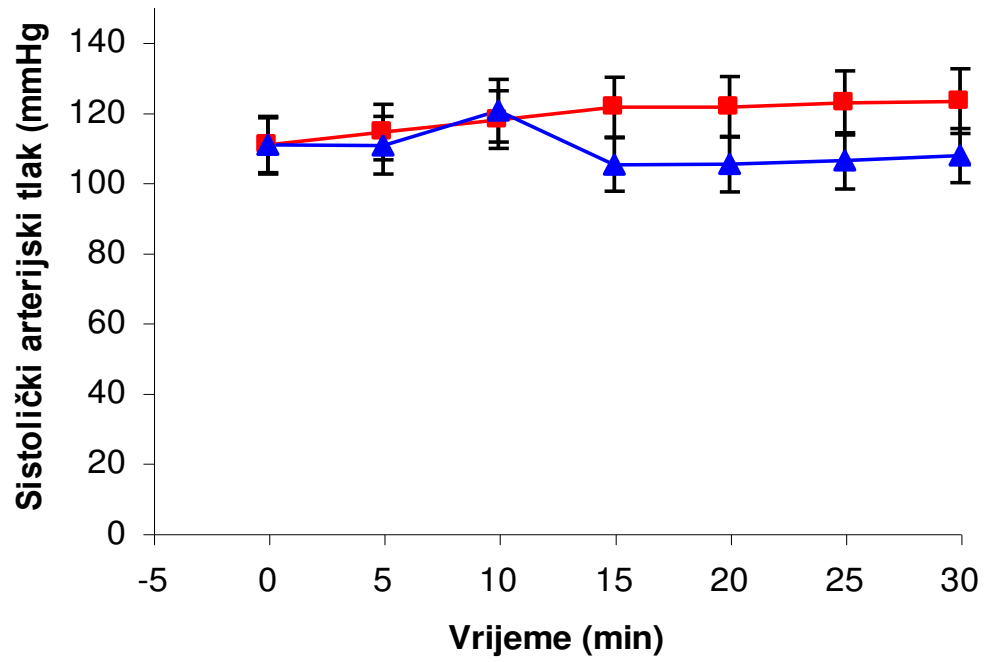
Na početku anestezije između vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS ( $136,51 \pm 9,64$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $136,54 \pm 10,10$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,01$   $p=0,99$ ). Na početku operacije između vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS ( $110,57 \pm 7,78$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $110,59 \pm 8,20$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,02$   $p=0,98$ ).

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=1532,73$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=5,43$   $p=0,02$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=1541,12$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=10,20$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=72,39$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=20,27$   $p<0,001$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls od 15. minute operacije pa sve do kraja operacije, a nije nađena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ) u 10. minuti operacije, dok je u 5. minuti operacije nađena granična vrijednost ( $p=0,049$ ).

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je  $-0,39$ . Korelacija je bila statistički značajna ( $t=2,49$   $p=0,02$ ).



**Slika 2. Prikazane su vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

### 4.3. Vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka za vrijeme anestezije

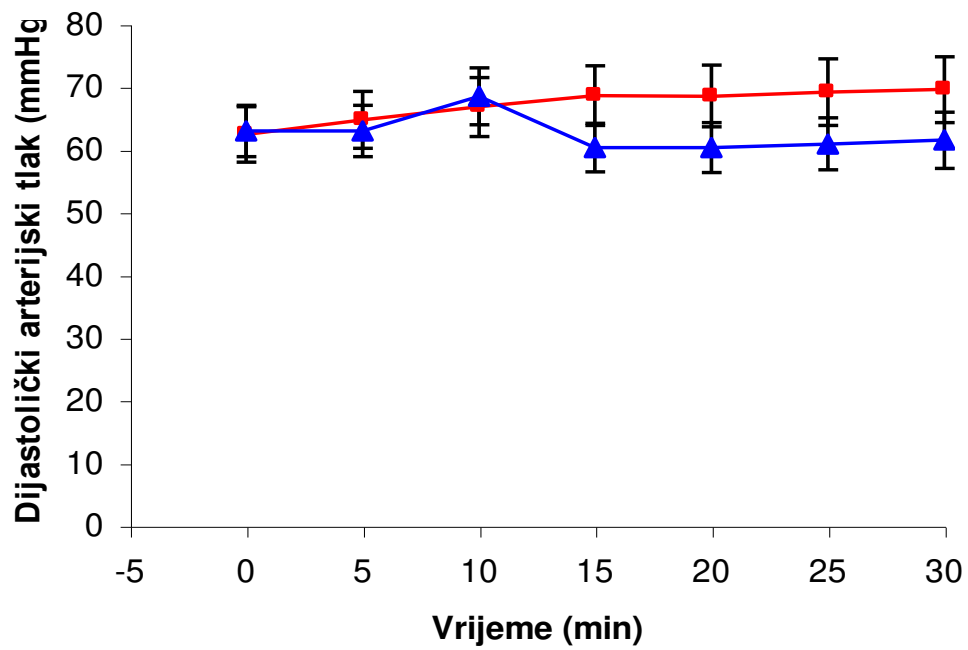
Na početku anestezije između vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS ( $76,18 \pm 5,42$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $76,29 \pm 5,04$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,09$   $p=0,93$ ). Na početku operacije između vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS ( $62,43 \pm 4,40$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $62,95 \pm 4,09$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,51$   $p=0,61$ ).

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=1623,03$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=3,81$   $p=0,055$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=552,93$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=5,98$   $p=0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=62,63$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=11,41$   $p=0,001$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls od 15. minute operacije pa sve do kraja operacije, a nisu nađene statistički značajne razlike ( $p>0,05$ ) u 5. i 10. minuti operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je  $-0,27$ . Korelacija nije bila statistički značajna ( $t=1,68$   $p=0,10$ ).



**Slika 3. Prikazane su vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

#### 4.4. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka za vrijeme anestezije

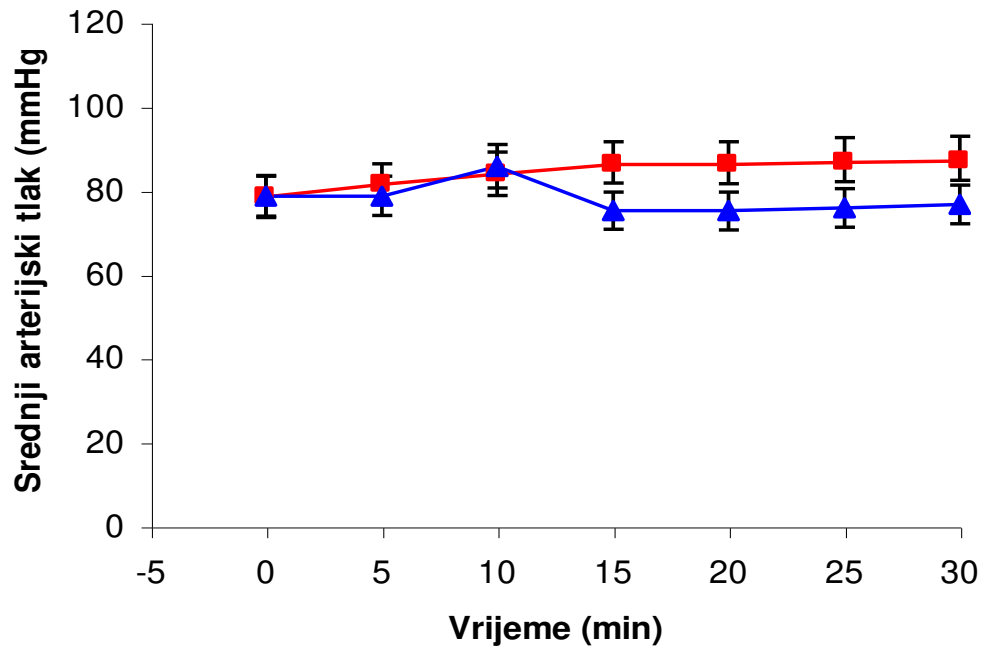
Na početku anestezije između vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS ( $96,27 \pm 6,18$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $96,29 \pm 5,95$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,02$   $p=0,98$ ). Na početku operacije između vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS ( $78,46 \pm 4,86$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $78,70 \pm 4,87$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,21$   $p=0,83$ ).

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=2009,67$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=6,46$   $p=0,01$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=858,82$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=8,17$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=85,46$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=15,11$   $p<0,001$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls u 5. minuti operacije i od 15. minute operacije do kraja operacije, a nije nađena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ) u 10. minuti operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je  $-0,36$ . Korelacija je bila statistički značajna ( $t=2,30$   $p=0,02$ ).



**Slika 4. Prikazane su vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls



#### 4.5. Vrijednosti pulsa za vrijeme anestezije

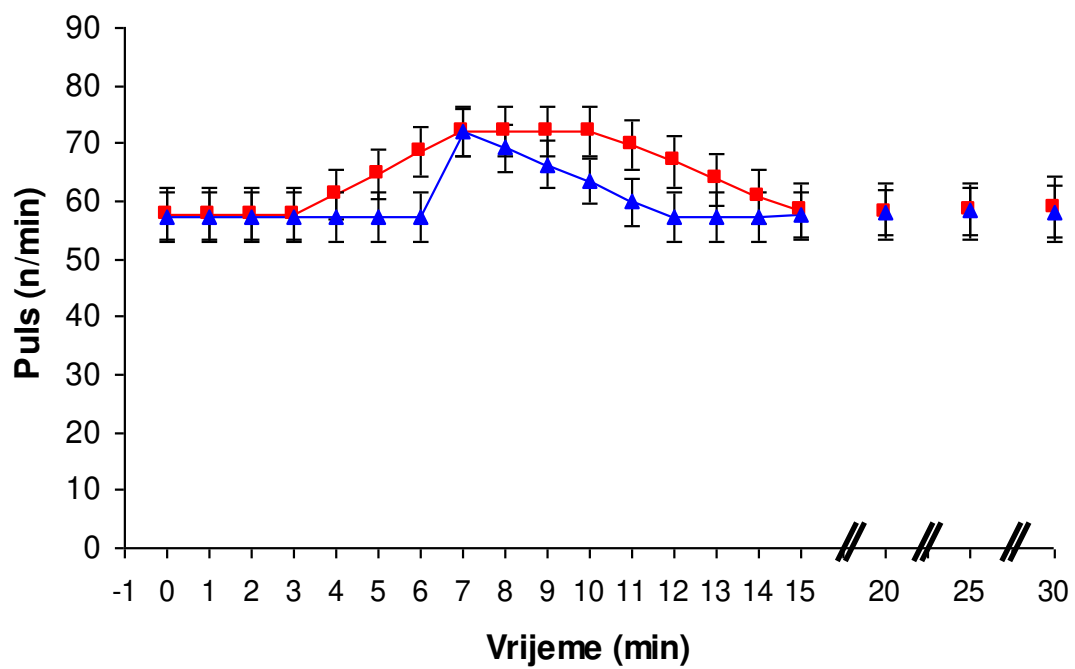
Na početku anestezije između vrijednosti pulsa skupine BIS ( $70,40 \pm 6,25$ ) i skupine tlak/puls ( $69,48 \pm 6,80$ ) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=0,60$   $p=0,55$ ). Na početku operacije između vrijednosti pulsa skupine BIS ( $57,76 \pm 4,57$ ) i skupine tlak/puls ( $57,22 \pm 4,19$ ) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=0,53$   $p=0,60$ ).

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=319,61$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=21,77$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=2016,71$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F=1,83$   $p=0,14$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=0,14$   $p=0,70$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=1,02$   $p=0,31$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls od 4. do 6. minute i od 8. do 14. minute operacije, a nisu nađene statistički značajne razlike ( $p>0,05$ ) od početka operacije do 3. minute, zatim u 7. minuti i od 15. minute do kraja operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je 0,70. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=5,84$   $p<0,001$ ).



**Slika 5.** Prikazane su vrijednosti pulsa za vrijeme operacije

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

#### 4.6. Vrijednosti inspiratornog isoflurana za vrijeme anestezije

U trenutku otvaranja isofluranskog isparivača (2. minuta od početka anestezije) vrijednost inspiratornog isoflurana iznosila je 0 vol% kod svih ispitanika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. Na početku operacije vrijednost inspiratornog isoflurana iznosila je 0,7 vol% kod svih ispitanika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls.

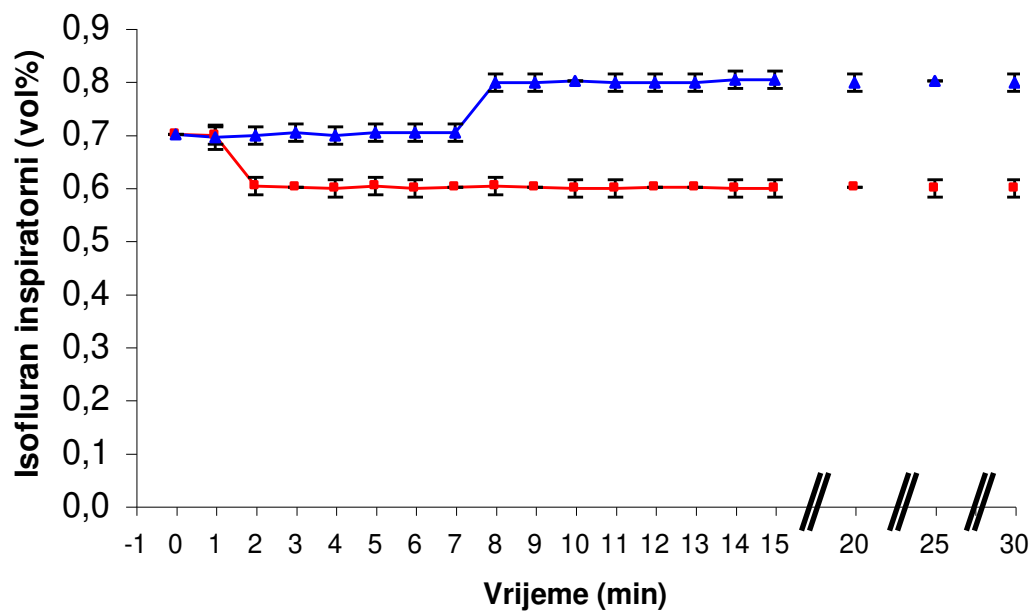
Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=573,41$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=26569,00$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=205,94$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F=0,32$   $p=0,80$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=15079,92$   $p<0,001$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=0,44$   $p=0,50$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti inspiratornog isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls od 2. minute do kraja operacije, a nije nađena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ) samo u 1. minuti operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti inspiratornog isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je  $-0,40$ . Korelacija je bila statistički značajna ( $t=2,61$   $p=0,01$ ).

Izračunato je (na osnovi koncentracije inspiratornog isoflurana i vremena izloženosti toj koncentraciji) da je za vrijeme trajanja operacije potrošnja isoflurana u skupini BIS bila 24,09 % manja, nego u skupini tlak/puls.



**Slika 6.** Prikazane su vrijednosti inspiratornog isoflurana za vrijeme operacije

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

#### 4.7. Vrijednosti end-tidal isoflurana za vrijeme anestezije

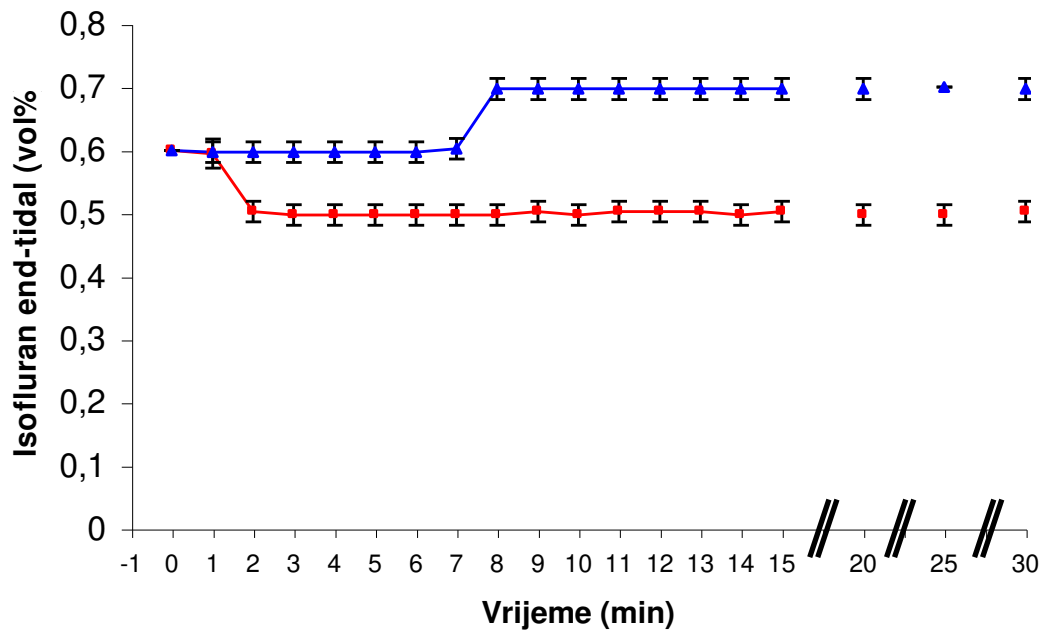
U trenutku otvaranja isofluranskog isparivača (2. minuta od početka anestezije) vrijednost end-tidal isoflurana iznosila je 0 vol% kod svih ispitanika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. Na početku operacije vrijednost inspiratornog isoflurana iznosila je 0,6 vol% kod svih ispitanika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls.

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu postoji statistički značajna razlika ( $F=348,65$   $p<0,001$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=18544,43$   $p<0,001$ ) i da postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=183,34$   $p<0,001$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F=0,37$   $p=0,77$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=9538,77$   $p<0,001$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=0,57$   $p=0,44$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Nađene su statistički značajne razlike ( $p<0,05$ ) između vrijednosti end-tidal isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls od 2. minute do kraja operacije, a nije nađena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ) samo u 1. minuti operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti end-tidal isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je  $-0,33$ . Korelacija je bila statistički značajna ( $t=2,06$   $p=0,04$ ).



**Slika 7. Prikazane su vrijednosti end-tidal isoflurana za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

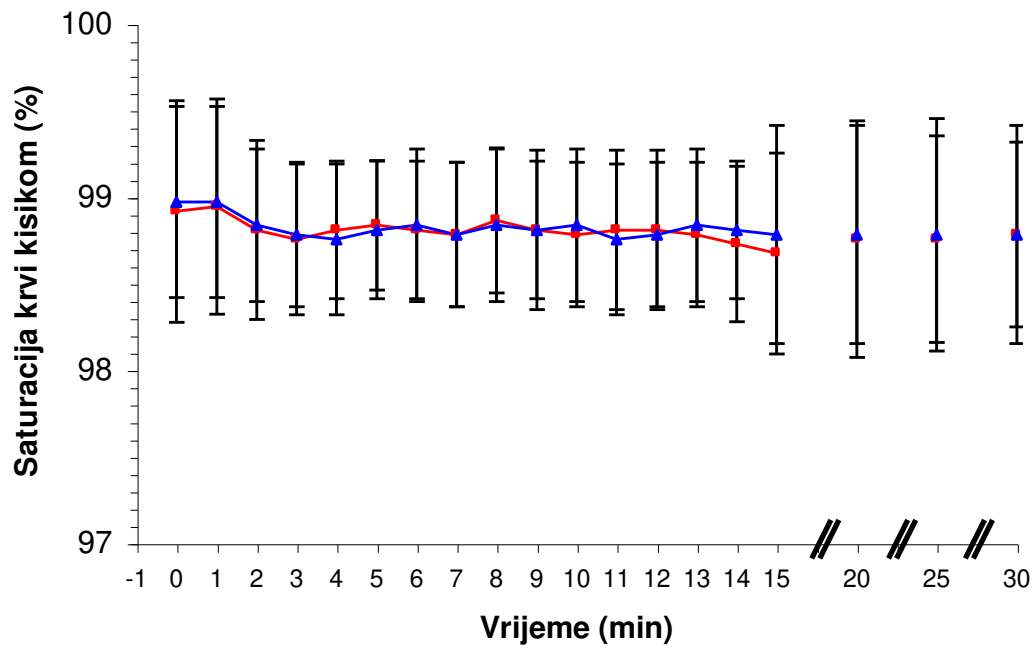
#### 4.8. Vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom za vrijeme anestezije

Na početku anestezije vrijednost saturacije periferne krvi kisikom bila je 100% kod svih ispitanika u obje skupine (zbog preoksigenacije kisikom). Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. Na početku operacije između vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom skupine BIS ( $98,92 \pm 0,64\%$ ) i skupine tlak/puls ( $98,97 \pm 0,55\%$ ) nije bilo statistički značajne razlike ( $t = -0,38$   $p = 0,70$ ).

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F = 1,18$   $p = 0,30$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F = 0,057$   $p = 0,81$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F = 2,01$   $p = 0,16$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F = 0,23$   $p = 0,87$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F = 0,10$   $p = 0,75$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F = 0,34$   $p = 0,55$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je 0,76. Korelacija je bila statistički značajna ( $t = 6,86$   $p < 0,001$ ).



**Slika 8. Prikazane su vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls



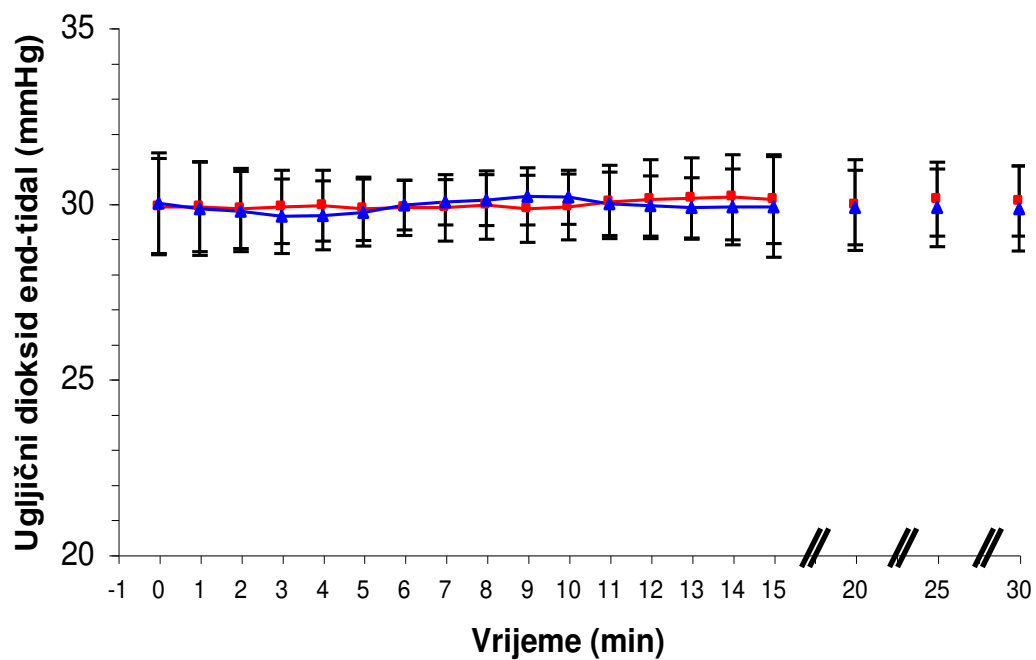
#### 4.9. Vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida za vrijeme anestezije

Na početku anestezije između vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS ( $37,16 \pm 1,11$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $36,97 \pm 1,06$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=0,74$   $p=0,46$ ). Na početku operacije između vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS ( $29,89 \pm 1,37$  mmHg) i skupine tlak/puls ( $30,00 \pm 1,43$  mmHg) nije bilo statistički značajne razlike ( $t=-0,33$   $p=0,74$ ).

Učinjena je GLM analiza od početka operacije do 15. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F=1,26$   $p=0,25$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=0,06$   $p=0,80$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=1,27$   $p=0,26$ ).

Učinjena je još jedna GLM analiza od 15. minute do 30. minute operacije. Pokazala je da u ispitivanom modelu ne postoji statistički značajna razlika ( $F=0,56$   $p=0,64$ ). Nadalje, GLM analiza je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine ( $F=0,61$   $p=0,43$ ) i da ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih mjernih točaka unutar promatranih skupina ( $F=0,31$   $p=0,57$ ). Isto je sve do kraja operacije.

Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme operacije iznosio je  $-0,70$ . Korelacija je bila statistički značajna ( $t=5,84$   $p<0,001$ ).

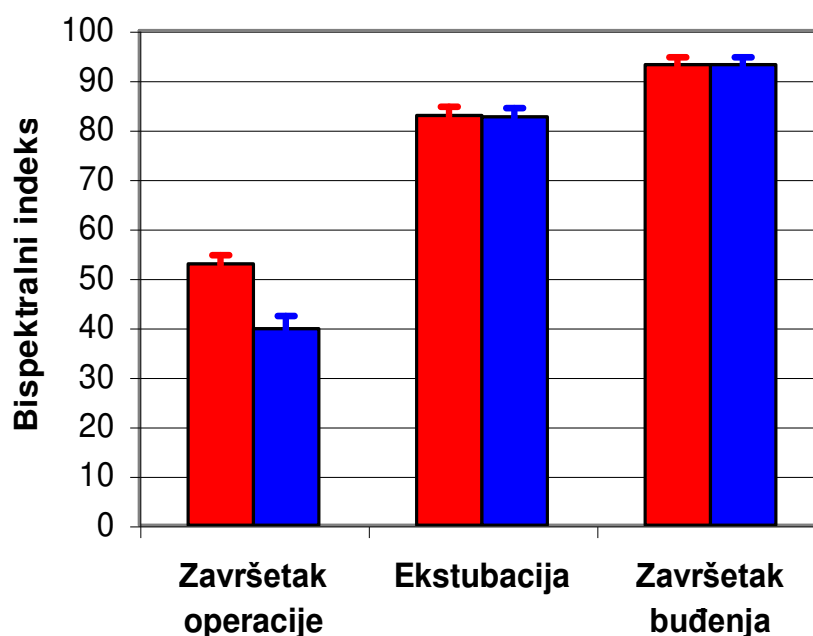


**Slika 9. Prikazane su vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida za vrijeme operacije**

- Skupina BIS
- Skupina tlak/puls

#### 4.10. Vrijednosti bispektralnog indeksa kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti bispektralnog indeksa bile su veće u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, što je bilo statistički značajno ( $t=26,21$   $p<0,001$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,47$   $p=0,64$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,00$   $p=1,00$ ). Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti bispektralnog indeksa skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

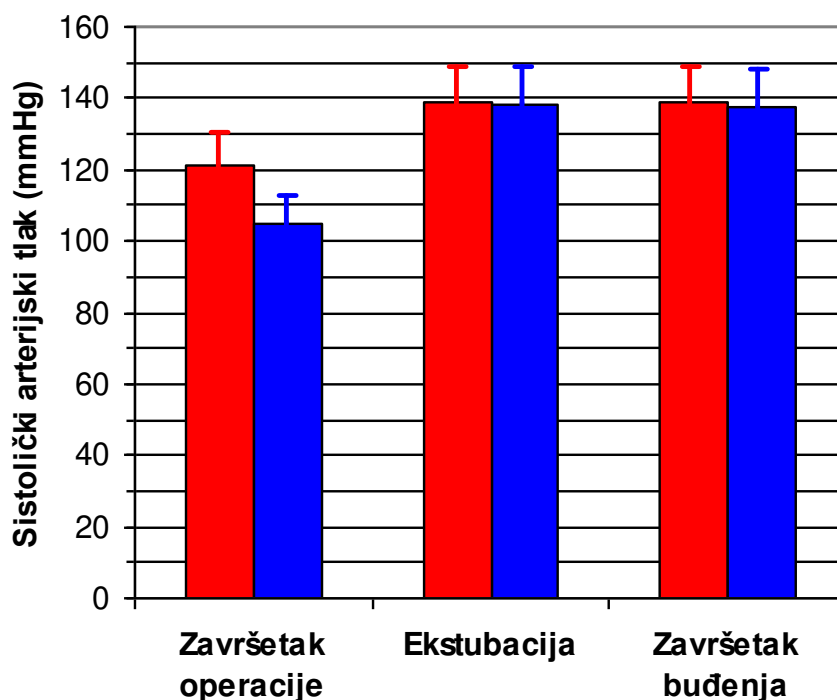


**Slika 10. Prikazane su vrijednosti bispektralnog indeksa u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije**

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.11. Vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka bile su veće u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, što je bilo statistički značajno ( $t=8,69$   $p<0,001$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,14$   $p=0,89$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,41$   $p=0,69$ ). Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

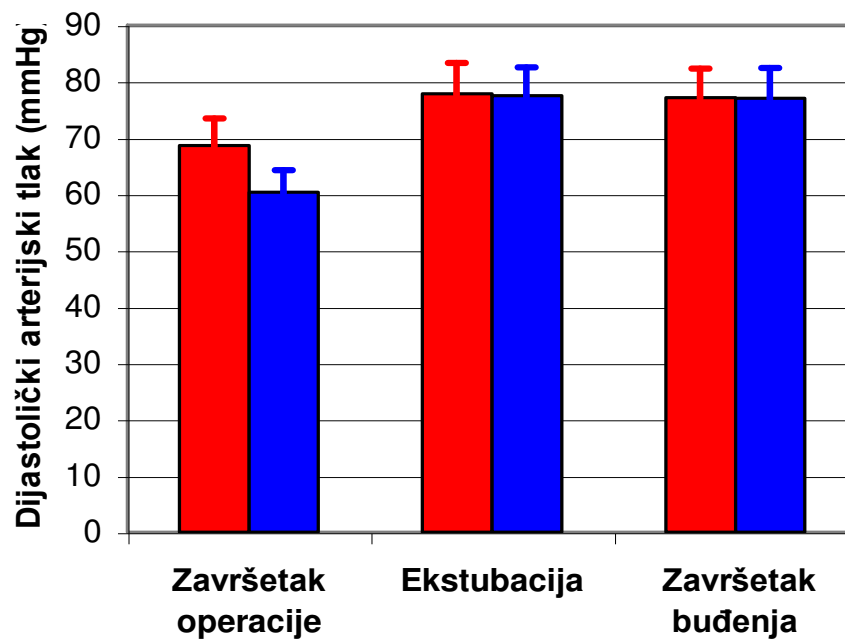


**Slika 11.** Prikazane su vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.12. Vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka bile su veće u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, što je bilo statistički značajno ( $t=8,11$   $p<0,001$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,20$   $p=0,84$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,04$   $p=0,96$ ). Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

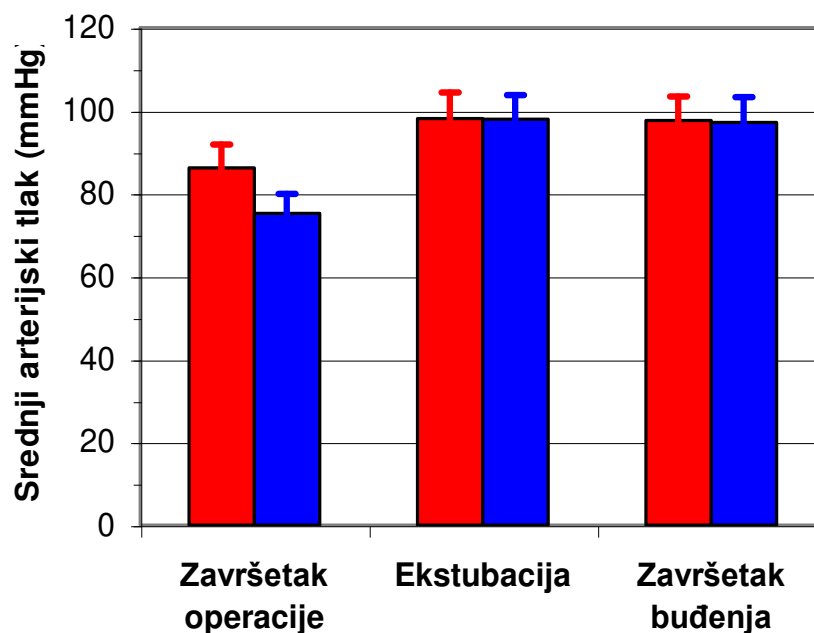


Slika 12. Prikazane su vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.13. Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka bile su veće u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, što je bilo statistički značajno ( $t=9,22$   $p<0,001$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,17$   $p=0,86$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,31$   $p=0,76$ ). Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

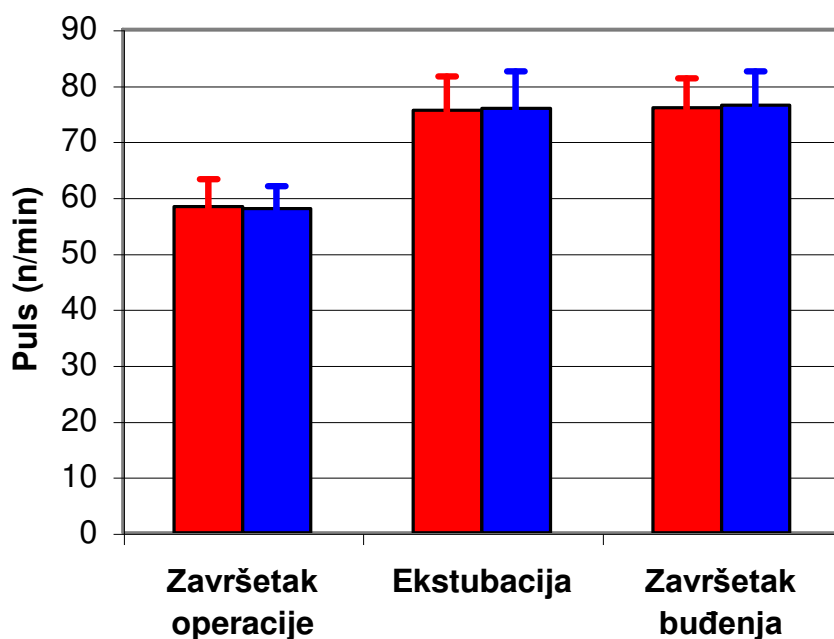


**Slika 13. Prikazane su vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije**

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.14. Vrijednosti pulsa kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,34$   $p=0,73$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=-0,24$   $p=0,81$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=-0,37$   $p=0,71$ ). Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

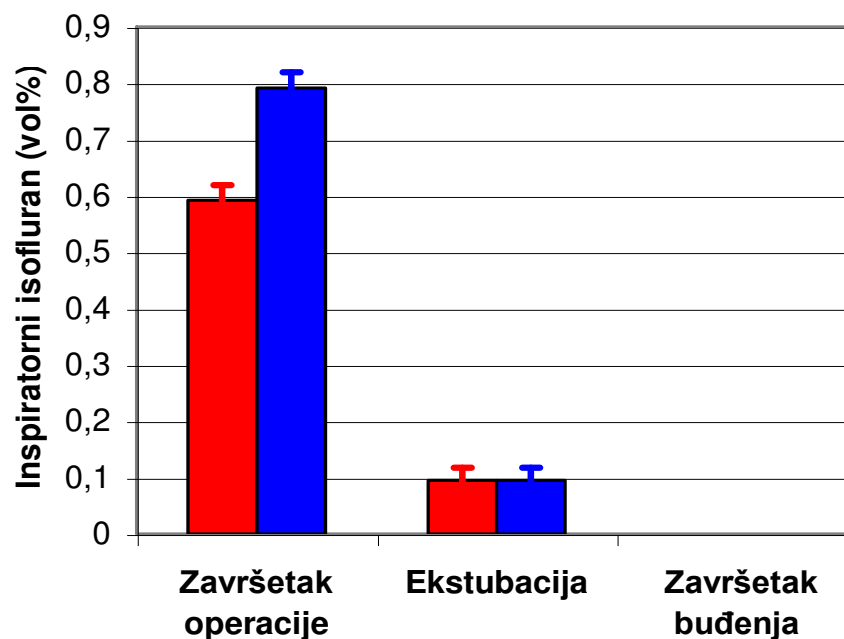


**Slika 14.** Prikazane su vrijednosti pulsa u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.15. Vrijednosti inspiratornog isoflurana kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti inspiratornog isoflurana bile su manje u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, što je bilo statistički značajno ( $t=-31,09$   $p<0,001$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti inspiratornog isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=0,00$   $p=1,00$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednost inspiratornog isoflurana iznosila je 0 vol% kod svih bolesnika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti inspiratornog isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).



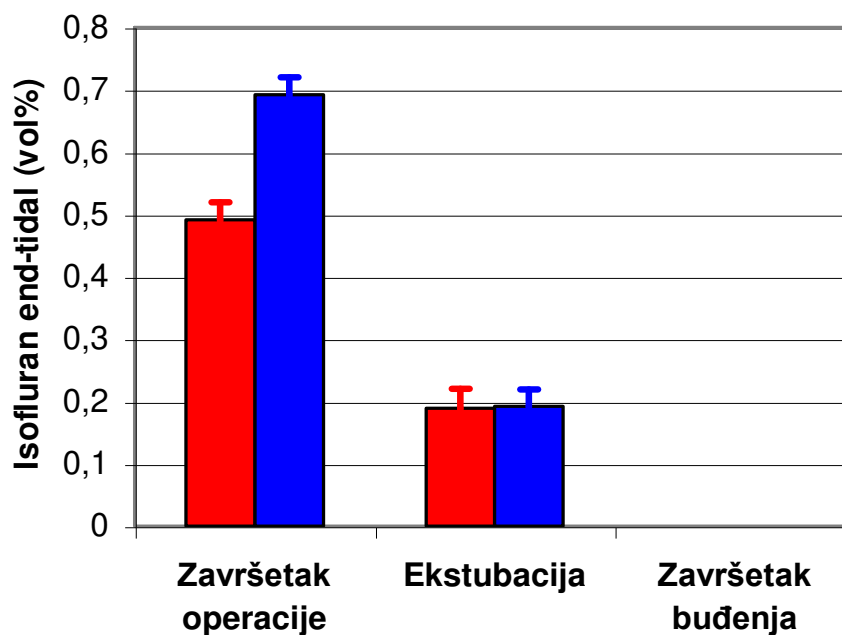
**Slika 15. Prikazane su vrijednosti inspiratornog isoflurana u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije**

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)



#### 4.16. Vrijednosti end-tidal isoflurana kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti end-tidal isoflurana bile su manje u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, što je bilo statistički značajno ( $t=-31,09$   $p<0,001$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti end-tidal isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=-0,39$   $p=0,70$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednost end-tidal isoflurana iznosila je 0 vol% kod svih bolesnika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti end-tidal isoflurana skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

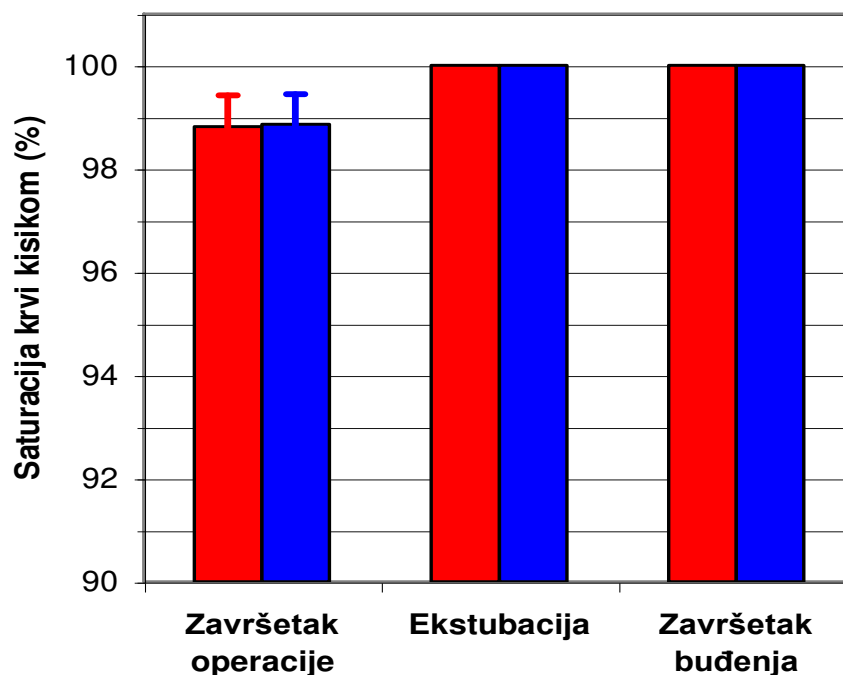


**Slika 16. Prikazane su vrijednosti end-tidal isoflurana u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije**

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.17. Vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=-0,39$   $p=0,70$ ). U trenutku ekstubacije vrijednost saturacije periferne krvi kisikom iznosila je 100% kod svih bolesnika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednost saturacije periferne krvi kisikom iznosila je 100% kod svih bolesnika u obje skupine. Nije bilo razlike između skupine BIS i skupine tlak/puls. Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,99. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=41,52$   $p<0,001$ ).

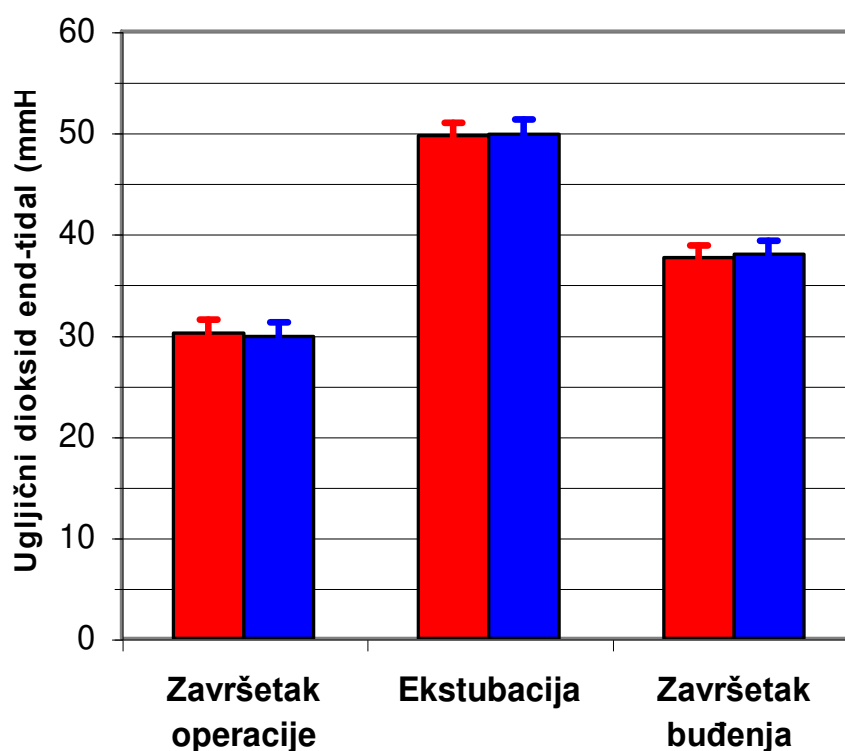


**Slika 17. Prikazane su vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije**

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

#### 4.18. Vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida kod buđenja iz anestezije

U trenutku završetka operacije vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=1,01$   $p=0,31$ ). U trenutku ekstubacije vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=-0,41$   $p=0,68$ ). U trenutku završetka buđenja iz anestezije vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS i skupine tlak/puls nisu bile statistički značajno različite ( $t=-1,01$   $p=0,32$ ). Koeficijent korelacije ( $r$ ) između vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida skupine BIS i skupine tlak/puls za vrijeme buđenja iznosio je 0,87. Korelacija je bila statistički značajna ( $t=10,33$   $p<0,001$ ).



**Slika 18.** Prikazane su vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida u trenutku završetka operacije, u trenutku ekstubacije i u trenutku završetka buđenja iz anestezije

- Skupina BIS (prosječna vrijednost)
- T Skupina BIS (1 standardna devijacija)
- Skupina tlak/puls (prosječna vrijednost)
- T Skupina tlak/puls (1 standardna devijacija)

**Tablica 2. Vrijeme buđenja iz anestezije**

Parametri	Skupina BIS	Skupina tlak/puls	t	p*
	(n=37) X ± SD	(n=37) X ± SD		
Vrijeme od kraja operacije do završetka buđenja iz anestezije (min)	13,57 ± 1,63	17,59 ± 1,79	-10,14	<0,001
Vrijeme od kraja operacije do ekstubacije (min)	8,19 ± 1,22	12,22 ± 1,34	-13,53	<0,001
Vrijeme od ekstubacije do završetka buđenja iz anestezije (min)	5,40 ± 0,50	5,38 ± 0,49	0,23	0,81

\* t-test, razina značajnosti p<0,05

**Tablica 3. Usporedba razine svijesti bolesnika na početku anestezije i na kraju buđenja iz anestezije u istoj skupini bolesnika**

Parametri	Skupina BIS		t	p*	Skupina tlak/puls		t	p*
	početak	kraj			početak	kraj		
	X ± SD	X ± SD			X ± SD	X ± SD		
<b>BIS</b>	92,86 ± 1,75	93,08 ± 1,49	-0,57	0,56	92,81 ± 1,73	93,08 ± 1,50	-0,72	0,47

\* t-test, razina značajnosti p<0,05

**Tablica 4. Usporedba hemodinamskih parametara na početku anestezije i na kraju buđenja iz anestezije u istoj skupini bolesnika**

Parametri	Skupina BIS (n=37)				Skupina tlak/puls (n=37)			
	početak X ± SD	kraj X ± SD	t	p*	početak X ± SD	kraj X ± SD	t	p*
<b>Sistolički arterijski tlak (mmHg)</b>	136,51 ± 9,65	138,62 ± 9,58	-0,94	0,35	136,54 ± 10,10	137,70 ± 9,85	-0,50	0,62
<b>Dijastolički arterijski tlak (mmHg)</b>	76,19 ± 5,43	77,08 ± 5,16	-0,72	0,47	76,30 ± 5,04	77,03 ± 5,35	-0,60	0,54
<b>Srednji arterijski tlak (mmHg)</b>	96,27 ± 6,19	97,57 ± 5,88	-0,92	0,36	96,30 ± 5,96	97,14 ± 6,11	-0,59	0,55
<b>Puls (n/min)</b>	70,41 ± 6,26	75,95 ± 5,22	-4,14	<0,001	69,49 ± 6,80	76,43 ± 5,99	-4,66	<0,001

\* t-test, razina značajnosti p<0,05

## 5. RASPRAVA

Ovo istraživanje pokazalo je da je bispektralni indeks bolji pokazatelj dubine anestezije, nego klasični pokazatelji dubine anestezije, a to su sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls.

### 5.1. Bispektralni indeks

Na početku uvoda u anesteziju vrijednosti bispektralnog indeksa nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika. Anestetik tiopental, koji je u ovom istraživanju bio korišten za uvod u anesteziju, uzrokuje gubitak svijesti bolesnika koji korelira s padom BIS vrijednosti (25). Na početku operacije vrijednosti bispektralnog indeksa nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika. To se očekivalo s obzirom da su bolesnicima u obje skupine davani isti lijekovi u jednakoj dozi.

Nakon početka operacije bispektralni indeks je i dalje padao (jednu minutu) u obje skupine, iako je operacija počela i postojao je bolni podražaj. Bispektralni indeks je izravan pokazatelj dubine anestezije, ali ipak regira s vremenskom zadržkom jer on ne pokazuje izravno mjerenu vrijednost u datom trenutku već pokazuje prosjek krivulje EEG-a u zadnjih 15 sekundi. Osim toga potrebno je vrijeme da bolni podražaj s periferije dođe do moždane kore i da električno pobudi cjelokupnu moždanu koru jer pobuđivanje jednog neurona neće ostaviti traga u EEG-u pa tako niti u bispektralnom indeksu (1, 5).

Tijekom operacije u skupini bolesnika gdje su za dubinu anestezije korišteni klasični pokazatelji (arterijski tlak i puls) zabilježene su značajno niže vrijednosti bispektralnog indeksa, nego u skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora. To je razumljivo, jer su u toj skupini bolesnici bili izloženi značajno većoj koncentraciji anestetika isoflurana koji je depresor moždane aktivnosti, a time i BIS vrijednosti (1, 7, 22).

Dokazano je da za uspješno izvođenje kirurškog zahvata BIS vrijednost treba biti ispod 60 (26). To je bilo zadovoljeno kod svih bolesnika u ovom istraživanju.

Tijekom buđenja bolesnika vrijednost bispektralnog indeksa se polako povećavala u obje skupine. Vrijednost bispektralnog indeksa na kraju buđenja iz anestezije i vrijednost bispektralnog indeksa na početku anestezije nisu se statistički značajno razlikovale. Tako je bilo u obje skupine. To znači da je anesteziolog svojim djelovanjem oduzeo svijest bolesniku zbog izvođenja operacije, a zatim je bolesniku svijest u potpunosti vratio, što se BIS monitorom moglo objektivno dokumentirati.

Prije operacije na bolničkom odjelu svaki bolesnik u obje skupine dobio je premedikaciju midazolamom. Cilj ove premedikacije bio je da bolesnik prilikom dolaska u operacijsku dvoranu bude sediran i bez anksioznosti. U operacijskoj dvorani bolesniku je izmjeren početni bispektralni indeks. Za male doze midazolama koje se daju u premedikaciji nije dokazano da smanjuju vrijednosti bispektralnog indeksa. U to se moglo uvjeriti i u ovom istraživanju, jer je svim bolesnicima u obje skupine početni bispektralni indeks bio 90 ili više od toga. Dakle, svi bolesnici su u operacijsku dvoranu došli budni. Velike doze midazolama smanjuju bispektralni indeks, ali je to slučaj kad se midazolam koristi kao sredstvo za anesteziju, a ne za premedikaciju (7, 27).

BIS monitoriranje sprečava buđenje bolesnika za vrijeme opće anestezije (28). U ovom istraživanju nisam imao komplikaciju da se bolesnik probudi za vrijeme izvođenja operacije, što pokazuje da je anestezija u obje skupine bolesnika bila dovoljno duboka da omogući uspješno izvođenje kirurškog zahvata bez obzira što je koncentracija isoflurana u skupini BIS bila značajno manja nego u skupini tlak/puls.

Zatvoreni krug titracije anestetičkih lijekova s bispektralnim indeksom kao centrom kontrole pokazao je da bispektralni indeks objektivno opisuje dubinu anestezije, što je uspješno korišteno u kliničkoj praksi (22, 29-36). Bispektralni indeks bio je bolji pokazatelj dubine anestezije od klasičnih pokazatelja dubine anestezije arterijskog tlaka i pulsa (37, 38).

Bispektralni indeks se uobičajeno koristi za kraće anestezije u dnevnoj kirurgiji, što znači da bolesnik isti dan nakon operacije ide kući. Ovo istraživanje bilo je pokušaj da se bispektralnim indeksom kontrolirana anestezija primjeni na opsežnije i dugotrajnije operativne zahvate u abdominalnoj kirurgiji, nakon kojih bolesnik ne može ići kući isti dan, već mora ostati u bolnici. To su opsežni kirurški zahvati kod kojih je neophodna upotreba mišićnog relaksansa (npr. atracuriuma) i snažnog analgetika iz opijatske skupine (npr. fentanila). Dakle, u ovom istraživanju bazalna analgezija je bila ostvarena opijatnim analgetikom fentanilom, dok je isofluran kao

slabi analgetik (1 MAC je 1,2 vol%) služio samo za pojačavanje analgezije kad je to bilo potrebno s obzirom na bolnost kirurškog podražaja.

U anesteziološkoj literaturi može se pročitati kako je bispektralni indeks mjerilo hipnoze u općoj anesteziji (39-41). Ovo istraživanje pokazalo je da se bispektralni indeks može uspješno koristiti i kao pokazatelj potrebne analgezije. Zbog tog razloga referenci za usporedbu u literaturi nije bilo, jer je ovo istraživanje novost.

## 5.2. Arterijski tlak

Na početku uvoda u anesteziju svim ispitanicima u obje skupine bio je izmjeren sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak. Nije bilo statistički značajnih razlika između skupina. Tijekom uvoda u anesteziju sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak padali su podjednako u obje skupine. To se očekivalo jer su bolesnicima u obje skupine davane jednake količine anestetičkih lijekova. To su lijekovi koji ne samo da oduzimaju svijest bolesniku, već slabe i srčanu funkciju (minutni volumen).

Vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka za vrijeme operacije bila je veća u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls, jer je u skupini BIS za vrijeme operacije davano manje isoflurana, nego u skupini tlak/puls. Moguće objašnjenje toj pojavi je što isofluran pored analgetskog ima i vazodilatativno djelovanje (9,10). Isto su se ponašali dijastolički i srednji arterijski tlak.

Za vrijeme operacije svi bolesnici su bili dobro hidrirani (24). S kirurgom je bio postignut dogovor da kirurg učini maksimalno moguću hemostazu pa je gubitak krvi za vrijeme operacije kod svih bolesnika bio minimalan i nemjerljiv. Zbog toga se niža razina sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka u skupini tlak/puls ne može pripisati krvarenju ili dehidraciji, već je ta razlika isključivo bila uzrokovana vazodilatativnim djelovanjem isoflurana (9, 10).

Kako su se bolesnici budili, tako su sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak rasli. Vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka na kraju anestezije nisu bile značajno različite od vrijednosti na početku anestezije. Tako je bilo u obje skupine.

Bispektralni indeks bio je izravni pokazatelj dubine anestezije. Za razliku od toga arterijski tlak i puls bili su neizravni pokazatelji dubine anestezije. Kod plitke



anestezije bolesnik je osjećao bol. Ona je uzrokovala aktiviranje simpatičkog živčanog sustava, a time porast arterijskog tlaka i pulsa (1).

Istraživanja koja su nađena u literaturi koristila su kao klasične pokazatelje dubine anestezije sistolički arterijski tlak, srednji arterijski tlak i puls. Pokazano je da su klasični pokazatelji dubine anestezije manje precizni od bispektralnog indeksa (37, 38).

Dijastolički arterijski tlak do sada nije bio korišten kao pokazatelj dubine anestezije u BIS istraživanjima, niti kao zasebni pokazatelj, niti u kombinaciji s drugim pokazateljima, te je ovo istraživanje u tom pogledu novost.

### **5.3. Puls**

Na početku uvoda u anesteziju nije bilo značajne razlike između vrijednosti pulsa skupine BIS i skupine tlak/puls. Tijekom uvoda u anesteziju puls je usporavao u obje skupine. U trenutku početka operacije nije nađena značajna razlika između skupina. To je bilo razumljivo jer su u obje skupine bolesnika bili primjenjeni isti lijekovi u jednakoj količini. Usporenje pulsa bilo je posljedica djelovanja anestetičkih lijekova, jer imaju negativni učinak na srčanu frekvenciju, a time i puls (9, 14, 16).

Za vrijeme operacije nije bilo značajne razlike između vrijednosti pulsa obje skupine (osim u prvih 14 minuta operacije). To znači da su obje skupine bolesnika imale dovoljno dobru analgeziju, iako je u skupini BIS bilo davano značajno manje isoflurana.

Kako su se bolesnici budili tako je vrijednost pulsa rasla. Vrijednost pulsa na kraju anestezije bila je značajno veća nego na početku anestezije. Tako je bilo u obje skupine. Mogući uzrok toj pojavi je što nakon završetka anestezije bolesnik osjeća bol, jer nema anestetika isoflurana i dušičnog oksidula. U bolesniku je ostao analgetik fentanil koji je davan intravenski za vrijeme anestezije, a koji ima dugo vrijeme poluživota (od 1,5 do 6 sati) pa djeluje i nakon buđenja iz anestezije (42). Međutim, količina fentanila koja je ostala u organizmu bolesnika može osigurati bazičnu analgeziju, ali ne i potpuno ukloniti bol (17).

U literaturi su nađeni radovi koji su pokazali da nema značajne razlike u vrijednosti pulsa između anestezije vođene bispektralnim indeksom i anestezije

vođene arterijskim tlakom i pulsom (22, 23, 38). Isto je pokazano i u ovom istraživanju.

## 5.4. Isofluran

Nakon intubacije bio je primjenjen anestetik isofluran u obje skupine (2. minuta od početka anestezije). Iako je anestetik isofluran bio otvoren 0.8 vol% na isparivaču njegova koncentracija u tom trenutku u inspiratornoj i ekspiratornoj smjesi plinova bila je 0 vol%. To je bilo zbog toga jer je isofluran u isparivaču pohranjen kao tekućina, a kad se isparivač otvori isofluran hlapi i u plinovitom obliku ulazi u cijevi anesteziološkog uređaja i dolazi do bolesnika (9, 43). U trenutku početka operacije vrijednost inspiratornog isoflurana bila je jednaka u obje skupine.

Za vrijeme operacije isofluran je na isparivaču povećan ili smanjen ovisno o dubini anestezije koja se željela postići. Anesteziološki uređaj koji je korišten u ovom ispitivanju (Julian, Draeger, godina proizvodnje 2001.) imao je dva mjerna mjesta za mjerenje koncentracije isoflurana. Na jednom mjestu mjereno je inspiratorni isofluran koji se dovodi bolesniku da ga udahne, a na drugom mjestu mjereno je ekspiratorni isofluran kojeg bolesnik izdahne. Za procjenu dubine anestezije bio je mjerodavan ekspiratorni (end-tidal) isofluran, jer on opisuje koncentraciju isoflurana u organizmu, a time i dubinu anestezije. Mjereno je ekspiratorni isofluran na kraju ekspiracije (end-tidal), jer je ta koncentracija isoflurana bila najveća i odgovara koncentraciji isoflurana u alveolama kao najdistalnijem dijelu dišnog puta (11, 43).

Za vrijeme operacije u skupini BIS koncentracija inspiratornog isoflurana bila je značajno manja, nego u skupini tlak/puls. Isto je bilo s ekspiratornim (end-tidal) isofluranom. To znači da anestezija u obje skupine bolesnika nije bila jednako duboka (što se vidi iz BIS vrijednosti koje su bile značajno različite), ali ipak je bila dovoljno duboka za uspješno izvođenje operacije (što se vidi iz vrijednosti pulsa koje nisu bile značajno različite).

U trenutku završetka operacije bio je isključen isofluranski isparivač i nije bilo dotoka novog isoflurana. Ipak, zabilježen je inspiratorni isofluran za vrijeme buđenja iz anestezije. To je bio isofluran koji je zaostao u cijevima anesteziološkog uređaja (43). U ovom istraživanju cijevi anesteziološkog uređaja nisu bile propuhivane kako

bi se brzo odstranio zaostali isofluran, već je bilo pušteno da se on odstrani prirodnim putem respiracijom (do ekstubacije ručna ventilacija pomoću balona, a dalje spontana respiracija).

Tijekom buđenja end-tidal isofluran postupno je padao u obje skupine. To je bilo zato jer su tijekom buđenja bolesnici izdisali isofluran koji se bio otopio u raznim tkivima organizma za vrijeme anestezije (9, 43).

S obzirom da je u skupini BIS za vrijeme anestezije bilo davano značajno manje isoflurana, onda je razumljivo da su se bolesnici u toj skupini značajno brže probudili. Za skupinu kontroliranu klasičnim pokazateljima (arterijskim tlakom i pulsom) vrijedilo je suprotno.

Na kraju buđenja iz anestezije nije bilo inspiratornog isoflurana (vrijednost 0) u obje skupine bolesnika. Isto je bilo s ekspiratornim end-tidal isofluranom.

Jedna multicentrična studija pokazala je da je bispektralni indeks dobar pokazatelj dubine opće anestezije ukoliko se koristi isofluran kao primarni anestetik (22). Treba napomenuti da nije moguće raditi čistu volatilnu anesteziju i titrirati je s bispektralnim indeksom. Bispektralni indeks je dobar pokazatelj dubine anestezije kada se volatilni anestetik npr. isofluran koristi u subanestetičkim dozama, manje od 1 MAC (1). Takav uvjet bio je zadovoljen u ovom istraživanju.

Za vrijeme operacije bolesnici u obje skupine nisu bili izloženi jednakoj koncentraciji anestetika isoflurana. U ovom istraživanju u skupini BIS potrošeno je 24,09 % manje isoflurana, nego u skupini tlak/puls. Anestetik isofluran nije jeftin pa ta ušteda ima i svoje ekonomsko opravdanje. U literaturi je opisana ušteda isoflurana 12-25 % zahvaljujući BIS monitoringu (44). Kod desflurana i sevoflurana ušteda volatilnog anestetika uz BIS monitoring bila je čak 30-38 % (45).

## **5.5. Kisik i ugljični dioksid**

U trenutku početka anestezije saturacija periferne krvi kisikom bila je 100 % kod svih bolesnika u obje skupine (zbog preoksigenacije kisikom). Za vrijeme cijele operacije zbog primjene plinovitih i volatilnih anestetika saturacija periferne krvi kisikom bila je neznatno smanjena u obje skupine, bez statistički značajne razlike

između skupina. Za vrijeme buđenja iz anestezije vrijednosti saturacije periferne krvi kisikom nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika.

U trenutku početka anestezije svi bolesnici u obje skupine imali su normokapniju (vrijednost end-tidal ugljičnog dioksida bila je u granicama normale). Zatim, zbog umjetne ventilacije (hiperventilacije) vrijednost end-tidal ugljičnog dioksida se bila smanjila ispod normalnih vrijednosti (hipokapnija), tako da su bolesnici u obje skupine bili u hipokapniji već u trenutku početka operacije, a takvi su i ostali sve do kraja operacije bez obzira na dužinu trajanja operacije. Vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida za vrijeme cijele anestezije nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika. Za vrijeme buđenja iz anestezije vrijednosti end-tidal ugljičnog dioksida nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika.

Za uspješno izvođenje svake anestezije potrebno je bolesniku dovesti dovoljno kisika i odstraniti štetni plin ugljični dioksid koji nastaje u organizmu. Prosječnom bolesniku za vrijeme anestezije potrebno je davati najmanje 300 ml kisika u minuti (46). U ovom istraživanju svakom bolesniku davano je 4 puta više kisika od toga (1200 ml kisika u minuti), što je bio čimbenik sigurnosti.

Rezultati koji su dobiveni u ovom istraživanju pokazali su da korištenje bispektralnog indeksa za određivanje dubine anestezije nije imalo utjecaja na opskrbu organizma kisikom. To su već pokazali Lehmann i suradnici (47).

Rezultati koji su dobiveni u ovom istraživanju pokazali su da korištenje bispektralnog indeksa za određivanje dubine anestezije nije imalo utjecaja na uklanjanje štetnog plina ugljičnog dioksida koji nastaje u organizmu. Utjecaj BIS monitoringa na uklanjanje ugljičnog dioksida za vrijeme operacije još nije opisan u literaturi pa ovo istraživanje u tom pogledu predstavlja novost i nema referenci za usporedbu.

## **5.6. Vrijeme buđenja iz anestezije**

Da bi se kod svih bolesnika moglo točno izmjeriti vrijeme potrebno za buđenje, svi plinoviti anestetici bili su ukinuti točno u trenutku završetka operacije. U trenutku završetka operacije svaki bolesnik u obje skupine dobio je dekurarizaciju za poništenje neuromuskularnog bloka uzrokovanog djelovanjem mišićnog relaksansa

atracurija. (Svaki bolesnik u obje skupine dobio je atropin 1 mg zajedno s neostigminom 2,5 mg i.v.) To je bilo učinjeno zato jer je istraživač procijenio da bi neuromuskularni blok uzrokovan atracurijem mogao utjecati na rezultate istraživanja prilikom buđenja bolesnika, jer se promatralo disanje, gutanje, antigravitacijski pokreti i otvaranje očiju, a sve su to funkcije poprečnoprugaste muskulature (19).

Vrijeme od kraja operacije do završetka buđenja iz anestezije statistički je bilo značajno kraće u skupini BIS, nego u skupini tlak/puls. Ukoliko se to pažljivo pogleda, uočava se da se skraćenje odnosi na vremenski period od kraja operacije do ekstubacije, gdje je nađena statistički značajna razlika između skupina. Vremenski period od ekstubacije do završetka buđenja iz anestezije trajao je približno jednako u obje skupine i tu nije nađena statistički značajna razlika između skupina.

U literaturi su nađeni podaci da uporaba BIS monitora skraćuje vrijeme od početka buđenja do ekstubacije i skraćuje vrijeme od početka buđenja do završetka buđenja iz anestezije, ali nije nađeno da uporaba BIS monitora ima utjecaja na vrijeme od ekstubacije do završetka buđenja iz anestezije (37, 44, 48-50). U tom pogledu ovaj rad nije donio ništa novo.

## 5.7. Ograničenja studije

U ovoj prospektivnoj randomiziranoj kontroliranoj studiji bili su korišteni različiti pokazatelji dubine anestezije. U skupini BIS to je bio bispektralni indeks, a u skupini tlak/puls to su bili sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls. Reakcije svih ovih pokazatelja najbolje su uočene na početku operacije, jer je tada bolesnik u stanju bez boli iznenada osjetio snažnu bol (kiruršku inciziju). Bolnost postupka i stres za organizam bili su najveći na početku operacije (51).

Korekcija dubine anestezije pomoću anestetika isoflurana bila je učinjena onda kad bi se dotični pokazatelj dubine anestezije promijenio najmanje  $\pm 10\%$  od prethodno izmjerene vrijednosti. U skupini BIS promatran je samo jedan pokazatelj, a u skupini tlak/puls promatrana su 4 pokazatelja pa je isofluran titriran prema onom pokazatelju koji bi se najprije promijenio, a to je najčešće bio puls. Treba napomenuti da je bispektralni indeks mjeran svaku minutu, puls također svaku minutu, a sistolički,

dijastolički i srednji arterijski tlak mjereni su svakih 5 minuta što je uobičajeni standard u općoj anesteziji kod abdominalnih operacija.

Smith i suradnici istraživali su pokazatelje dubine anestezije. Zaključili su kako idealni pokazatelj dubine anestezije ne postoji. Ipak, bispektralni indeks kao izravni pokazatelj dubine anestezije ima prednost pred neizravnim pokazateljima dubine anestezije (arterijskim tlakom i pulsom), jer su neizravni pokazatelji samo odgovor periferije organizma na stanje u CNS-u (3).

Bispektralni monitoring se preporučuje za anesteziju bolesnika koji imaju nepromjenjivu vrijednost pulsa npr. kod ugrađenog elektrostimulatora koji je stalno aktivan, stalno pokazuje isti ritam i kod kojega se puls ne može koristiti kao pokazatelj dubine anestezije (52).

Pored svih tih prednosti, bispektralni monitor ima svojih nesavršenosti i ograničenja.

Barr i suradnici koristili su bispektralni monitoring za opću anesteziju s midazolamom i fentanilom kod aortokoronarnog premoštenja (CABG), ali bez isoflurana. Nisu dobili korelaciju između kliničke slike i bispektralnog indeksa (53). Dokazano je da bispektralni indeks nije dobar pokazatelj dubine anestezije kada se radi opća anestezija bez volatilnog anestetika (npr. isoflurana), jer je bispektralni indeks takav parametar EEG-a koji više reagira na hipnotsku komponentu anestezije, a manje na analgetsku (39, 54-57).

Preporuka je da se bispektralni indeks koristi za opću anesteziju i to u koncentracijama volatilnog anestetika koje su taman dovoljne da izazovu gubitak svijesti i izvođenje operativnog zahvata. Ukoliko se koriste visoke koncentracije volatilnog anestetika (npr. isofluran 4 vol%), onda bispektralni indeks također nije precizan pokazatelj dubine anestezije i ne može se koristiti u tu svrhu (58).

U ovoj studiji bispektralni indeks bio je točniji pokazatelj dubine opće anestezije, nego klasični pokazatelji (sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls). Izravni pokazatelj dubine anestezije bio je točniji od neizravnih pokazatelja.

Dakle, bispektralni indeks kao pokazatelj dubine anestezije ima određene prednosti pred sistoličkim, dijastoličkim i srednjim arterijskim tlakom i pulsom, ali bispektralni indeks se ne može jednako kvalitetno koristiti za svaku vrstu opće anestezije.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Bispektralni indeks bio je točniji pokazatelj dubine opće anestezije, nego sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls.
2. Za vrijeme operacije u obje skupine bispektralni indeks bio je u rasponu vrijednosti koji je dovoljno nizak da omogući uspješno izvođenje kirurškog zahvata (BIS 40-60), ali je u skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora vrijednost bispektralnog indeksa bila značajno veća, nego u skupini kontroliranoj pomoću arterijskog tlaka i pulsa.
3. U obje skupine bolesnika vrijednosti bispektralnog indeksa prije anestezije i nakon buđenja iz anestezije nisu se značajno razlikovale. To znači da je svijest bolesnika, koja je bila oduzeta zbog izvođenja operacije, na kraju anestezije vraćena u potpunosti.
4. Sistolički arterijski tlak za vrijeme operacije bio je značajno veći u skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora, nego u skupini kontroliranoj pomoću arterijskog tlaka i pulsa, osim u početku operacije kad nije nađena značajna razlika između skupina. Slično je bilo s dijastoličkim i sa srednjim arterijskim tlakom.
5. Vrijednosti pulsa za vrijeme operacije nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika, osim u početku operacije.
6. Za vrijeme operacije u skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora bolesnici su bili izloženi značajno manjoj koncentraciji isoflurana (inspiratorni i end-tidal), nego bolesnici u skupini kontroliranoj pomoću arterijskog tlaka i pulsa.
7. U skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora potrošnja isoflurana bila je 24,09 % manja, nego u skupini kontroliranoj pomoću arterijskog tlaka i pulsa.

8. Kontroliranje dubine opće anestezije pomoću BIS monitora značajno je skratilo vrijeme od početka buđenja do završetka buđenja iz anestezije.
9. Kontroliranje dubine opće anestezije pomoću BIS monitora značajno je skratilo vrijeme od početka buđenja do ekstubacije.
10. Kontroliranje dubine opće anestezije pomoću BIS monitora nije utjecalo na vrijeme od ekstubacije do završetka buđenja iz anestezije.
11. Kontroliranje dubine opće anestezije pomoću BIS monitora nije utjecalo na oksigenaciju bolesnika.
12. Kontroliranje dubine opće anestezije pomoću BIS monitora nije utjecalo na uklanjanje plina ugljičnog dioksida koji se stvarao u organizmu.



## 7. SAŽETAK

Abdominalne kirurške operacije koje se izvode u općoj anesteziji veoma su česte. Problem je kako odrediti dovoljnu dubinu anestezije da se omogući uspješno izvođenje kirurškog zahvata. Kao pokazatelji dubine anestezije koriste se arterijski tlak i puls, ali se traže nove i preciznije metode za određivanje dubine opće anestezije. U tu svrhu u novije vrijeme rabi se bispektralni indeks (BIS). To je procesuirani EEG parametar koji je posebno razvijen u svrhu mjerenja moždane aktivnosti za vrijeme primjene anestetika i sedativa. Bolni podražaji nisu jednako jaki za vrijeme cijele operacije. Onda kad je bolni podražaj jači, anesteziju treba produbiti. Vrijedi i suprotno. To se može brzo i jednostavno učiniti titriranjem anestetika isoflurana.

U ovom istraživanju dubina opće anestezije titrirana je anestetikom isofluranom. Preciznost titracije ovisila je o tome što se koristilo kao pokazatelj dubine opće anestezije (bispektralni indeks koji je izravni pokazatelj dubine opće anestezije ili arterijski tlak i puls koji su neizravni pokazatelji dubine opće anestezije). Ovo je bila prospektivna randomizirana kontrolirana studija koja je obuhvatila 74 bolesnika. Randomizacijom su određene dvije skupine bolesnika. Skupina BIS (n=37) i skupina tlak/puls (n=37). Bolesnici su podvrgnuti operacijama u abdomenu (abdominalna kirurgija). Kirurzi su koristili laparotomijski pristup mjestu operacije. Primjenjena je opća anestezija uz premedikaciju midazolamom. Tiopental, fentanil, atracurium, kisik i dušični oksidul davani su kod obje skupine bolesnika u jednakim dozama i u jednakim vremenskim intervalima. Isto je vrijedilo za infuziju fiziološke otopine.

U skupini BIS (ispitna skupina) dubina anestezije za vrijeme operacije titrirana je isofluranom, a pokazatelj dubine anestezije bio je bispektralni indeks. Sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls također su mjereni, ali ih nije znao izvođač istraživanja, nego ih je bilježila neovisna osoba.

U skupini tlak/puls (kontrolna skupina) dubina anestezije za vrijeme operacije titrirana je isofluranom, a pokazatelji dubine anestezije bili su sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls. Kod ove skupine bolesnika također je mjereno bispektralni indeks, ali ga nije znao izvođač istraživanja, nego ga je bilježila neovisna osoba.

Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Dubrovnik u Službi za anesteziologiju i intenzivno liječenje.

Najprije je učinjena osnovna statistička obrada, a zatim se prešlo na složenije statističke metode. Korištena je GLM (General Linear Model) analiza i koeficijenti korelacije. Razina statističke značajnosti bila je 95% ( $p < 0,05$ ).

### **Zaključak:**

Bispektralni indeks bio je točniji pokazatelj dubine opće anestezije, nego sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak i puls. Za vrijeme operacije u obje skupine bispektralni indeks bio je u rasponu vrijednosti koji je dovoljno nizak da omogućí uspješno izvođenje kirurškog zahvata (BIS 40-60), ali je u skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora vrijednost bispektralnog indeksa bila značajno veća, nego u kontrolnoj skupini. U obje skupine bolesnika vrijednosti bispektralnog indeksa prije anestezije i nakon buđenja iz anestezije nisu bile značajno različite. To znači da je svijest bolesnika, koja je bila oduzeta zbog izvođenja operacije, na kraju anestezije vraćena u potpunosti. Sistolički arterijski tlak za vrijeme operacije bio je značajno veći u skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora, nego u kontrolnoj skupini, osim u početku operacije kad nije nađena značajna razlika između skupina. Slično je bilo s dijastoličkim i sa srednjim arterijskim tlakom. Vrijednosti pulsa za vrijeme operacije nisu se značajno razlikovale između dvije skupine bolesnika, osim u početku operacije. U skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora bolesnici su bili izloženi značajno manjoj koncentraciji isoflurana (inspiratorni i end-tidal), nego bolesnici u kontrolnoj skupini, a potrošnja isoflurana bila je 24,09 % manja, nego u kontrolnoj skupini. U skupini kontroliranoj pomoću BIS monitora vrijeme od početka buđenja do ekstubacije i vrijeme od početka buđenja do završetka buđenja bilo je značajno kraće, nego u kontrolnoj skupini. Vrijeme od ekstubacije do završetka buđenja iz anestezije nije bilo značajno različito između obje skupine. Kontroliranje dubine opće anestezije pomoću BIS monitora nije utjecalo na oksigenaciju bolesnika niti na uklanjanje ugljičnog dioksida iz organizma.

## 8. SUMMARY

General anaesthesia during abdominal surgery is very common. How to measure the depth of general anaesthesia? Arterial blood pressure and heart rate are standard measures of anaesthesia depth, but more precise methods have been seeking recently. One of them is bispectral index (BIS). That is processed EEG parameter which has been specially designed for measuring cerebral activity during administration of anaesthetics and sedatives. Painful stimulus is not the same during whole surgery. When painful stimulus is stronger, the anaesthesia should be deeper. That can be done by titration of anaesthetic isoflurane.

The research was designed to test different measures of anaesthesia depth (bispectral index as direct measure and systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and heart rate as indirect measures). This was prospective randomised controlled study. 74 patients have been divided into two groups, group BIS (n=37) and group pressure/puls (n=37). Both groups have been received general anaesthesia during abdominal laparotomy surgery with midazolam premedication. Thiopentone, fentanyl, atracurium, oxygen, nitrous oxide and infusion of 0,9% sodium chloride have been given equally to both groups.

**Group BIS.** The measure of anaesthesia depth was the bispectral index. The titration of anaesthesia depth was done by titration of anaesthetic isoflurane. Systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and heart rate were recorded by an independent observer.

**Group pressure/puls.** This was control group. Measures of anaesthesia depth were systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and heart rate. The titration of anaesthesia depth was done by titration of anaesthetic isoflurane. The bispectral index was recorded by an independent observer.

The research has been done at Department of Anaesthesiology and Intensive Care, General hospital Dubrovnik, Dubrovnik, Croatia.

After basic statistical evaluation, more complex statistical methods have been done: GLM (General Linear Model) analysis and coefficients of correlations. The level of significance was 95% ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:**

The bispectral index was more precise measure of anaesthesia depth than systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and heart rate. During surgery the bispectral index was within recommended range (BIS 40-60) in both groups. In BIS guided group the bispectral index was much higher than in control group. In both groups BIS values before anaesthesia and at the end of anaesthesia were without significant difference. That means the consciousness was taken away during surgery, but was completely restored at the end of anaesthesia. In BIS guided group systolic blood pressure was significantly higher than in control group, except at the beginning of the surgery when no significance was found. Similar results were with diastolic and mean arterial blood pressures. The puls rate was without significant difference between groups, except at the beginning of the surgery when significant difference was found. Values of inspiratory and end-tidal isoflurane were significantly lower in BIS guided group than in control group. The consumption of anaesthetic isoflurane was 24,09 % lower in BIS guided group than in control group. In BIS guided group extubation time and discharge time were significantly shorter than in control group. Time from extubation to discharge was without significant difference between groups. The BIS guided anaesthesia did not affect oxygenation of patients and elimination of carbon dioxide.

## 9. LITERATURA

1. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am.* 2001; 19:947-66.
2. Kissin I. Depth of Anesthesia and Bispectral Index Monitoring. *Anesth Analg.* 2000; 90:1114-7.
3. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. *Anesthesiology.* 1996; 84:38-51.
4. Todd MM. EEGs, EEG Processing and the Bispectral Index. *Anesthesiology.* 1998; 89:815-7.
5. Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology.* 1998; 89:980-1002.
6. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol Blood Concentration and the Bispectral Index Predict Suppression of Learning During Propofol/Epidural Anesthesia in Volunteers. *Anesth Analg.* 1995; 81:1269-74.
7. Glass PS, Bloom M, Kearse 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; 86:836-47.
8. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The Bispectral Index: A Measure of Depth of Sleep? *Anesth Analg.* 1999; 88:659-61.
9. Sasada M, Smith S. Isoflurane. U: Sasada M, Smith S, ur. *Drugs in Anaesthesia and Intensive Care* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1997; 208-9.

10. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Isoflurane. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ur. *Clinical Anesthesiology* 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 143.
11. Gwinnutt CL. Isoflurane. U: Gwinnutt CL, ur. *Clinical Anaesthesia*. Oxford: Blackwell Science, 1997; 61.
12. Sasada M, Smith S. Midazolam. U: Sasada M, Smith S, ur. *Drugs in Anaesthesia and Intensive Care* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1997; 242-3.
13. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Benzodiazepines. U: Miller RD, ur. *Anesthesia* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 229-37.
14. Sasada M, Smith S. Thiopentone. U: Sasada M, Smith S, ur. *Drugs in Anaesthesia and Intensive Care* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1997; 362-4.
15. Fragen RJ, Avram MJ. Barbiturates. U: Miller RD, ur. *Anesthesia* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 209-27.
16. Sasada M, Smith S. Fentanyl. U: Sasada M, Smith S, ur. *Drugs in Anaesthesia and Intensive Care* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1997; 154-6.
17. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthetics. U: Miller RD, ur. *Anesthesia* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 273-376.
18. Sasada M, Smith S. Atracurium. U: Sasada M, Smith S, ur. *Drugs in Anaesthesia and Intensive Care* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1997; 44-5.
19. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. U: Miller RD, ur. *Anesthesia* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 412-90.

20. Sasada M, Smith S. Nitrous oxide. U: Sasada M, Smith S, ur. *Drugs in Anaesthesia and Intensive Care* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1997; 266-7.
21. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nitrous oxide. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ur. *Clinical Anesthesiology* 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 137-9.
22. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg P. A Multicenter Study of Bispectral Electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic Effect. *Anesth Analg.* 1997; 84:891-9.
23. Morley A, Derrich J, Mainland P, Lee BB, Short TG. Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia.* 2000; 55:953-9.
24. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Fluid Management and Transfusion. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ur. *Clinical Anesthesiology* 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 626-43.
25. Kuizenga K, Wierda JM, Kalkman CJ. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2001; 86:354-60.
26. Singh H. Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1999; 16:31-6.
27. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram Bispectral Analysis predicts the Depth of Midazolam-induced Sedation. *Anesthesiology.* 1996; 84:64-9.
28. Connor MF, Daves SM, Tung A, Cook RI, Thisted R, Apfelbaum J. BIS Monitoring to Prevent Awareness during General Anesthesia. *Anesthesiology.* 2001; 94:520-2.

29. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation. *Anesth Analg.* 1997; 84:185-9.
30. Kearse LA, Manberg P, Chamoun N, Bros F, Zaslavsky A. Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Correlates with Patient Movement to Skin Incision during Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology.* 1994; 81:1365-70.
31. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP. Prediction of Movement during Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology.* 1996; 84:52-63.
32. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of Movement Using Bispectral Electroencephalographic Analysis During Propofol/Alfentanil or Isoflurane/Alfentanil Anesthesia. *Anesth Analg.* 1995; 80:780-5.
33. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral Analysis of the Electroencephalogram predicts Conscious Processing of Information during Propofol Sedation and Hypnosis. *Anesthesiology.* 1998; 88:25-34.
34. Mortier E, Struys M, Smet T, Versichelen L, Rolly G. Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia.* 1998; 53:749-54.
35. Struys M, Somers A, Van Den Eynde N, Herregods L, Dyzers D, Robays H, Mortier E. Cost reduction analysis of propofol versus sevoflurane: maintenance of anaesthesia for gynaecological surgery using the bispectral index. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19:727-34.
36. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43:545-9.



37. Struys M, Smet T, Versichelen L, Velde SV, Broecke R, Mortier EP. Comparison of Closed-loop Controlled Administration of Propofol using Bispectral Index as the Controlled variable versus “Standard practice” Controlled Administration. *Anesthesiology*. 2001; 95:6-17.
38. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia*. 1998; 53:4-12.
39. Stanski DR. Monitoring Depth of Anesthesia. U: Miller RD, ur. *Anesthesia* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 1087-116.
40. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neurologic system monitors. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ur. *Clinical Anesthesiology* 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 114-6.
41. Ottevaere JA. Awareness during anesthesia. U: Duke J, ur. *Anesthesia secrets* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2000; 165-8.
42. Ezekiel MR. Opioids. U: Ezekiel MR, ur. *Handbook of Anesthesiology*. Laguna Hills: Current Clinical Strategies Publishing, 2004; 76-81.
43. Andrews JJ. Inhaled Anesthetic Delivery Systems. U: Miller RD, ur. *Anesthesia* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 174-206.
44. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45:308-14.
45. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of Volatile Anesthetics Using Bispectral Index facilitates Recovery after Ambulatory Anesthesia. *Anesthesiology*. 1997; 87:842-8.

46. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Anesthetic circuits. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Handbook of Clinical Anesthesia 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 286-8.
47. Lehmann A, Karzau J, Boldt J, Thaler E, Lang J, Isgro F. Bispectral Index-Guided Anesthesia in Patients Undergoing Aortocoronary Bypass Grafting. *Anesth Analg.* 2003; 96:336-43.
48. Song D, Vlymen J, White PF. Is the Bispectral Index Useful in Predicting Fast-Track Eligibility After Ambulatory Anesthesia with Propofol and Desflurane? *Anesth Analg.* 1998; 87:1245-8.
49. Pavlin DJ, Hong JY, Freund PR, Koerschgen ME, Bower JO, Bowdle TA. The Effect of Bispectral Index Monitoring on End-Tidal Gas Concentration and Recovery Duration After Outpatient Anesthesia. *Anesth Analg.* 2001; 93:613-9.
50. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral Index Monitoring Allows faster Emergence and Improved recovery from Propofol, Alfentanil and Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology.* 1997; 87:808-15.
51. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical uses of intravenous anesthetics. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Handbook of Clinical Anesthesia 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 155-7.
52. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The Effect of Remifentanil on the Bispectral Index Change and Hemodynamic Responses after orotracheal Intubation. *Anesth Analg.* 2000; 90:161-7.
53. Barr G, Anderson RE, Samuelsson S, Owall A, Jakobson JG. Fentanyl and midazolam anaesthesia for coronary bypass surgery: a clinical study of bispectral electroencephalogram analysis, drug concentrations and recall. *Br J Anaesth.* 2000; 84:749-52.

54. Driessen JJ, Harbers JB, van Egmond J, Booij LH. Evaluation of the electroencephalographic bispectral index during fentanyl-midazolam anaesthesia for cardiac surgery. Does it predict haemodynamic responses during endotracheal intubation and sternotomy? *Eur J Anaesthesiol.* 1999; 16:622-7.
55. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82:827-30.
56. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous Oxide Prevents Movement During Orotracheal Intubation Without Affecting BIS Value. *Anesth Analg.* 2000; 91:130-5.
57. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG Index during Nitrous Oxide Administration. *Anesthesiology.* 1998; 89:671-7.
58. Chan MTV, Gin T. What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17:146-8.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1971. godine u Šibeniku. Otac mi je po zanimanju liječnik specijalist opći kirurg i radi u Općoj bolnici Šibenik. Majka je diplomirani inženjer strojarstva (u mirovini).

U Šibeniku sam završio osnovnu školu i srednju medicinsku školu. U slobodno vrijeme učio sam strane jezike (engleski i njemački) u "Centru za učenje stranih jezika" u Šibeniku, pored učenja tih jezika u redovnoj školi.

Medicinu sam studirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao sam 1997. godine s odličnom ocjenom. Prosjek ocjena tijekom studija bio je 4,32. Za vrijeme studija bio sam dvije godine demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U Studentskom centru Sveučilišta u Zagrebu završio sam informatičke tečajeve za rad s osobnim računalima (Windows programi) te se dobro s tim služim.

Zainteresiran sam ne samo za rutinske medicinske metode, već bih želio i unaprijediti ono područje medicine kojim ću se kao liječnik baviti. U tu svrhu sam stekao potrebno znanje: medicinsko, informatičko, poznavanje rada s mikroskopom i poznavanje stranih jezika (engleski i njemački).

Nakon završenog studija medicine, pripravnički staž sam odradio u Šibeniku. Zatim sam položio državni ispit, nakon čega sam dobio odobrenje Hrvatske liječničke komore za samostalan rad (licencu).

Redovni vojni rok sam odslužio u Hrvatskoj vojsci, radeći kao vojni liječnik u Sinju.

U akademskoj godini 2000./2001. upisao sam poslijediplomski znanstveni magistarski studij "Temeljne i kliničke medicinske znanosti" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu (smjer Klinička medicina). Uspješno sam odslušao nastavu i položio sve ispite.

Prisustvovao sam Europsko-američkom intenzivnom tečaju kliničke i forenzičke genetike (Dubrovnik, rujan 2001. godine), Hrvatskom anesteziološkom kongresu (Dubrovnik, travanj 2003. godine) i Simpoziju intenzivne medicine (Zagreb, studeni 2004. godine).

Od lipnja 2001. godine do ožujka 2002. godine radio sam u Domu zdravlja Metković u Službi za hitnu medicinsku pomoć.

Od travnja 2002. godine specijaliziram anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje u Općoj bolnici Dubrovnik.

Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore i Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje.