

KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

GERİATRİK HASTALARDA SEVOFLURAN-NİTRÖZ OKSİT İNHALASYON ANESTEZİSİ VE İNTRAVENÖZ PROPOFOL-REMİFENTANİL UYGULAMASI SONRASINDA ERKEN POSTOPERATİF NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE ASSESSMENT OF EARLY POSTOPERATIVE NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS IN GERIATRIC PATIENTS FOLLOWING SEVOFLURANE-NITROUS OXIDE INHALATION ANESTHESIA AND INTRAVENOUS PROPOFOL-REMIFENTANIL

Tolga GÜRİSOY¹, Kemal Tolga SARAÇOĞLU¹, Pelin ÇORMAN DİNÇER¹, Haldun AKOĞLU², Tümay UMUROĞLU¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Marmara University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

Marmara University Faculty of Medicine Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

ÖZET

Amaç: Yaşlı hastalarda majör cerrahi girişimler ve anestezi uygulamalarından sonra erken postoperatif dönemde deliryum, konfüzyon gibi kognitif bozukluklar görülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, nörokognitif yetersizlik gelişme açısından yüksek risk grubuna giren, laparotomi operasyonu geçirecek yaşlı hastalara uygulanacak iki farklı anestezi yönteminin karşılaştırılarak, hangi yöntemin daha düşük oranda nörokognitif yetersizliğe neden olduğunu saptamaktır.

Yöntem: American Society of Anesthesiology (ASA) I-III sınıfı, 65 yaş üzeri, laparotomi operasyonu geçirecek 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak 2 gruba (n=30) ayrıldı ve preoperatif mini mental test uygulandı. Anestezi induksiyonu Grup I'de pentotal sodyum 3-5 mg kg⁻¹ iv ile sağlandı. Anestezi %2 sevofluran, %67 N₂O ve %33 O₂ ile idame edildi. Grup T'de anestezi induksiyonu propofol 3-6 mg kg⁻¹ ve 1 µg kg⁻¹ remifentanil iv ile sağlandı. Anestezi idamesinde, propofol ve remifentanil iv infüzyonu verildi, ventilasyonda %67 hava, %33 oksijen kullanıldı.

Bulgular: Peroperatif dönemde, Grup T'nin ortalama arter basıncı değerleri postoperatif değerlerinden anlamlı olarak yüksekti (p<0,01). İlk saat ortalama arter basıncı değerleri ise hem preoperatif hem de 6., 12. ve 24. saat değerlerine göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,01). Her iki grupta da preoperatif mini mental test değerleri postoperatif tüm ölçümlerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Postoperatif mini mental test değerleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında 1. saat dışında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). İlk saatte saptanan mini mental test değerleri Grup I ile karşılaştırıldığında Grup T'de anlamlı olarak yüksekti (p<0,05).

Sonuç: Majör cerrahi girişim geçiren yaşlı hastalarda erken dönemde postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerinde hem sevofluran-nitroz oksit'in hem de iv propofol-remifentanil anesteziisinin olumsuz etkileri olduğu, ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Anestezi; kognitif fonksiyon; mini mental test

SUMMARY

Objective: In the early postoperative period, cognitive disorders such as delirium or confusion may be seen in elderly patients following the procedures of major surgeries and anesthesia. We aimed to compare two different anesthesia methods in elderly patients undergoing laparotomy, since these patients are in high risk group concerning postoperative neurocognitive failure, and to assess which modality results in less postoperative neurocognitive failure.

Method: Sixty patients over 65 years, with American Society of Anesthesiology (ASA) I-III, undergoing laparotomy, were included in the study and they were randomized into 2 groups (n=30). The day before the surgery, mini-mental tests were performed. In group I, general anesthesia was induced with thiopental 3-5 mg kg⁻¹ iv. Anesthesia was maintained by 2% sevoflurane and 67% N₂O in O₂. In group T, propofol 3-6 mg kg⁻¹ and remifentanil 1 µg kg⁻¹ iv were used for induction. During maintenance; propofol and remifentanil infusions were administered with 67% air in oxygen.

Results: In group T, preoperative mean arterial pressure measurements were significantly higher than the postoperative values (p<0.01). Mean arterial pressure values at the first hour were significantly lower than the preoperative, 6th, 12th and 24th hours (p<0.01). Preoperative mini mental test results were found to be higher than the postoperative scores in both groups. Except the first hour, there was not a significant difference between groups with regard to postoperative mean mini mental test scores (p>0.05). Compared to Group I, Group T mini mental test results of the first hour were significantly higher (p>0.05).

Conclusion: We concluded that both sevoflurane-nitrous oxide and iv propofol-remifentanil anesthesia have equally deteriorating effects on postoperative short-term cognitive functions in elderly patients undergoing major surgical procedures.

KEY WORDS: Anesthesia; cognitive function; mini mental test

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 14/04/2014

Kabul tarihi/Accepted: 30/06/2014

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Kemal Tolga SARACOĞLU, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Çakmak Mah. Mimar Sinan Cad. Pendik-İstanbul

E-posta (E-mail): saracoglut@gmail.com

GİRİŞ

Postoperatif kognitif yetersizlik, konsantrasyon bozukluğu ve hafıza kaybı ile tanımlanan bir durumdur. Yaşlılarda, majör cerrahi girişimler ve anestezi uygulamalarından sonra erken postoperatif dönemde deliryum, konfüzyon gibi nörokognitif bozukluklar görülebilmektedir (1). Bu bozukluklara ait bulgular, kognitif fonksiyonlardaki hafif olumsuz değişikliklerden belirgin nörolojik bozukluklara kadar uzanan bir spektrum içinde yer alabilir (2). Kişilik değişiklikleri, hafıza kaybı, anksiyete bozuklukları gelişebilir ve bunlar morbiditeyle ilişkili olabilir (3). Santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonunun mekanizması serebral iskemiyeye sekonder olarak gelişen fokal, rejyonal veya global hipoperfüzyon ile açıklanmaktadır (4).

Anestezi ve cerrahi yöntemlerinin postoperatif kognitif bozukluklarla ilişkisini ve insidansını saptamak amacıyla yıllardır çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar farklılıklar göstermektedir (5-7). Günümüzde gelişmiş monitörizasyon yöntemlerine, uygulanan daha modern anestezi tekniklerine rağmen postoperatif kognitif yetersizlikten etkilenen hastaların oranının azalmadığı bilinmektedir (8).

İleri yaş ve uygulanan cerrahi işlemin büyüklüğü postoperatif nörokognitif yetersizlik gelişimindeki en önemli risk faktörleridir (9). Bunlara ek olarak genel anestezide kullanılan ajanların farmakolojik etkilerinin beyin fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (4). Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, inhalasyon ajanları ya birbirleriyle, ya da propofol ve kısa etkili opioid birlikteliğinin kullanıldığı total intravenöz anestezi (TİVA) ile karşılaştırılmıştır (6,10). Yapılan çalışmalarda genellikle volatil ajanlarının intravenöz anestezilere postoperatif kognitif fonksiyonlar bakımından bir üstünlüğü olduğunu ortaya koymuştur (6,11,12).

Çalışmamızda, nörokognitif yetersizlik gelişme açısından yüksek risk grubuna giren yaşlı ve laparotomi operasyonu geçirecek hastalara uygulanacak iki farklı anestezi yönteminin (opioid eklenmeden uygulanan sevofluran-nitroz oksit veya iv propofol-remifentanil anestezisi) karşılaştırılarak, hangi yöntemin daha düşük oranda nörokognitif yetersizliğe neden olacağını saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (no:MAR-YÇ-2009-0075) ve hastalara ait yazılı onamların alınmasını takiben ASA I-III sınıfı, 65 yaş üzeri, 6 aylık süre içinde laparotomi operasyonu geçirecek ardisık 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak 2 gruba (n=30) ayrıldı. Nörolojik ve/veya psikiyatrik bir hastalığı olan, alkol ve/veya madde bağımlılığı

olan, belirgin sıvı eksikliği ve elektrolit bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma için onay vermeyen, çalışma süresinde solunum ya da kardiyak arrest, serebral kanama, iskemi, enfarkt gelişen, uzun süren hipotansif epizodları olan (kan basıncının 30 dakika süreyle bazal değerinin %20'nin altında devam etmesi) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara ameliyattan bir gün önce çalışma hakkında bilgi verilerek Mini Mental Test (MMT) uygulandı. Hiçbir hastaya premedikasyon yapılmadı. Tüm hastalara, operasyon süresince elektrokardiyogram, non-invasif kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu, soluk sonu karbondioksit monitörizasyonu uygulandı. İndüksiyonun hemen öncesinde ve cerrahi işlem sırasında her 15 dakikada bir değerler kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu 1. grupta (grup İ), pentotal sodyum 3-5 mg kg⁻¹ iv, kas gevşekliği veküronyum bromid 0,1 mg kg⁻¹ iv ile sağlandı. Anestezi, %2 sevofluran, %67 N₂O, %33 O₂ ile idame ettirildi. İkinci grupta (grup T) ise anestezi indüksiyonu propofol 3-6 mg kg⁻¹ ve remifentanil 1 µg kg⁻¹ iv, kas gevşekliği veküronyum bromid 0,1 mg kg⁻¹ iv ile sağlandı. Tüm hastalar tek lümenli tüp ile endotrakeal olarak entübe edildi. Grup T'deki hastaların anestezi idamesinde, ilk 10 dakikada 12 mg kg⁻¹ sa⁻¹, ikinci on dakikada 9 mg kg⁻¹ sa⁻¹, sonrasında 6 mg kg⁻¹ sa⁻¹ olmak üzere propofol infüzyonu, 0.15-0.30 µg kg⁻¹ sa⁻¹ olmak üzere remifentanil infüzyonu uygulandı. Ventilasyon %67 hava, %33 oksijen ile sağlandı. Her iki grupta ventilasyon 8 mL kg⁻¹ ve soluk sonu CO₂ değeri 30±5 mmHg olacak şekilde düzenlendi. Grup T' de cerrahinin bitiminden 5 dakika önce remifentanil, işlem bittikten sonra da propofol infüzyonu sonlandırıldı.

Kan basıncının preoperatif dönemdeki değerinin %30'unun altına düşmesi hipotansiyon olarak değerlendirildi. Hipotansiyon gelişen olgular sıvı replasmanı ile tedavi edildi. Sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonu devam eden olgulara efedrin hidroklorid 10 mg iv verildi. Kalp atım hızının 40 atım dakika⁻¹'nin altına düşmesi bradikardi olarak değerlendirildi ve 0,5 mg atropin sülfat iv uygulandı.

Spontan ventilasyonu yeterli olan tüm hastalar ekstübe edildikten sonra derlenme ünitesine alındı ve bir saat boyunca her 15 dakikada bir vital bulguları değerlendirildi. Birinci saatin sonunda tüm hastaların MMT'leri derlenme ünitesinde, 6, 12 ve 24. saatlerdeki ise servisteki yatakları başında yapıldı. Tüm hastaların analjezisi, peroperatif dönemde 1 gr parasetamol iv, postoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi yöntemi ile (10 mg mL⁻¹ meperidin hidroklorür, kilitli kalma süresi 8 dakika, bolus 1,5 mL) ve her 6 saatte bir 1 gr parasetamol iv uygulanarak sağlandı.

İstatistiksel Analizler:

Hastaların demografik özelliklerinden sürekli değişkenlerle tanımlanan verilerinin gruplar arasındaki farklarının anlamlılığı T-testi, kategorik değişkenlerle tanımlanan verilerinin gruplar arasındaki farklarının anlamlılığı ki-kare testi ile değerlendirildi. Normal olmayan dağılımlar için alt grup analizlerinde bu testlerin parametrik olmayan karşılıkları kullanıldı. Sonuç değişkeni için tekrarlı ölçümler varyans analizi (ANOVA) ile iki grup arasındaki ardışık ölçümlerin farklılıkları karşılaştırıldı. Bu farkların kaynaklandığı nokta ölçümlerin belirlenmesi için post-hoc test olarak Fisher's Least Significant Difference (LSD) ve Tukey Kramer testleri kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince 72 hastanın çalışmaya alınma kriterlerini karşıladığı tespit edildi. Sekiz hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi, 2 hasta MMT uygulaması sırasında sorulara cevap vermeyi reddetti, 2 hasta da operasyon sonrası solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Toplam 12 hasta çalışma dışı bırakıldığından 60 hastaya ait verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Her iki gruptaki hastaların yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, anestezi ve cerrahi girişim süreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Her iki grubun induksiyon öncesi ortalama arter basıncı değerleri induksiyon sonrasındaki ölçümlere göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,01$). Peroperatif ortalama arter basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Resim 1). Peroperatif ortalama kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında her iki

grup arasında induksiyon öncesi ölçümler dışında anlamlı derecede fark vardı ($p < 0,05$) (Resim 2). Postoperatif ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı derecede fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Peroperatif ortalama oksijen saturasyonu (SpO_2) ve soluk sonu CO_2 değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Postoperatif ortalama MMT değerleri karşılaştırıldığında grup T'nin 1. saat değerleri, grup İ değerlerinden anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,05$). Bunun dışındaki tüm ölçümlerde her iki grup arasında anlamlı derecede fark saptanmadı ($p > 0,05$). Preoperatif değerler, sonrasında yapılan tüm ölçümlerden daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu prospektif, randomize, klinik çalışmanın sonucunda, kognitif yetersizlik gelişme açısından yüksek risk grubuna giren yaşlı hastalarda, erken postoperatif dönemde, gerek sevofluran-nitroz oksit uygulanan grupta gerekse de iv propofol-remifentanil anestezi uygulanan gruptaki MMT değerleri preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Majör cerrahi girişimler ve ileri yaş, postoperatif dönemde gelişebilen kognitif yetersizlik açısından iki önemli risk faktörüdür. İnhalasyon ajanlarının sorumlu tutulduğu çalışmaların çoğundaki ortak nokta inhalasyon ajanlarıyla birlikte opioidlerin (özellikle fentanil) kullanılmış olmasıdır (13,14). Çalışmamızda, postoperatif kognitif yetersizliğe neden olmayan bir ajan ile birlikte kullanılmadıklarında inhalasyon ajanlarının bu konuda olumsuz etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Tablo 1: Demografik özellikler, anestezi ve cerrahi girişim süreleri (ort±SS)

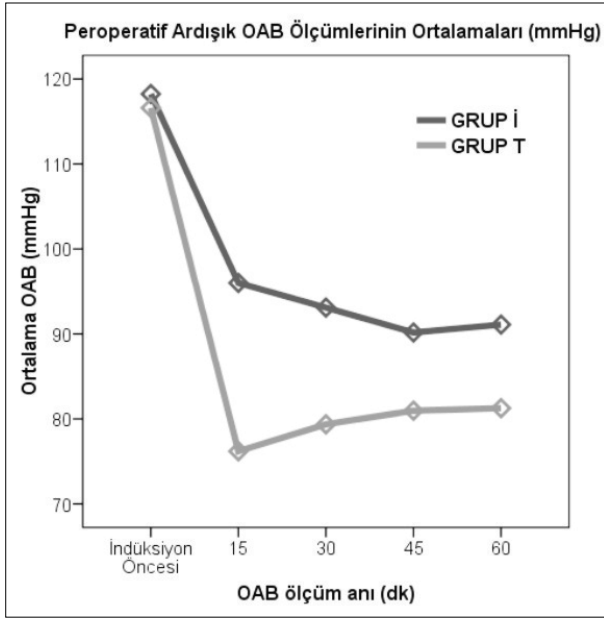
	Grup İ (n=30)	Grup T (n=30)	p*
Yaş (yıl)	73,27 ± 6,15	73,17 ± 6,35	>0,05
Vücut Ağırlığı (kg)	67,23 ± 11,79	72,13 ± 9,84	>0,05
Anestezi süresi (dk)	100,83 ± 26,03	106,17 ± 31,34	>0,05
Cerrahi süresi (dk)	83,33 ± 26,82	87,00 ± 28,67	>0,05
Cinsiyet	Erkek	13 (%46,4)	>0,05
	Kadın	17 (%53,1)	>0,05

* Student t Testi kullanılmıştır.

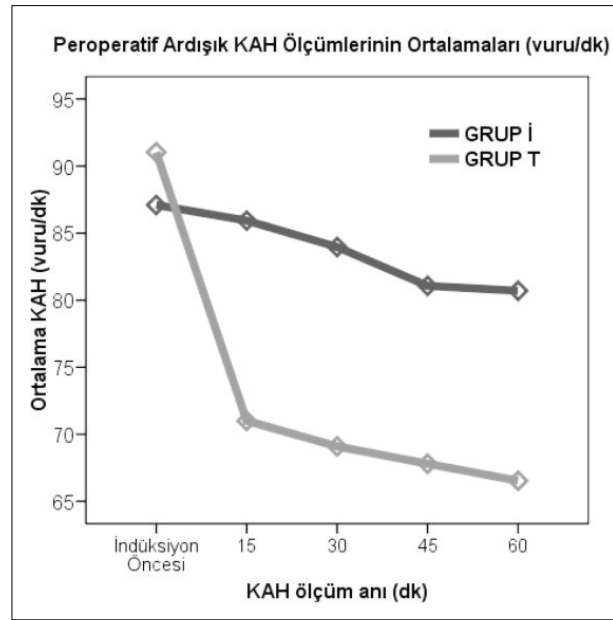
Tablo 2. Gruplara göre ortalama Mini mental test değerleri

	PREOPERATİF	1. SAAT	6. SAAT	12. SAAT	24. SAAT
Grup İ n=30	24,8 ± 2,4	18,4 ± 2,9*†	21,0 ± 3,3†	22,7 ± 3,0†	23,7 ± 3,1†
Grup T n=30	24,7 ± 2,1	20,4 ± 3,2*‡	22,3 ± 3,2‡	23,7 ± 2,9‡	24,5 ± 2,4

* Gruplar arası karşılaştırma, $p < 0,05$.† Grup içi karşılaştırma, $p < 0,05$.‡ Grup içi karşılaştırma, $p < 0,05$.



Resim 1: Peroperatif Ortalama Arter Basıncı değerleri (mmHg)



Resim 2: Peroperatif Kalp Tepe Atımı değerleri

Yaş, alkolizm, hipoksi, hipotansiyon, uygulanan cerrahinin ve kullanılan anestetik ajanların türü, kognitif fonksiyon yetersizliğine zemin oluşturabilecek etkenler olarak kabul edilse de günümüzde postoperatif kognitif fonksiyon yetersizliğinin patogenezi halen net olarak anlaşılamamıştır (15). Genel görüş, anestetik ajanların rezidüel etkilerinin santral sinir sistemi aktivitesinde değişikliklere neden olduğu, dolayısıyla hızlı klirens ve ihmal edilebilir metabolizmaya sahip ajanların kullanımının olumsuz etkileri ortadan kaldıracaktır (16). Oysa, inhalasyon ve intravenöz anestetiklerin tümünün santral sinir sisteminde bilinen veya henüz bilinmeyen farklı etkileri de vardır. Dolayısıyla, bu ajanların postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerini karşılaştırırken sadece farmakokinetik özelliklerinin değil farmakodinamik özelliklerinin de göz önünde bulundurulmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Propofol-remifentanil ile uygulanan anestezinin postoperatif kognitif fonksiyonları inhalasyon ajanlarına göre daha az etkilediğinin saptanması remifentanilin hızlı derlenmesi ile açıklanmaktadır (13). Diğer yandan sevofluran da düşük kan/gaz ve doku/kan partiyon katsayısına sahip olduğundan hızlı anestezi indüksiyonuna, hızlı eliminasyona ve hızlı derlenmeye neden olur. Anestezi süresinden bağımsız olarak, sevofluranın sonlandırılmasından sonra yaklaşık 5 dakika içerisinde anestetik ajan konsantrasyonunun % 80'i elimine olur (17). Larsen ve ark.'nın (13) belirttiği gibi diğer çalışmalara benzer olarak kendi çalışmalarında da, inhalasyon grubuna ek olarak uyguladıkları fentanil, inhalasyon ajanlarının Minimum Alveolar Konsantrasyon-'awake' leri

üzerinde rezidüel bir etki oluşturarak derlenmeyi geciktirmiş ve deneklerin, kognitif fonksiyon değerlendirme testlerine daha düşük başarı oranı ile yanıt vermelerine neden olmuştur. Bazı araştırmacılar da, propofolün remifentanil ile birlikte kullanıldığında farmakokinetiğinin olumsuz olarak etkilendiğini ve hastaların derlenmelerini geciktirdiğini, bu olumsuz etkiyi engellemek için propofol yerine düşük konsantrasyonlarda sevofluran veya desfluran gibi inhalasyon ajanları ile kombine edilen remifentanil bazlı anestezinin uygulanması gerektiğini ifade etmektedirler (18). Tüm bu bulgular, postoperatif kognitif yetersizlik gelişmesinde inhalasyon ajanlarının daha az olumsuz etkiye sahip olabileceğinin göstergesidir.

Postoperatif kognitif fonksiyon yetersizlikleri ile ilgili çalışmaların çoğunda kognitif fonksiyonların haftalar hatta aylar sonrasına kadar takip edildiği dikkati çekmektedir (14,19). Çalışmamızda bu süre 24 saat ile sınırlı tutulmuştur. Hasta grubumuzun çoğunun kanser hastalarından oluşması, bu hastalara erken dönemde kemoterapi uygulamasını gerekli kılmaktadır. Kemoterapi tedavisi alan hastaların kognitif fonksiyonlarında bozukluklar olabileceğini öngördüğümüzden çalışma süresi sınırlı tutulmuştur.

Çalışma kısıtlılıkları:

Cerrahi girişim sırasında anestezi derinliğini ölçmemiş olmamız çalışmamızın kısıtlamalarından biridir. Hasta örneklem sayımızın düşük oluşu da bir diğer kısıtlamadır. Ancak çalışmamızda perioperatif hipoksemi, anlamlı kan basıncı düşüklüğü ya da elektrolit anormallikleri gibi postoperatif kognitif fonksiyonlarda bozukluğa neden olabilecek hiçbir etken bulunmamaktadır. Bu

nedenle daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, bulgularımızın kliniğe uyarlanabilir olduğu düşüncesindeyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak, majör cerrahi girişim geçiren yaşlı hastaların postoperatif erken dönem kognitif fonksiyonları üzerinde hem sevofluran-nitroz oksit uygulamasının hem de iv propofol-remifentanil anestezisinin olumsuz etkileri olduğu, ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Baracchini C, Mazzalai F, Gruppo M, Lorenzetti R, Ermani M, Ballotta E. Surgery Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: a prospective study. *Surgery* 2012; 151: 99-106.
- Rasmussen LS, Moller JT. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18: 59-70.
- Höcker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, et al. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology* 2009; 110: 1068-1076.
- Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive- neurological complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 115-124.
- Stratmann G, Sall JW, Bell JS, et al. Isoflurane does not affect brain cell death, hippocampal neurogenesis, or long-term neurocognitive outcome in aged rats. *Anesthesiology* 2010; 112: 305-315.
- Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 2011; 66: 455-464.
- Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257-268.
- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; 110: 98-105.
- Rammes G, Starker LK, Haseneder R, et al. Isoflurane anaesthesia reversibly improves cognitive function and long-term potentiation (LTP) via an up-regulation in NMDA receptor 2B subunit expression. *Neuropharmacology* 2009; 56: 626-636.
- Ramage TM, Chang FL, Shih J, et al. Distinct long-term neurocognitive outcomes after equipotent sevoflurane or isoflurane anaesthesia in immature rats. *Br J Anaesth* 2013; 110: 39-46.
- Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106: 840-850.
- Ibrahim AE, Ghoneim MM, Kharasch ED, et al. Sevoflurane Sedation Study Group. Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. *Anesthesiology* 2001; 94: 87-94.
- Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90: 168-174.
- Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2006; 103: 633-640.
- Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 560-565.
- Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 1489-1494.
- Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1997; 85: 681-686.
- Wilhelm W, Huppert A, Brun K, Gruness V, Larsen R. Remifentanil with propofol or isoflurane. A comparison of the recovery times after arthroscopic surgery. *Anaesthesist* 1997; 46: 335-338.
- Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth* 2002; 49: 13-18.