



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN
BİSPEKTRAL İNDEKS VE SPEKTRAL ENTROPİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet UÇARKUŞ

KAYSERİ-2015



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN
BİSPEKTRAL İNDEKS VE SPEKTRAL ENTROPİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Mehmet UÇARKUŞ

Danışman
Prof. Dr. Aynur AKIN

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen ve mesleğimi kazanmamda emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Adem BOYACI** olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmalarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım, bana her zaman yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım **Prof. Dr. Aynur AKIN'a**,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz anabilim dalı öğretim üyesi **Doç. Dr. İbrahim KETENCİ** hocama,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Anestezi yoğun bakım ekibine, hemşire ve teknisyen arkadaşlarım dahil olmak üzere tüm ameliyathane personeline,

Hayatımın her aşamasında yardım ve desteğini yanımda hissettiğim **canım ailem** ve biricik kızım **Hatice** 'ye sabır ve fedakarlıkları için çok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Uçarkuş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTRAOPERATİF FARKINDALIK.....	4
2.2. BİSPEKTRAL İNDEKS	11
2.3. ENTROPİ	13
2.3.1. Tarihçe	13
2.3.2. Mekanizma	14
2.4. DEKSMEDETOMİDİN	17
2.4.1. Etki Mekanizması.....	17
2.4.2. Metabolizması ve Farmakokinetik Etkileri	19
2.4.3. Uygulanması ve Dozu.....	20
2.4.4. Farmakodinamik Etkileri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İstatistiksel Analizler	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

AEP : İşitsel uyarılmış potansiyeller (auditory evoked potentials)

ASA : Amerikan Anestezi Cemiyeti

BIS : Bispektral indeks

DE : Durum entropisi

EEG : Elektroensefalografi

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GABA: Gama amino bütirik asit

YE : Yanıt entropisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma gruplarında yer alan hastaların demografik özellikleri.....	28
Tablo 2. Çalışma gruplarında ölçülen kalp hızı değerleri.....	29
Tablo 3. Çalışma gruplarında ölçülen ortalama arter basıncı değerleri	31
Tablo 4. Çalışma gruplarında ölçülen oksijen saturasyonu değerleri	33
Tablo 5. Çalışma gruplarında ölçülen bispektral indeks değerleri.....	35
Tablo 6. Çalışma gruplarında ölçülen yanıt entropisi değerleri	37
Tablo 7. Çalışma gruplarında ölçülen durum entropisi değerleri.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İşlenmemiş EEG kayıtları ve dalga bileşenleri	8
Şekil 2. Anestezi derinliğinde artışla ilişkili karakteristik değişiklikleri gösteren EEG paternleri	10
Şekil 3. BIS ve anestezi derinliği	12
Şekil 4. Entropi sayısının hesaplanması.....	15
Şekil 5. Deksmetomidinin kimyasal yapısı.	19
Şekil 6. Çalışma gruplarında ölçülen kalp hızı değerlerinin seyri	30
Şekil 7. Çalışma gruplarında ölçülen ortalama arter basıncı değerlerinin seyri.....	32
Şekil 8. Çalışma gruplarında ölçülen oksijen saturasyonu değerlerinin seyri.....	34
Şekil 9. Çalışma gruplarında ölçülen bispektral indeks değerlerinin seyri.....	36
Şekil 10. Çalışma gruplarında ölçülen yanıt entropisi değerlerinin seyri.....	38
Şekil 11. Çalışma gruplarında ölçülen durum entropisi değerlerinin seyri	40

DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONUNUN BİSPEKTRAL İNDEKS VE ENTROPİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Anestezi bakımının kritik basamaklarından biri hasta monitörizasyonudur. Hasta monitörizasyonunun hedeflerinden biri optimal anestezi derinliğinin sağlanmasıdır. Bu amaçla güncel olarak uygulanan yöntemler elektroensefalografik bispektral indeks (BIS) ve entropi takibidir. Bu yöntemler kullanılan anestetik ilaca göre farklı sonuçlar verebilmektedirler. Deksmetomidin günümüzde sahip olduğu avantajlar nedeniyle anestezi uygulamalarında sıkça kullanılan bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı, yaygın olarak kullanılan deksmedetomidinin BIS ve entropi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde opere olan ASA I-II, 18-65 yaş arası 40 timpanoplasti hastası dahil edildi. Hastalar randomize olarak deksmedetomidin grubu (n=20) ve kontrol grubu (n=20) olacak şekilde dağıtılmıştır.

Anestezi indüksiyonu propofol ile sağlanmış, idamede desfluran ile devam edilmiştir. Stabil cerrahi ve anestezi koşulları sağlandığında deksmedetomidin grubu hastalarına 1 µg/kg deksmedetomidin infüzyonu, kontrol grubu hastalarına ise aynı miktarda salin infüzyonu verilmiştir. Kan basıncı, kalp hızı, bispektral indeks, durum entropisi ve yanıt entropisi değerleri başlangıçtan 10 dakika öncesinden başlayarak, deksmedetomidin ya da salin uygulanmasından 25 dakika sonrasına kadar her dakikada bir ölçülmüştür. Bispektral indeks, durum entropisi ve yanıt entropisi değerleri başlangıca göre kıyaslandığında maksimum rölatif artışlar her hasta için hesaplanmıştır. Değerler ortalama (SS) olarak ifade edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada deksmedetomidin uygulanan grupta BIS, entropi ve kalp hızı değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği, ortalama arter basıncının ise deksmedetomidin uygulandıktan sonraki ilk 3 dakikada daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Anestezi pratiğinde yaygın olarak tercih edilen bir α_2 -adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin, EEG kaynaklı BIS ve entropi değerlerinde azalmaya neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bispektral indeks, entropi, deksmedetomidin, alfa-2 agonist

EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE INFUSION ON BISPECTRAL INDEX AND ENTROPY

ABSTRACT

Aim: Patient monitorization is a critical step in anaesthetic care. One of the aims of monitorization is achieving optimal anaesthetic depth. Currently available methods that can be used for this aim are electroencephalographic bispectral index (BIS) and entropy. These methods can provide different results according to the drug used for anaesthesia. Dexmedetomidine is a prevalent agent that widely used in clinical applications because of its advantages. Current study aimed to evaluate the effects of dexmedetomidine on BIS and entropy.

Patients and Methods: Forty tympanoplasty patients, whom were ASA I-II, between 18-65 years, and had been operated in Erciyes University Faculty of Medicine were included in the study. Patients were randomised into dexmedetomidine group and control group equally.

Anaesthesia was initiated with propofol and maintained with desflurane. When the stable surgery and anaesthesia conditions were provided, dexmedetomidine group took 1 µg/kg dexmedetomidine infusion, and control group took same amount of saline infusion. Blood pressure, heart rate, bispectral index, state entropy and response entropy values were recorded every minute, from 10 minutes prior to baseline to 25 minutes after the application of dexmedetomidine or saline. Maximum relative increases of bispectral index, state entropy and response entropy values were calculated for each patient. Values were presented as mean (SD).

Findings: BIS, entropy, and heart rate values were lower when compared to the controls, and mean arterial pressure was increased in first 3 minutes after application of dexmedetomidine.

Conclusion: This study revealed that dexmedetomidine, an α_2 -adrenoreceptor agonist that widely used in anaesthesia applications, causes decreased BIS and entropy values.

Keywords: Bispectral index, entropy, dexmedetomidine, alpha-2 agonist

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi uygulamalarında optimal anestezi derinliğinin sağlanması için kullanılan geleneksel yöntemlerden bazıları hasta hareketlerinin, otonomik değişikliklerin, gözyaşarmasının ve terlemenin takibi ile sübjektif klinik deneyimlerden faydalanmaktır (1). Ancak bu yöntemler anestezi derinliğini güvenilir olarak yansıtmazlar (2). Günümüzde kullanılan modern monitörizasyon yöntemleri arasında beynin fonksiyonel değerlendirmesine dayanan elektroensefalografi kayıtları üzerinden kantitatif veri sağlayan bispektral indeks ve spektral entropi yer alır (3). Farklı anestetik ajanların kullanımları esnasında ölçülen bispektral indeks ve entropi değerlerinin kullanılan ilaca göre farklılık gösterebildiği bildirilmiştir.

Oldukça spesifik, potent ve selektif bir α_2 -adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin, sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri olan bir anestezi ajanıdır, ayrıca vücutta anestezi ve cerrahiye olan nöroendokrin ve hemodinamik yanıtları azaltması ve kombine edildiği diğer anestetik ve analjezik ilaçlara olan ihtiyacı azaltması gibi özellikleri nedeniyle perioperatif sedasyon ve analjezide kullanıma girmiştir (4). Doz bağımlı sedasyon etkileri olan deksmedetomidin yeterince yüksek dozlarda derin sedasyon, hatta genel anestezi sağlar (4). Güncel literatür tarandığında, deksmedetomidinin EEG kaynaklı BIS ve entropi üzerine olan etkileri konusunda oldukça kısıtlı bilgi bulunduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, desfluran anestezisi altındaki hastada deksmedetomidinin bispektral indeks ve entropi üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Anestezi tarihi 150 yıldan daha uzun bir süre öncesine, ilk eter anestezi kullanımı kadar uzamaktadır. Bu tarih boyunca anestezi ile ilişkili mortalite ve morbidite primitif ekipmanlar, komplikasyona yol açan ilaçlar ve yeterli monitörizasyon imkanlarının eksikliği gibi nedenlerle oldukça yüksek oranlarda seyretmiştir. Ancak geçtiğimiz yaklaşık 5 dekadlık dönemde hızlı teknolojik ve farmakolojik ilerlemeler neticesinde, altta yatan ciddi hastalıkları olan hastalarda dahi, karmaşık cerrahi işlemlerde güvenli bir şekilde anestezi verebilme imkanı doğmuştur (5).

Anestezi ekipmanlarında sağlanan en önemli ilerlemeler hipoksik gaz karışımları sağlama ihtimalleri daha düşük olan anestezi cihazlarının, potent inhalasyon ajanlarının daha doğru dozlarda verilmesini sağlayan vaporizatörlerin ve daha hassas ve sofistike solunum desteği sağlayan intraoperatif anestetik ventilatörlerin geliştirilmesi olmuştur (6). Farmakolojik gelişmeler ise genellikle yan etkileri daha az ve daha kısa etkili ilaçların geliştirilmesi konusunda olmuştur (7). Ayrıca, monitörizasyon cihazlarında da önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu cihazların arasında oksijen analizatörleri, kapnometreler ve anestetik gaz-spesifik analizatörler sayılabilir (5). Bu monitörlerin kullanımları her ne kadar başarılı bir sonucu kesin olarak garanti etmese de, bu olasılığı kuvvetli derecede yükseltmektedir.

Etkin monitörizasyon anestezi bakımının kritik bir basamağıdır. Monitörizasyonun gerekli bileşenleri arasında gözlem ve dikkat, enstrümantasyon, veri analizi ve gerekli hallerde düzeltici yöntemlerin uygulanması yer alır. Hasta izleminin hedefi optimal anestezi

yönetiminin sağlanması ve anormal durumların gelişiminin tespit edilerek ciddi ya da geri döndürülemez hasarlar meydana gelmeden gerekli tedbirlerin alınmasıdır. Hastaların anestezi ile ilgili başarılı sonuçlarını doğrudan spesifik monitörler ile ilişkilendirmek güç olsa da, anestezi ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azalması, halen kullanımdaki güncel monitörizasyon tekniklerinin kullanımına paralel olarak gerçekleşmiştir (8).

Genel anestezi esnasında farkındalık önemli bir klinik durumdur. Joint Commission 2004 yılında farkındalık hakkında bir uyarı yayınlamış, bunun üzerine de Amerikan Anestezi Cemiyeti (ASA) intraoperatif farkındalık hakkında bir kılavuz yayınlarak beyin fonksiyon monitörizasyonunun uygulanmasını önermiştir (9). Bu uyarı, dikkatleri farkındalığın klinik önemine çekmiştir, çünkü intraoperatif olayların farkında olan hastalarda ciddi psikolojik sekeller kalabilmekte, hatta travma sonrası stres bozukluğu ortaya çıkabilmektedir (10).

2.1. İNTRAOPERATİF FARKINDALIK

Hafıza bilinçli ya da açık hafıza ve bilinçsiz ya da örtük hafıza olarak iki farklı alanı içerir. Açık hafıza daha önceki deneyimlerin bilinçli olarak bir arada tutulmasını içerir ve hatırlamanın eşdeğeridir. Anestezi alan birçok hasta komutlara yanıt verse de, intraoperatif olayları bilinçli şekilde hatırlamaz. Anestezi esnasındaki farkındalık intraoperatif olayların bilinçli olarak hatırlanışdır (11).

İntraoperatif farkındalık insidansı tahmin edilenden daha fazladır. İntraoperatif farkındalık insidansı, hastalarla postoperatif olarak anestezi derlenme odasından çıktıktan sonra yapılacak görüşmelerle belirlenebilir. Ayrıca intraoperatif farkındalık ile ilgili hafızanın oluşumu ilk derlenme sürecinin ötesine uzayabilir. Sandin ve ark (12) tarafından yapılan bir çalışmada farkındalık vakalarının sadece üçte birinin anestezi sonrası derlenme ünitesini terk etmeden önce belirlenebildiği bildirilmiştir. Genellikle hastalar operasyon esnasında farkındalık yaşadıklarını belirtmezler. Bu nedenle farkındalık insidansını değerlendirmek için aşağıdaki gibi yapılandırılmış bir görüşme yapmakta fayda vardır (13):

- Uyumadan önce hatırladığınız en son şey neydi?
- Operasyon sonrası ilk hatırladığınız şey neydi?
- Bu ikisi arasında herhangi bir şey hatırlıyor musunuz?
- İşleminiz esnasında herhangi bir rüya gördüğünüzü hatırlıyor musunuz?
- İşleminiz hakkında söyleyebileceğiniz en kötü şey nedir?

İntraoperatif farkındalık insidansını değerlendirmek için kullanılan metodlar tutarlı değildir ve sonuçlar arasında da farklar vardır (14). İsveç'te yapılan ve genel anestezi alan yaklaşık olarak 12000 kişide farkındalığın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, nöromüsküler bloke edici ilaçların kullanıldığı hastaların %0,18'inde, bu ilaçların kullanılmadığı hastaların ise %0,10'unda farkındalık tespit edildiği, genel insidansın ise %0,13 olduğu bildirilmiştir (12). Benzer bir insidans oranı da (1/1000 hasta) Birleşik Devletlerdeki üçüncü basamak sağlık merkezlerinde tespit edilmiş ve eşzamanlı morbiditeleri olanlarda bu insidansın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15). İntraoperatif farkındalık ve sonraki hatırlama riski, anestezinin daha hafif uygulandığı obstetrik ve kardiyak anestezilerde daha yüksektir (16).

Bu probleme yönelik olarak anestezi derinliğinin tespit edilebilmesi için farklı cihazlar geliştirilmiştir. Ancak intraoperatif farkındalığın Pollard ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada bildirilen %0,0068 ile Errando ve ark. (14) tarafından yapılan diğer bir çalışmadaki %1 oranları arasında geniş bir yelpazede yer aldığı düşünülecek olursa, farkındalık açısından risk altında olan kişilerin tespit edilmelerinin ve bu kişilerdeki riskin azaltılmasının ne denli güç bir konu olduğu ortaya çıkmaktadır. Anestezi derinliği monitörleri anesteziistlere ilaç titrasyonu yapma ve aşırı sedasyondan korunma konusunda yardımcı olacakları gibi, morbidite ve mortaliteyi de azaltabilecektir (18).

İdeal anestezi derinliği monitörünün sahip olması gereken özellikler şunlardır:

- Hastanın çok az anestezi aldığını ve yüksek farkındalık riski taşıdığını tespit edebilmelidir
- Hastanın gereksiz yere aşırı anestezi aldığını ve uzamış derlenme riski taşıdığını tespit edebilmelidir
- Farklı hastalarda benzer şekilde çalışabilmelidir
- Anestezi modalitesi ve ilaçlardan bağımsız olarak çalışabilmelidir.

Bruhn ve ark. (19) tarafından yapılan bir değerlendirmede anestezi derinliğini değerlendiren monitörlerin güvenilirlik ve geçerlik prensipleri ortaya konmuştur. Buna göre yukarıda yazılan niteliklerden ilk ikisi geçerlik ile ilişkilidir, yani monitörün anestezi derinliğini doğru olarak tespit edebilmesini ifade eder. Son iki kriter ise güvenilirlik, yani monitörün anestezi derinliğini tutarlı şekilde tespit etmesi ile ilgilidir.

Bilinç durumu ile ilişkili olabilecek birçok değişken serebral korteksin elektriksel aktivitesinden elde edilebilir. Bu tür değişkenlerde ideal olarak bilinç durumlarındaki sınırların bilinçsizlik durumundaki sınırlarla çakışmaması gerekir. Ayrıca yine ideal olarak herhangi bir eşik değerinin hasta fizyolojisinden veya seçilen anestetik ajandan etkilenmemesi gereklidir (20). Günümüzde mevcut olan monitörler bu ideal kriterleri karşılamamaktadırlar ve iki başlık altında yer alırlar:

- 1) Spontan elektroensefalografi (EEG)
- 2) Provake edilmiş EEG'de işitsel uyarılmış potansiyeller (auditory evoked potentials-AEP)

Santral sinir sistemi monitörizasyonu

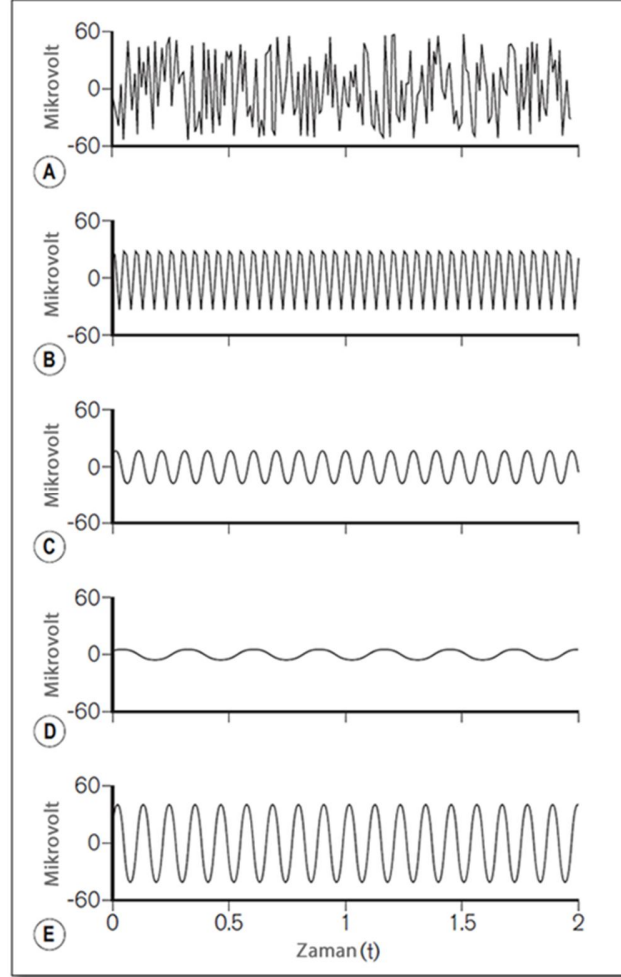
Anestezi esnasında farkındalık sık görülmeyen ancak rahatsız edici bir komplikasyondur.

İntraoperatif elektroensefalografik (EEG) sinyal işleme konusunda uzun yıllar boyunca elde edilen deneyimler neticesinde anestezi esnasındaki farkındalığı ölçtüğü öngörülen bispektral indeks (BIS) geliştirilmiştir. BIS, esas olarak beyin dalgalarının aktivitesini değerlendiren ve uyanıklığın derecesi ile korele olarak 0 ila 100 arasında bir değer veren modifiye bir EEG'dir. Bu değerlendirmede 100 puan tam uyanıklığa, 0 ise beyin dalga aktivitesinin tam süpresyonuna karşılık gelmektedir. Mevcut kanıtlar BIS'in anestezi derinliğinin doğru bir belirteci olduğunu göstermektedir (21). Anestezi derinliğinin monitörizasyonu hastaların uyanma zamanı ve taburcu olma süreçlerinin iyileştirilmesinde fayda sağlayabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda BIS değerlerinin genel anestezi esnasında 5 dakikadan daha uzun süre 40'ın altında seyretmesinin miyokard infarktüsü ve yüksek riskli kişilerde strok gibi artmış perioperatif morbidite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (22). Bununla birlikte BIS monitörleri acil servisler ve yoğun bakım üniteleri gibi yerlerde de uyanıklığın değerlendirilmesinde kabul görmektedirler.

EEG

1937'de Gibbs ve ark. (23) tarafından yayınlanan bir çalışmada ilk kez EEG paternleri ile nöronal aktivitede ilaç ile indüklenen değişiklikler arasındaki ilişkiyi söz edilmiştir ve otörler EEG teknolojisinin bir monitörizasyon aracı olarak kullanımı konusunda bir öneri getirmişlerdir.

EEG kortikal nöronlardaki post-sinaptik potansiyellerin sonucunda oluşan kortikal ekstraselüler sıvı içindeki akımı gösterir ve kafatasına yerleştirilen elektrotlar ile ölçülebilir (24). Anestezi monitörlerinde genellikle 1-4 elektrot kullanılır ve empedans minimumda tutulur (5 k Ω altında). EEG voltajı iki elektrot arasındaki potansiyel farklı şeklinde ölçülür. EEG'nin karmaşık dalga yapısı birçok tekil sinüs dalgasını içerir. Bu dalgaların frekansları 0 ila yaklaşık 50 Hz arasında değişir (Şekil 1) ve farklı frekans bantlarında değerlendirilirler (25).



Şekil 1. İşlenmemiş EEG kaydı ve dalga bileşenleri; **A)** 2 saniyelik işlenmemiş EEG; **B)** $30 \mu V$, 60° ve 20 Hz dalga; **C)** $15 \mu V$, 30° ve 10 Hz dalga; **D)** $4 \mu V$, 15° ve 4 Hz dalga; **E)** $40 \mu V$, 25° ve 9 Hz dalga

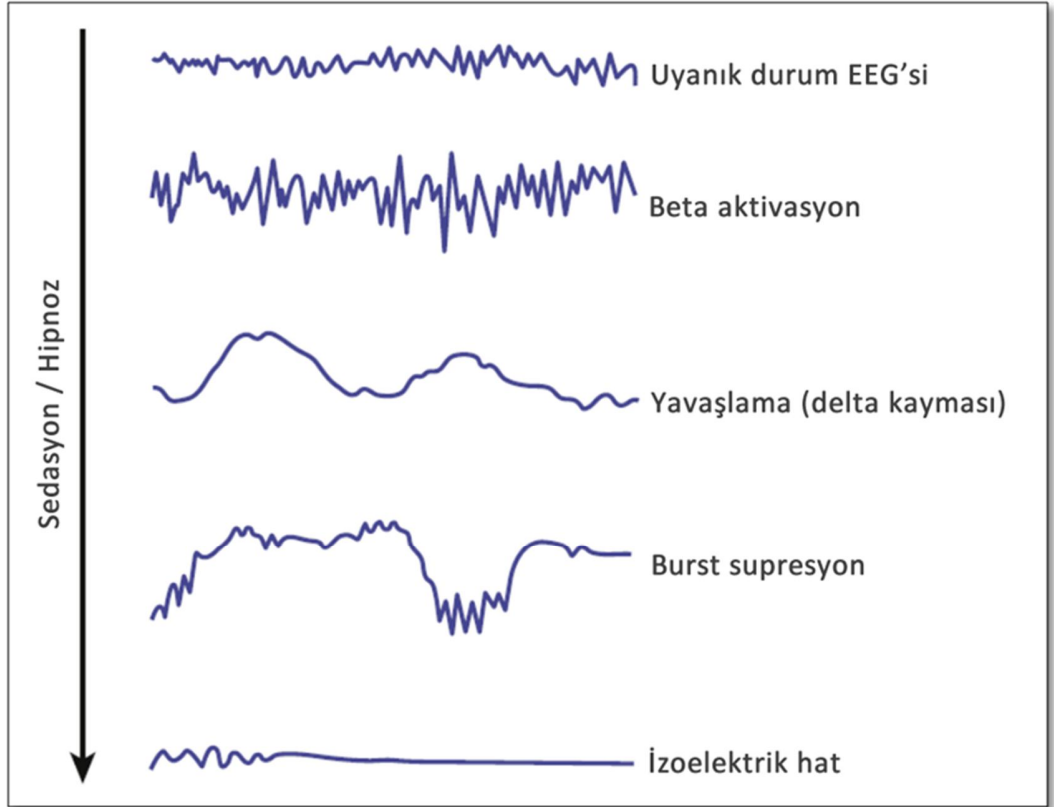
Korteksteki hücrelerin sinaptik aktiviteleri kafatasındaki elektrotlar tarafından tespit edilebilen voltaj değişikliklerine neden olmaktadır. Belirli frekans sınırları dahilindeki farklı dalga paternleri farklı nörofizyolojik süreçlere karşılık gelmektedir. Bu paternler artan frekans sırasına göre δ , θ , α , β ve γ dalgaları olarak sınıflanırlar. Her bant anestetik ajanların etkisi altında belirli değişikliklere uğramaktadır. Jameson ve ark. (26) tarafından yayınlanan bir derlemede bu nörofizyolojik etkiler ile EEG etkileri detaylı şekilde açıklanmıştır.

Delta dalgaları (<3 Hz) farklı frekans bantları arasında en düşük frekansta olanlardır ve derin uykuda izlenirler. Bunların aşırı talamik depresyon ile ilişkili olabilecekleri düşünülmektedir. Teta dalgaları (4-7 Hz) talamik pacemaker hücrelerinin inhibisyonu ile ortaya çıkabilmektedir. Bu dalgalar küçük çocuklarda görülmekte ve yaşla birlikte azalmaktadır, ayrıca da uyku esnasında her yaşta görülebilmektedir. δ ve θ dalgaları genellikle “yavaş dalgalar” olarak adlandırılırlar. α dalgaları (8-12 Hz) esas olarak uyanık kişilerde izlenir ve rahat ya da sedasyon altında olduğunda en iyi vertexten kaydedilir. Bu dalgaların talamusun nükleus retiküleri tarafından inhibisyonunun anestetikler tarafından azaltıldığı durumlarda talamik pacemaker hücrelerinin siklik aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Alfa dalgalarının baskın olduğu piramidal bölge, anestezi derinliğinin artışı ile birlikte frontal bölgelere doğru hareket eder ve buna “frontal baskınlık” denmektedir (27).

Beta dalgaları (12-24 Hz) prefrontal bölgelerde mevcuttur ve duyuşal stimuluslara bağı desenkronizasyon nedeniyle talamokortikal yolakları α dalgalarına göre daha yüksek frekansla yansıtırlar. Beta dalgaları alert durumlarda izlenir ve disinhibitör etkilere bağı santral sinir sistemi depresyonunun başlangıcında artış gösterebilir. “ β aktivasyon” patemi Şekil 2’de gösterilmiştir. β aktivitesi en fazla frontal bölgededir ve anestezi derinliği arttıkça posteriora ilerleme eğilimindedir (27).

Aynı zamanda β_2 bandı olarak da bilinen gama dalgaları frekansı en yüksek olan dalgalardır (25-50 Hz) ve duyuşal işleme ve algıda rol oynayabilmektedirler. Mevcut kanıtlar organize γ aktivitesinin bilinç için gerekli olabileceğini ve anestezi esnasında kesintiye uğradığını göstermektedir (28). Alert durumdaki bir kişinin EEG’si büyük çoğunlukla yüksek frekanslı α ve β dalgalarını içerir. Anestetik ajanların eklenmesi ile birlikte EEG dalgalarının amplitüdü başlangıçta EEG’nin senkronize olduğu 8-10 Hz civarına kadar yükselir ve daha sonra anestezi derinliğindeki artış ile birlikte azalır (26). Benzer şekilde, baskın frekanslar anestezinin erken evreleri boyunca artış gösterirken, EEG daha sonradan düşük frekanslı θ ve δ dalgalarına doğru kayma gösterir.

Yeterince derin anestetik durumlarda (sıklıkla minimal alveolar konsantrasyon değerleri 1,5 ve üzerinde iken (26)) EEG’de yavaş ve karışık dalgaların bulunduğu bilateral bir patern izlenir. Düz bir zemin (süpresyon) üzerine yüksek amplitüdlü aktivitenin (burst) izlendiği paterne “burst süpresyon” adı verilmektedir. Bu durumlarda sıklıkla süpresyonun yüzde süresinin karşılaştırıldığı burst süpresyon oranı hesaplanır. Burst süpresyonu ayrıca postiskemik durumlar gibi beyin hasarı olan durumlarda da izlenmektedir. Anestezinin daha da derinleşmesi daha fazla görülür voltaj değişikliğine neden olmamaktadır (izoelektrik) (Şekil 2) (27).



Şekil 2. Anestezi derinliğinde artışla ilişkili karakteristik değişiklikleri gösteren EEG paternleri (29)

2.2. BİSPEKTRAL İNDEKS

Bispektral indeks (BİS) anestezinin hipnotik bileşenini izlemek için, ayrıca volatil ve intravenöz anestetiklerin uygulanmasına rehberlik etmesi için kullanılan işlenmiş bir EEG sinylidir (30, 31). Bispektral analiz esas olarak EEG sinyalleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi hesabına dayalıdır.

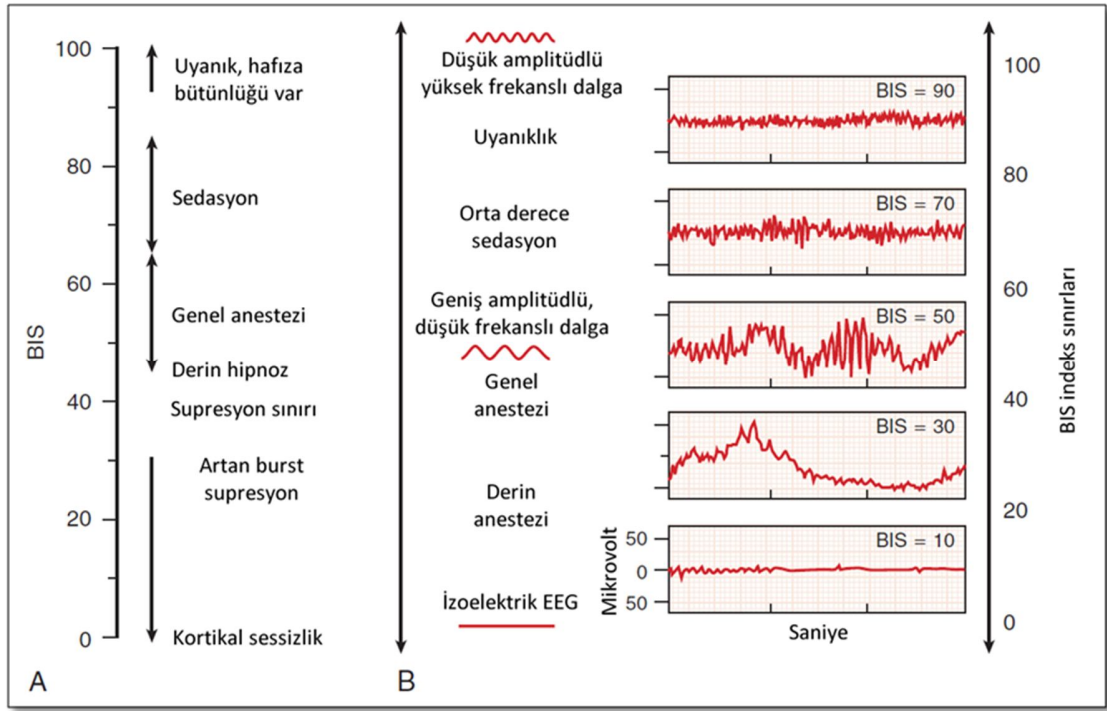
Bispektral indeks ise, frontal EEG'deki tek kanalın özel bir algoritma ile hipnotik seviyenin bir indeksi olarak ifade edilmesidir ve 100 (uyanık) ile 0 (izoelektrik EEG) arasında değerlendirilir (Şekil 3). Anestezi altında bilinçli kalma riskini azaltma için BIS'in 40 ila 60 arasında tutulması önerilmektedir. Birçok araştırmacı intraoperatif uyanıklık durumunun beyin fonksiyon monitörleri ile değerlendirilmesi hakkında çalışmalar yürütse de, BIS'in genel anestezi altında farkındalık azalmasının en güvenilir belirteci olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (15).

Myles ve ark. (32) tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada intraoperatif farkındalık açısından yüksek risk taşıyan (örneğin yüksek riskli kardiyak cerrahi, bozuk kardiyovasküler durum, travma cerrahisi, sezaryen, kronik benzodiyazepin veya opioid ya da alkol kullanımı, önceden geçirilen cerrahide farkındalık öyküsü gibi) 2500 hastada BIS monitörizasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmada BIS monitörizasyonu uygulanan iki hastada (%0,17) ve rutin klinik uygulama ile değerlendirilen 11 hastada intraoperatif farkındalık gelişmiştir (%0,91) ($p<0,02$) (32).

Ekman ve ark. (33) 5057 hastanın yer aldığı prospektif bir kohortta farkındalığı değerlendirmişler ve bu verileri 7826 hastanın yer aldığı bir kontrol grubu (12) ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada anestezi uygulamasına rehberlik etmek üzere BIS kullanılmıştır. Farkındalık BIS grubunda %0,04 oranında görülürken, historik kontrol grubunda %0,18 oranında izlenmiştir ($p<0,038$).

Diğer bir prospektif non-randomize kohort çalışmasında Sebel ve ark. (15) 19575 kişiyi değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada katılımcıların %38'inde BIS kullanılmıştır. Otörler

çalışma sonucunda BIS uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında farkındalık açısından istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmişlerdir.



Şekil 3. BIS ve anestezi derinliği

2008 yılında Avidan ve ark. (34) tarafından yapılan bir çalışmada BIS ve end-tidal anestetik gaz monitörizasyonunun intraoperatif farkındalık üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar BIS değerlerinin 40 ila 60 arasında tutulmasını hedefleyen BIS kılavuzluğundaki tedavi grubuna (n=967) ve end-tidal anestetik gaz konsantrasyonlarının 0,7 ila 1,3 minimum alveolar konsantrasyon (MAK) arasında tutulmasını hedefleyen tedavi grubuna (n=974) randomize olarak atanmışlar ve sonuçta iki grup arasında farkındalık insidansı bakımından fark olmadığı görülmüştür.

Farkındalığı değerlendiren beyin monitörlerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri intraoperatif farkındalığın nadirliği nedeniyle oldukça düşüktür. Bu nedenle de genel anestezi alacak düşük riskli hastaların monitörizasyonunun maliyeti görece daha yüksektir (35).

BIS algoritması ampirik olarak propofol, midazolam ve izofluran gibi sık kullanılan anestetiklerin EEG üzerine olan etkilerinin analizleri ile geliştirilmiştir. Bu nedenle BIS indeksinin tüm ilaçların etkilerini yansıtması söz konusu değildir. Örneğin nitroz oksit uygulaması esnasında BIS indeksinin değişmediği tespit edilirken (36), ketamin uygulaması esnasında BIS değerlerinin arttığı izlenmiştir (37). Geleneksel görüşe göre BIS indekslerinin xenon kullanımını yansıtmadığı öngörülse de (38), yakın zamanda yapılan bir çalışmada tek ajanlı xenon anestezisinde BIS indeksinin indüksiyon esnasında yanıt kaybını tespit etmekte geciktiği, ancak kararlı durum anestezisi esnasında bilinç ve bilinçsizlik durumlarını ayırt edebildiği gösterilmiştir (39).

BIS indeks değerleri serebral iskemi (40), demans (41) ve ciddi hipoglisemi (42) gibi nörolojik durumları olan hastalarda daha düşük çıkabilmektedir. Hastaların intraoperatif durumu hatırlama ihtimalleri 70 altındaki BIS değerlerinde azalmakta, 60 altındaki değerlerde ise oldukça düşük seviyelere inmektedir (43). Dolayısıyla BIS değerleri 60'ın üstünde kaldığında hastaların intraoperatif farkındalık bakımından riski artarken, 40'ın altındaki değerlerde gereksiz anestezi uygulaması söz konusu olabilmektedir. Genellikle kabul edilmiş hedef sınırlar 40 ile 60 arasında olsa da, yakın zamanda yapılan bir çalışmada opioid ağırlıklı anestetik olgularda BIS'in 60'ın altında tutulmasının gereksiz derinlikte bir anestetik duruma yol açabileceği bildirilmiştir (44).

2.3. ENTROPİ

2.3.1. Tarihçe

2003 yılında Datex-Ohmeda firması S/5 anestezi monitörleri için bir anestezi derinliği modülünü piyasaya sürdü. Bu modül spontan EEG'deki entropiye dayanmaktaydı. Eğer uyanıklık EEG'si kaotik bir sinyal ile karakterize ise, o zaman azalan farkındalık seviyeleri de daha az düzensiz sinyaller tarafından ifade edilecek, sinyal üreticilerin sayısı azalarak yavaş dalga aktivitesi daha belirgin olacaktır. EEG sinyalinin güç spektrumundaki düzensizliğin miktarını hesaplayarak anestetik derinliğin objektif olarak kestirilebileceği öngörülmüştü. Bu sistemde nispeten daha kolay olan Shannon entropisi hesaplanıyor ve BIS değerleri ile korele ediliyordu. Sistemde, BIS uygulamasına benzer şekilde elektrotlar kullanılarak tek kanallı bir EEG elde ediliyordu. Buradan da biri 0 ila 91 arasında değişen

durum entropisi ve diğeri de 0-100 arasında değişen yanıt entropisi hesaplanıyordu. Durum entropisi 0.8-32 Hz arasında frekansa sahip kortikal aktiviteyi, yanıt entropisi de 0.8-47 Hz frekansındaki frontal kas elektromiyografisini yansıtmaktaydı (25).

Üretici firma genel anestezi altındaki cerrahi işlemlerde her iki değerin de 40-60 arasında tutulmasını öneriyordu. Elektromiyografi gücü 0 olduğunda yanıt ve durum entropileri eşitleniyor, ancak bunun dışında yanıt entropisi her zaman daha yüksek oluyordu. Ayrıca, yanıt entropisindeki hızlı yükselmelerin analjezik yetersizliğini yansıttığı bildirilmişti. Durum entropisi 60'ın üzerine çıktığında daha yüksek anestetik dozu gerekiyordu. DE'nin yeterli, ancak YE'nin DE'ne göre 5-10 birimden daha yüksek olması da ilave analjezik gerekliliğine işaret ediyordu. Hipotezlere göre paralizik olmayan bir hastada eksik analjezi varlığında elektromiyografik fasiyal aktivite herhangi bir EEG değişikliğinden önce ortaya çıkıyor ve DE'de herhangi bir değişiklik olmadan önce YE'deki bir artışla kendini gösteriyordu (25).

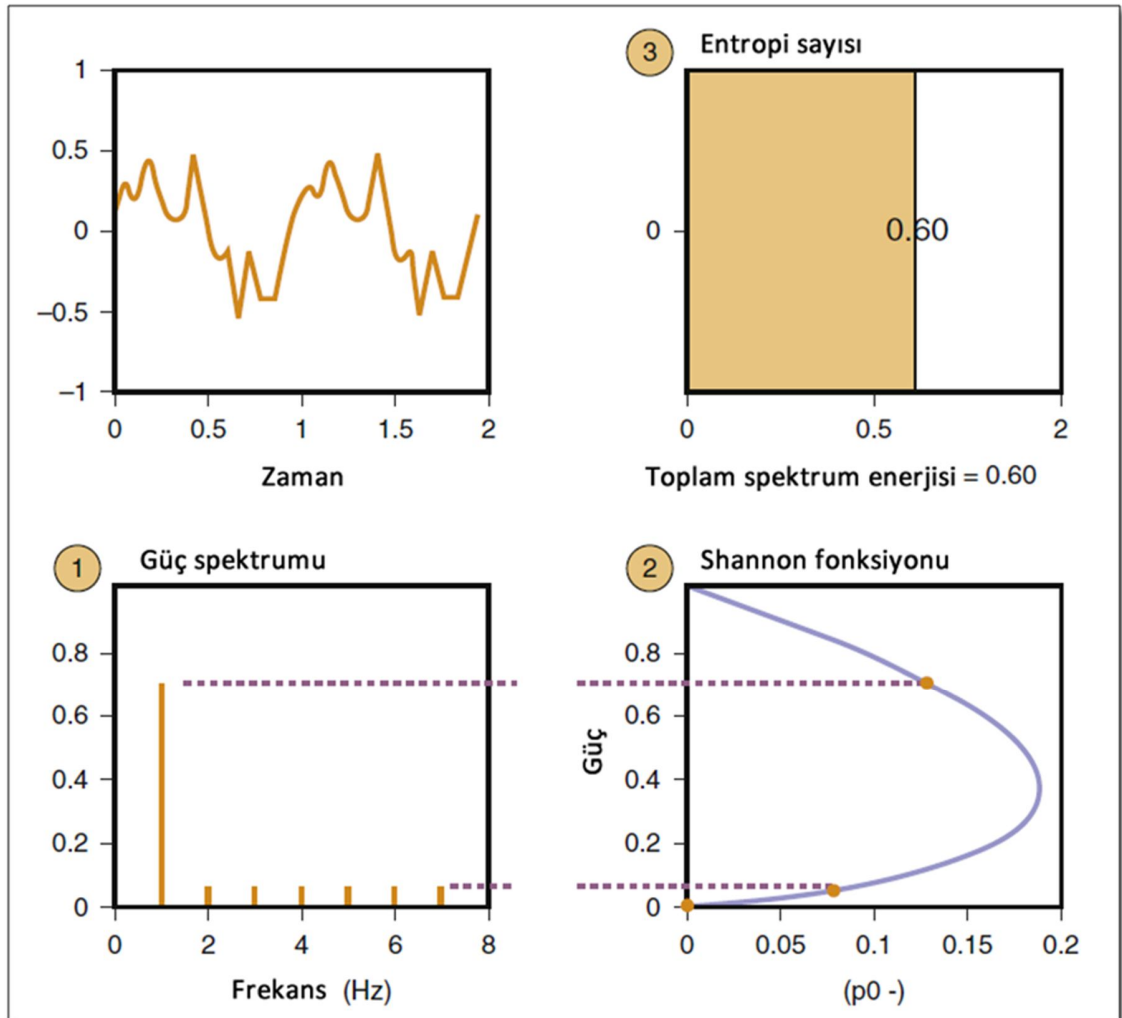
Entropi, sistemin uygulamaya geçişi ile birlikte edinilen klinik deneyimlerle, günümüzde anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde güvenle kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

2.3.2. Mekanizma

Genel olarak entropi düzensizliğin bir ölçütüdür. 1948'de Shannon sinyal işleme ve analizi için bilgi entropisi kavramını geliştirmiştir. Bu konseptte aynı zamanda "Shannon Entropisi" veya "Spektral Entropi" isimleri de verilmektedir ve bir sinyalde var olan frekansların düzensizliğini veya öngörülebilirliğini yansıtmaktadır. EEG'nin de farklı frekansların birleşiminden meydana geldiği düşünülduğünde, bir EEG'nin bilgi entropisi hesaplanarak frekans varyasyonunun derecesi ifade edilebilir. Entropi modülü bir "entropi sayısı" hesaplamakta ve bu sayı 0 (izoelektrik EEG gibi minimum entropi) ile 1 (beyaz gürültü veya maksimum entropi) arasında değişmektedir. Burst süpresyona ve oldukça düzenli paternlere neden olacak daha derin anestezi seviyelerinde entropi sayısı azalacaktır. Orijinal Datex-Ohmeda S/5 Entropi modülünde kullanılan algoritma 2004 yılında Viertiö-Oja ve ark. (45) tarafından tanımlanmıştır.

Entropi sayısı aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır ve Şekil 4'de bu süreç şematik olarak özetlenmiştir (27):

- 1) Güç spektrumu $P(F)$ düzeltilerek normalize ve 1'e eşit bir güç spektrumu olan $Q(F)$ elde edilir.
- 2) Normalize güç spektrumu olan $Q(f)$ 'e Shannon fonksiyonu olan $f(x)=x \log (1/x)$ uygulanarak transforme bileşenleri yansıtan $H(f)$ elde edilir.
- 3) Toplanan transforme bileşenler normalize edilerek bir "entropi numarası" olan ve 0 (sinüs dalgası gibi tam düzenlilik) ile 1 (beyaz gürültü gibi tam düzensizlik) arasında değişen E hesaplanır.



Şekil 4. Entropi sayısının hesaplanması

Entropi monitörü iki farklı entropi numarası hesaplamaktadır: Durum Entropisi (DE) 0,8 ila 32 Hz bandında hesaplanır ve kortikal süreçleri yansıtırken, Yanıt Entropisi (YE) 0,8 ila 47 Hz aralığında hesaplanır ve yüksek frontal EMG-hakimiyetindeki frekansları içerir. YE 0 ila 100 (uyanıklık) arasında değişirken, DE 0 ila 91 (uyanıklık) arasında değişir. Her iki değer için hedef 40 ila 60 arasındadır. Eğer DE 60'ın üzerinde ise anestetik dozu artırılmalıdır. DE 60'ın altında iken YE'nin bunun 5 ila 10 puan üstüne çıkması yetersiz analjezinin bir belirteci olabilir (46).

Birçok entropi algoritması bulunmasına rağmen, ticari olarak mevcut olan tek spektral entropi cihazı 2003 yılında piyasaya sürülmüş ve 2004 yılında algoritması açık erişime sunulmuştur (45, 47). Bu algoritmada zaman alanı (örneğin burst süpresyonu) ve Fourier analizinden elde edilen sıklık alanı kullanılır ve bu verilere Shannon fonksiyonu uygulanır. Bu yaklaşıma “zaman-frekans dengeli spektral entropi” denmektedir.

Entropide dikkat edilmesi gereken husus, BIS monitöründen farklı olarak, EMG'nin bir artefakt olmaktan ziyade bir bileşen sinyali olarak değerlendirilmiştir (48, 49). Burada EMG aktivitesi hastanın uyarılara yanıt vermeye çalışmasını yansıtmaktadır. Bunu değerlendiren çalışmaların birinde propofol-nitroz oksit genel anestezisi alan ve durum entropisinin propofol infüzyonu ile sabit tutulduğu hastalara remifentanil veya esmolol uygulanmıştır (50). Eğer YE kas aktivasyonunu yansıtıyorsa, remifentanil ile sağlanan analjezinin teorik olarak kas yanıtını ve hareketini azaltması ve esmolol grubu ile kıyaslandığında EMG'de ve YE'de azalma görülmesi beklenmiştir. Ancak çalışmada iki grup arasında YE farkı tespit edilmemiştir. Vakkuri ve ark. (51) YE'nin acil durumları DE'den 11 saniye ve BIS'ten 12,4 saniye önce tespit ettiğini bildirseler de, sözel komutlar yerine fiziksel uyarıların kullanıldığı diğer bir çalışmada acil durumların belirlenmesinde YE'nin DE'ne göre daha avantajlı olduğu gösterilememiştir (52).

Diğer monitörlerde olduğu gibi burada da hasta hareketleri artefakta neden olabilir, ayrıca nörolojik rahatsızlıkları olan, travma geçirmiş ya da psikoaktif medikasyon alan hastalarda entropi ölçümleri tutarsız sonuçlar verebilir. BIS indeksinde olduğu gibi durum ve yanıt entropisi ölçümleri ketamin ile yükselir (53), ancak BIS indeksinin aksine DE ve YE nitroz

oksit ile azalır (54). Ayrıca, BIS monitöründe olduğu gibi entropi monitöründe de tek ajan xenon indüksiyonu ile yanıt kaybının yakalanması güç olsa da, kararlı durum anestezisi ile yanıt verir durum arasında net bir ayrım yapılabilmektedir (39).

2.4. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri olan yüksek oranda spesifik ve selektif α_2 adrenerjik agonisttir. Sedatif etkisi doz bağımlıdır. Düşük dozlarda hasta sersemlik hissedebilir ancak kooperatiftir. Yeterince yüksek dozlarda derin sedasyon, hatta genel anestezi görülür (4).

Deksmedetomidin, α_2 reseptörlere klonidinden daha yüksek affinitesi olan yeni bir lipofilik α -metilol derivativesidir. Perioperatif dönem sırasında görülen pekçok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır. İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azaltır; postoperatif olarak kullanıldığında ise birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini düşürür. Hastalar rahatsız edilmedikleri sürece sedatize kalırlar fakat uyarı verildiği zaman kolayca uyanırlar. Metildopa ve klonidine benzer şekilde, deksmedetomidin de sempatolitikdir, çünkü sempatik çıkışı azaltır (55).

2.4.1. Etki Mekanizması

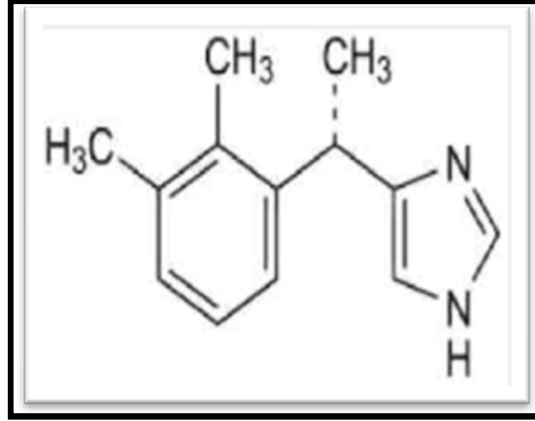
Deksmedetomidin, etomidinin metil derivativesi olan medetomidinin dekstro enantiomeridir (Şekil deks.formülü). Klonidine göre 7 kat daha fazla alfa-2 reseptörüne selektiftir. Alfa 2/Alfa 1 bağlanma affinitesi 1620:1 dir (56).

Adrenerjik reseptörler hem endojen katekolamin kullanımından sorumludur hem de ilaçların etki yeri olarak görev alırlar. α_1 , α_2 ve β reseptörler olarak sınıflandırılırlar. Alfa 2 reseptörler subtiplere ayrılır (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) (57). Deksmedetomidinin değişik farmakokinetik etkilerinden spesifik alfa-2 reseptör subtipleri sorumludur. Örneğin; alfa-2A reseptörleri beyinde daha baskındır ve agonizması sedasyon, hipnoz, analjezi, sempatolizis, nöroproteksiyon ve insülin sekresyonunun inhibisyonu ile ortaya çıkar. Alfa-2B reseptör

agonizması ise shivering inhibisyonu, spinal kord düzeyinde analjezi ve periferel arteryel vazokonstruksiyon ile ilişkilidir. Vasküler düz kaslarda vazokonstruksiyon yapması bu ilaçların uygulanmasından hemen sonra meydana gelen hipertansiyondan sorumludur. Tip 2C reseptörü bilişsel fonksiyonların modülasyonu, duyusal durum, duygu durum ve lökomotor aktivitenin stimülasyonu, dopaminerjik nörotransmisyon, adrenal medulladan epinefrin salınımının kontrolü ve hipotermi ile ilişkilidir. Norepinefrin inhibisyonu ise her üç reseptörün eşit miktarda etkilenmesi sonucu oluşur (56-62).

Alfa-2 adreno reseptörlerini kodlayan genler insan plateletlerinde 10. Kromozomda, insan böbreğinde 4. Kromozomda belirlenmişlerdir. Daha ileri gen kodlamalarında da 2. Kromozom üzerinde yerleştiği gösterilmiştir. Daha ileri reseptör sınıflamalarında α_{2C10} , α_{2C4} , α_{2C2} şeklinde sınıflama yapılmaktadır. Bunlar α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} 'ye karşılık gelmektedir. Reseptörün stoplazmik kısmı G proteini denilen ve sinyalleri iletip hızlıca efektör sisteme gitmesini sağlayan bir protein ile bağlantılıdır. G proteini bütün transmembranöz sinyal ileten hücrelerde bulunan bir medyatördür. GDP (guanozin difosfat) ve GTP (guanozin trifosfat)'ye bağlanır. Adrenerjik ve opioid reseptörleri de G proteini ile beraberdir. İnaktif durumda G proteini α_2 reseptöre bağlı değildir. GDP'ye bağlı durumdadır. Bir agonist bağlandığında reseptör değişir ve G proteininin GDP'ye afinitesinin azalmasına sebep olur ve magnezyum varlığında da GTP'ye dönüşür. Alfa subunit daha sonra beta ve gama subunitleri ile de birleşir ve etki gerçekleşir. Daha sonra agonist reseptörün afinitesi azalır. Agonistin bağlanma süresi intraselüler azalır. Agonistin bağlanma süresi intraselüler cevabın gücünü belirler. Bundan sonra alfa subunitteki GTP-az aktive olur ve GTP'yi GDP'ye indirger. Böylece reseptör inaktif haline dönüşür (62).

Deksmedetomidin aynı zamanda alfa-2 reseptörlerin imidazolin ve okzasilin yapısı olarak bilinen imidazolin reseptörlerine de bağlanır. Bu durum bu grup ilaçların bazı non-alfa-2 reseptör etkilerinin olmasıyla açıklanır. İmidazolin reseptörleri de tanımlanmıştır. İmidazolin-1 reseptörü kan basıncı regülasyonunu ve antiaritmik etkileri modüle eder. İmidazolin-2 reseptörleri serebral iskemi oluşturulan hayvan modellerinde nöronal koruma ve hafıza ile ilişkilendirilmiştir. Bu reseptörler mitokondrial doku membranında bulunurlar, G-protein ile birleşik değildirler. Doku norepinefrin seviyesini azaltarak etki ederler (56).



Şekil 5. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (57).

2.4.2. Metabolizması ve Farmakokinetik Etkileri

Deksmetomidinin etkisi intravenöz uygulanmasından yaklaşık 15 dakika sonra ortaya çıkar. Sürekli infüzyondan 1 saat sonra pik konsantrasyon düzeyine ulaşır. Santral sinir sisteminden hızlı bir şekilde redistribisyona uğrar. Bir alfa yarı ömrü 6 dakikadır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 2-2,5 saattir. Proteinlere yüksek oranda bağlanır. Sadece %6'sı serbest fraksiyondadır. Geniş dağılım hacmine sahiptir. Total plazma klerensi dozdan bağımsızdır. Sabit bir plazma konsantrasyonu oluşturmak için çocuklarda ve erişkinlerde benzer infüzyon hızında kullanılırlar. Plazma proteinine bağlanma erişkinlerdekine benzerdir. İki yaşından daha küçük çocuklarda dağılım yüzeyi geniştir bu nedenle daha yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Yarılanma ömrü daha uzundur. Artmış ilaç akümülyasyon zamanı ile ilişkilidir. Deksmetomidin aynı zamanda transdermal, bukkal, intramuskuler uygulandığında da sistemik absorpsiyona uğrar (56). Deksmetomidinin klerensi 39 l/st tir (62).

Deksmetomidin karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile glukronid konjugasyona ve biyotransformasyona uğrar. Aktif ve toksik metabolitleri bilinmemektedir. Bununla birlikte ciddi karaciğer hasarında klerens % 50 azalır. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinde daha düşük dozlarda kullanılmalıdır. Metabolitlerinin %95'i idrarla, %4'ü ise feçesle atılır. Eliminasyon yarıömrü yaklaşık 2 saattir. Renal bozukluklarda farmakokinetikleri ciddi

derecede bozulmaz, fakat sedasyonları biraz uzun sürer. Hepatik ve renal yetmezliklerde doz azaltılmalıdır. Kardiyak outputu azaltır. Deksmetomidin % 95 oranında proteine bağlanır (56, 62).

Deksmetomidinin farmakokinetik profili yaşla birlikte değişmez. Bunun yanında 65 yaş üstündeki hastalarda hipotansiyon ve bradikardi insidansı daha fazladır. Pediatrik yaş grubunda ise farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaları sınırlıdır. Diaz ve ark. (62, 63) yaptığı bir çalışmada pediatrik yaş grubunda da farmakokinetiğin erişkindekiyle benzer olduğu gösterilmiştir.

2.4.3. Uygulanması ve Dozu

Deksmetomidinin intravenöz uygulamada doza bağımlı olarak sistolik ve diyastolik kan basıncını ve kalp hızını azalttığına dair güçlü faz 1 çalışmaları mevcuttur. Plazma norepinefrin düzeylerini düşürür. Bununla birlikte yüksek dozlarda (50-75 mcg) intravenöz uygulanması başlangıçta hipertansif cevaba neden olur. Bunun nedeni periferik alfa-2 reseptörlerden önce santral vazomotor merkezde sempatotik etki etmeleridir. Herhangi bir refleks veya ilaç ilişkili plazma renin, ANP (Atrial Natriüretik Peptit) veya vasopressin seviyesinde değişiklik olmaz. EEG bulgularında değişiklik yapmadan iyi bir sedasyon sağlar (56).

Başlangıç çalışmaları deksmetomidinin plazma düzeyinin 0.5-1.2 ng/ml düzeyine eriştiğinde etki ettiğini göstermiştir. Doz rejimi 1999'da FDA onayı almıştır ki buna göre; 1mcg/kg yükleme dozu 10 dakikada yüklenir ve bunu takiben 0,2-0,7 mcg/kg/h dozunda infüzyona devam edilir. Deksmetomidin çocuklarda postoperatif shivering ve deliryumu tedavi etmek için tek doz 0,5 mcg/kg İV bolus uygulanmış ve spontan soluyan bu hastalarda efektif sedasyon sağlandığı görülmüştür (64). Literatürde pediatrik hasta grubundaki doz rejimi şöyle tanımlanmıştır: 0,3-1 mcg/kg bolus, 0.5-1 mcg/kg/h infüzyon (65). Chrysostomou ve ark. (62), kardiyak cerrahi sonrası 80 infant ve neonatali retrospektif olarak değerlendirmiş ve yeterli sedasyon için doz aralıklarının 0,1-1,5 mcg/kg/h olduğunu görmüşlerdir. Mason ve ark. (66), radyolojik çekim yapılacak pediatrik hastalarda 2mcg/kg

yükleme dozunu 10 dakikadan daha uzun sürede yüklemişler ve istenilen sedasyon düzeyine ulaşana kadar yine 2 mcg/kg deksmedetomidini 10 dakikalık sürede uygulamışlardır. Pediatrik noninvaziv işlemlerde deksmedetomidinin doz aralığı 0,5-4 mcg/kg yükleme dozunu takiben işlem süresine de bağlı olarak 0,5-1mcg/kg/h infüzyon şeklindedir (62).

Çalışmalar göstermiştir ki; deksmedetomidin yüksek seviyelerde (8ng/ml ye kadar) alfa-2C reseptörleri üzerinden etki eder. Böylece vasokonstriktör etki baskın hale gelir, sistemik vasküler rezistans artar ve kardiyak indeks azalır. Bu durum katekolamin supresyonu ve derin sedasyonla birliktedir. Bunun yanında çok yüksek plazma düzeylerine rağmen solunum depresyonu yapmadığı görülmüştür. Tek ajan olarak kullanıldığında gerçekten güvenlidir. Deksmetomidin trakeal stenozlu spontan soluyan hasatalarda 5-15 mcg/kg/h dozunda güvenle kullanılmıştır. FDA deksmedetomidin dozunu cerrahi prosedürler için 1,5 mcg/kg/h'e yükseltmiştir (62, 64).

Deksmetomidin sempatolitik ve kolinerjik ajanlarla (beta bloker, fentanil) birlikte kullanıldığında, özellikle vagal uyarı durumunda (kolonoskopi, sternal ayrılma) derin bradikardi hatta sinüs arrestine neden olduğu gösterilmiştir. Deksmetomidine bağlı bradikardi atropin veya glikopirolat ile tedavi edilebilir (62).

Deksmetomidin 24 saatlik infüzyon için FDA onayı almıştır ancak mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında daha uzun süre kullanılmıştır. Uzun dönem kullanımında hayvan çalışmalarında hipnotik etkilerine karşı tolerans geliştiği gösterilmiştir (59, 64).

2.4.4. Farmakodinamik Etkileri

Sedasyon: Deksmetomidin doza bağımlı olarak sedasyon sağlar. Sağladığı 'bilinçli sedasyon' havayolu ve radyolojik girişimlere izin verir. EEG'de normal uyku paterni görülür. Amnestik etkisi ise benzodiazepinlerden daha azdır. Anterograd amnezi yapar. Retrograd amnezi > 1,9 ng/ml(nanogram/ml) plazma seviyelerinde oluşur (62, 63).

Analjezi: Deksmetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilir

bir ajan gibi görülmektedir. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. Çok selektif α_2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada araştırılmıştır. Alfa-2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adreseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmetomidinin analjezik koruyucu etkisi pre-emptif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir (67, 68).

Sistemlere Etkisi ve Yan Etkiler:

Kardiyovasküler Etkiler: Alfa-2 agonist bir ajan olan deksmedetomidin, sempatik sinir uçlarındaki alfa-2 adreseptörlerin presinaptik aktivasyonu ile noradrenalin salınımını engeller. Bu etki ile santral sinir sisteminde sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncında ve kalp hızında azalmaya neden olur (69). Kan basıncını ve kalp hızını doza bağımlı olarak azaltır. Taşikardik ve hipertansif hastalarda perioperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlar. Bu etkiler konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda istenmez (58).

İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri, bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kan basıncında başlangıçta görülebilen artış muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörler üzerindeki etkisine (vasküler düz kaslardaki periferik α_2 -adreseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona) bağlıdır (58).

Re-entry tip supraventriküler taşikardiler, deksmedetomidin ile başarılı şekilde tedavi edilebilir (62). Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, ekstübasyon ve derlenme karşı ortaya çıkan katekolamin cevaplarını etkili bir biçimde baskılayarak hemodinamik stabiliteyi sağlar (70).

Solunum Sistemi etkileri: Solunum depresyonu etkileri minimaldir. Nonentübe kişilerde prosedural işlemler için iyi bir sedatif ajandır (60, 70).

Sedatif Etkisi: Deksmetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlaması, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır (71).

Analjezik Etkisi: Deksmetomidin spinal kord seviyesinde ve supraspinal düzeylerde analjezik etkiye sahiptir. Deksmetomidin opioid gereksinimini azaltır. İntravenöz uygulamaya göre lokal olarak diz cerrahisinde kullanıldığında daha az sedasyon sağlayarak nosisepsiyonu azalttığı gözlenmiştir (60, 72).

Metabolik Etkileri: Alfa-2 reseptörleri üzerinden shiveringi önler. Alfa 2B reseptörleri üzerinden ise beyindeki hipotalamik termoregülatuar merkezi etkiler. Deksmetomidinin teropatik dozlarda ACTH (adrenokortikotropik hormon) üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Ancak uzun dönem yüksek dozlarda kullanıldığında ACTH'yı azaltabileceği düşünülmektedir (59).

Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksmetomidinin kısa süreli uygulaması büyüme hormonunun kan seviyesini arttırmıştır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksmetomidinin aşağıdaki etkileri rapor edilmiştir (58):

- Vücut ısısında düşme,
- Bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma,
- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu,
- İntraoküler basınçta azalma,
- Midriyazis,
- Barsak hareketlerinde yavaşlama,
- Sitokrom P450 (CYP 2D6) inhibisyonu,

- Adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma, halotanla indüklenmiş anestezide baroreseptör reflekslerin korunması,
- Hafızanın geçici olarak baskılanması.

Organ Koruyucu Etkisi: Alfa-2 reseptör agonizması ile taşikardi ve hipertansiyona engel olarak, miyokardiyal oksijen gereksinimini azaltarak kardiyoproteksiyon yapar. Ventriküler aritmi riskini azaltır. Nöroprotektif etkileri de vardır (56, 73).

Yan etkileri: Derin bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi, ventriküler fonksiyon bozukluğu yapabilir. Deksmetomidin pek çok avantajları olmasının yanında, klinik kullanımda bazı yan etkilere sebep olabilir. Kardiyovaskuler sistemde bifazik etki eder. Bolus enjeksiyonu takiben vasokonstriksiyon ve ardından bradikardi ve hipertansiyonla sonuçlanır. Bu etkisi vaskuler düz kaslardaki alfa-2b reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir. Sürekli infüzyon esnasında ise santral sempatolizis sonucu vasodilatasyon ve hipotansiyona neden olabilir. Bu etkisini presinaptik alfa-2a reseptörleri aracılığıyla norepinefrin salınımını azaltarak yapar. Deksmetomidin dikkatli kullanılmadığında ciddi bradikardiye özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%30 olan hastalarda sinüs arrestine neden olabilir. Oversedasyon durumunda ise hipoksi (%4), Cheyne-stokes solunumu (<%1), atrial fibrilasyon (%1) görülebilir (79). Nöbet aktivitesini tetiklemez. Ateş, bulantı, kusma, hipoksi, kserostomi, paradoksik ajitasyon, oligüri ve anemi yapabilir. Baş ağrısı görülebilir (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Ocak-Aralık 2013 tarihleri arasında; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak, prospektif randomize kontrollü olarak planlandı ve gerçekleştirildi.

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde timpanoplasti operasyonu geçiren ASA I-II, 18-65 yaş arası, 48-78 kg arasında vücut ağırlığına ve 153-178 cm arasında boy uzunluğuna sahip 40 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığın bulunmamasına, obez olmamalarına, hipertansiyonlarının bulunmamasına ve bağımlılık yapıcı herhangi bir madde veya alkol kullanmamalarına dikkat edildi.

Hastalar deksmedetomidin uygulanan grup ve kontrol gruplarına 20'şer kişi olacak şekilde randomize olarak atandı. Tüm hastalardan çalışma öncesinde aydınlatılmış onamları alındı.

Cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edilen olgulara yapılacak çalışma hakkında bilgi verildi. Operasyon öncesinde hastalar 8 saat tam açlık sürelerini tamamlamışlardı Elektif koşullarda operasyona alınan hastalara ameliyathane şartlarında damar yolu açılıp, serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Kalp atım hızı ve noninvaziv tansiyon basıncı pulse oksimetre ile monitörize edildi. YE ve DE Datex-Ohmeda S/5 Entropi Modülü (M-Entropy™) ile monitörize edildi ve bunun için spesifik bir entropi sensörü (Datex-Ohmeda

Division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finlandiya) kullanıldı. Her iki sensör hastanın kafatasının her iki yanında birer tane yer alacak şekilde yerleştirildi.

Anestezi derinlik monitörizasyonu (BIS XP monitör, Aspect A 2000TM, USA) için alın derisi alkollü bir tampon ile silindi ve tek kullanımlık BIS probunun proksimal kısımdaki elektrotu alın ortasına distal kısımdaki elektrotu ise göz hizasında temporal alana yapıştırıldı.

Genel anestezi indüksiyonu için IV 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil (Fentanyl-citrate, Abbott, USA), 0,6 mg/kg rokuronyum (Esmeron, Organon, Hollanda) uygulandıktan sonra kas gevşemesi sağlanan hasta entübe edildi. Genel anestezi idamesi %50 oksijen-hava karışımı ve %5 desfluran ile sağlandı. Olguların tümü kontrollü mekanik ventilasyon ile solunum sayısı 12-16/dk ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mm/Hg olacak şekilde solutuldu.

Operasyon esnasında BIS ve entropi monitorizasyonu yapılmış, BIS değeri 40-45 arasında tutulmuş, cerrahinin ve anestezinin stabil olduğu dönemde;

- Grup D (n=20) 1 µg/kg deksmedetomidin infüzyonu başlanarak, 10 dakikada gidecek biçimde infüzyon tamamlanmıştır.
- Grup K (n=20) aynı miktar serum fizyolojik 10 dakikada gidecek biçimde infüzyon şeklinde verilmiştir.

Hastaların kalp atım hızı, oksijen saturasyonu, noninvaziv kan basıncı, BIS ve entropi değerleri takip edilip kayıt altına alınmıştır. Bu değerler ilaç infüzyonu süresince ve ilaç bitimi sonrası ilk yirmi beş dakika boyunca dakikada bir, sonraki 30 dakika boyunca da 10 dakikada kaydedilmiştir.

Çalışma süresince olguların SKB değerlerinde infüzyon öncesi değerlere göre % 20' den fazla kan basıncı düşmesi, hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon saptandığında ilk olarak 500 ml %0,9 NaCl ile sıvı replasmanı yapıldı, yanıt alınmadığında ise 10 mg

efedrin İV yapıldı. Kalp hızının, 45 atım/dak altına düşmesi ise bradikardi olarak kabul edildi ve 0,5 mg İV atropin ile müdahale edildi.

Operasyon bitiminde uyandırılan hastalar derlenme ünitesinde gözetim altında tutuldu, daha sonra ise yattıkları servise gönderilerek orada takip edildi.

3.1. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan kategorik verilerin gösteriminde sıklık ve yüzde, sayısal verilerin gösteriminde ise ortalama ve standart sapma kullanıldı. Çalışmada ölçümü yapılan parametrelerin tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada uygulanan analizlerin gerçekleştirilmesi için SPSS 15.0 (SPSS Inc., IL, USA) yazılımından faydalanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda deksmedetomidin uygulanan (n=20) ve kontrol grubu (n=20) olmak üzere iki grupta yer alan toplam 40 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarının her ikisinde de 7 erkek (%35) ve 13 kadın (%65) hasta bulunuyordu. Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=1,00).

Deksmedetomidin uygulanan gruptaki hastaların yaşları $35,7 \pm 12,7$ yıl, boyları $1,64 \pm 0,04$ m ve vücut ağırlıkları da $72,0 \pm 12,1$ kg idi. Kontrol grubundaki hastalarda ise bu değerler sırasıyla $32,3 \pm 13,0$; $1,61 \pm 0,06$ ve $66,1 \pm 11,3$ idi. Yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda deksmedetomidin ve kontrol gruplarının yaş, boy ve vücut ağırlığı bakımından benzer özelliklerde oldukları izlendi (sırasıyla $p=0,414$, $p=0,231$ ve $p=0,253$).

Çalışma gruplarında yer alan hastalara ait demografik özellikler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarında yer alan hastaların demografik özellikleri

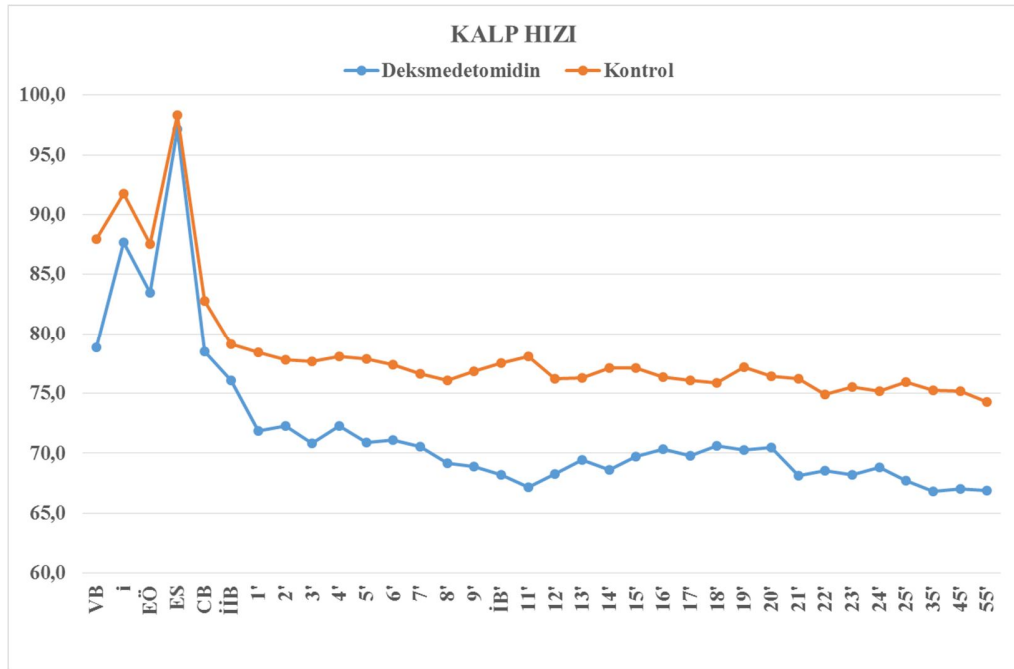
	Deksmedetomidin (n=20)		Kontrol (n=20)		p
	n (%)	Ortalama (SS)	n (%)	Ortalama (SS)	
Cinsiyet					
Erkek	7 (35)		7 (35)		1,00
Kadın	13 (65)		13 (65)		
Yaş (yıl)		35,7 (12,7)		32,3 (13,0)	0,414
Boy (m)		1,64 (0,04)		1,61 (0,06)	0,231
Vücut ağırlığı (kg)		72,0 (12,1)		66,1 (11,3)	0,253

İntraoperatif olarak değerlendirilen kalp hızının çalışma gruplarına göre değerleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Yapılan analizlerde ilaç infüzyonu sonrası 9. dakikaya kadar gruplar arasında kalp hızı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı, bu dakikadan itibaren yapılan ölçümlerde ise genelde kalp hızının kontrol grubunda daha yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. Kalp hızındaki değişimler Şekil 6’da sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışma gruplarında ölçülen kalp hızı değerleri

	Deksmedetomidin	Kontrol	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Vaka başlangıcı	78,9 (14)	88 (17,2)	0,072
İndüksiyon	87,7 (15,2)	91,8 (17,1)	0,285
Entübasyon öncesi	83,5 (12,6)	87,6 (14,2)	0,350
Entübasyon sonrası	97,2 (15,8)	98,3 (19,1)	1,000
Cerrahi insizyon başlangıcı	78,5 (15,1)	82,8 (15,7)	0,456
İlaç infüzyonu başlangıcı	76,1 (13,9)	79,1 (14,9)	0,394
1. dakika	71,9 (12,3)	78,4 (14,1)	0,110
2. dakika	72,3 (13,7)	77,8 (12,3)	0,176
3. dakika	70,8 (13)	77,7 (13)	0,096
4. dakika	72,3 (13,3)	78,1 (12,6)	0,203
5. dakika	70,9 (13,4)	77,9 (13,5)	0,136
6. dakika	71,1 (13,6)	77,4 (13,4)	0,167
7. dakika	70,6 (14,8)	76,7 (12,6)	0,123
8. dakika	69,2 (14,2)	76,1 (11,2)	0,060
9. dakika	68,9 (14,5)	76,9 (10,7)	0,045
10. dakika (infüzyon bitimi)	68,2 (13,3)	77,5 (10,6)	0,018
11. dakika	67,2 (12,5)	78,1 (10,3)	0,006
12. dakika	68,3 (13,2)	76,2 (11,7)	0,037
13. dakika	69,5 (14,1)	76,3 (11,8)	0,053
14. dakika	68,7 (14,6)	77,2 (10,4)	0,015
15. dakika	69,8 (15,4)	77,1 (10,7)	0,018
16. dakika	70,4 (16)	76,4 (11,5)	0,042
17. dakika	69,8 (15,8)	76,1 (12,2)	0,053
18. dakika	70,6 (15,7)	75,9 (12)	0,078
19. dakika	70,3 (15)	77,2 (10,5)	0,035
20. dakika	70,5 (15)	76,5 (9,9)	0,050
21. dakika	68,2 (13,1)	76,2 (9,6)	0,015

	Deksmedetomidin Ortalama (SS)	Kontrol Ortalama (SS)	p
23. dakika	68,2 (12,6)	75,6 (9,6)	0,021
24. dakika	68,9 (13,1)	75,2 (9,4)	0,066
25. dakika	67,8 (9,3)	76 (11,7)	0,027
35. dakika	66,8 (9,9)	75,3 (11,1)	0,020
45. dakika	67 (9,1)	75,2 (9,9)	0,012
55. dakika	66,9 (9,9)	74,3 (9,1)	0,013



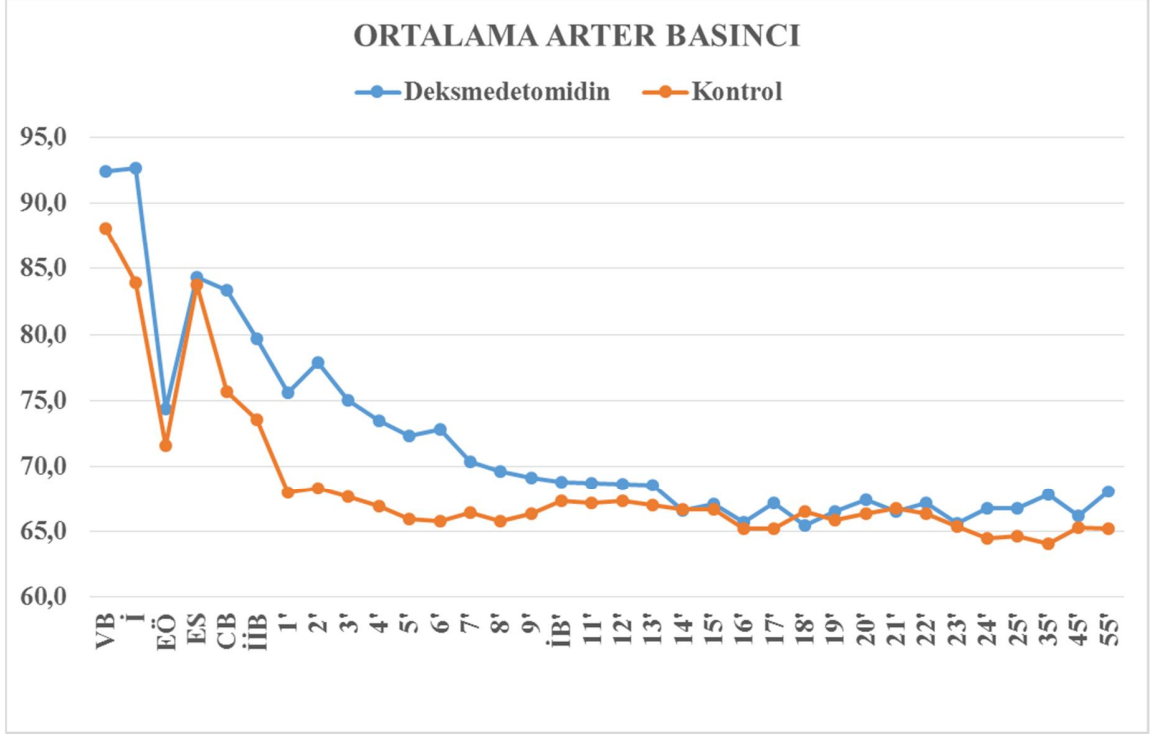
VB: Vaka Başlangıcı; I: İndüksiyon; EÖ: Entübasyon Öncesi; ES: Entübasyon Sonrası; CB: Cerrahi Başlangıcı; İİB: İlaç İnfüzyonu Başlangıcı

Şekil 6. Çalışma gruplarında ölçülen kalp hızı değerlerinin seyri

İntraoperatif olarak değerlendirilen ortalama arter basıncının çalışma gruplarına göre değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Yapılan analizlerde ilaç infüzyonu sonrası ilk 3 dakika içinde gruplar arasında ortalama arter basıncı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ve deksmedetomidin grubunda daha yüksek olduğu, bunlar dışında kalan ölçümlerde ise grupların birbirleri ile benzer oldukları izlenmiştir. Ortalama arter basıncındaki değişimler Şekil 7'da sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışma gruplarında ölçülen ortalama arter basıncı değerleri

	Deksmedetomidin	Kontrol	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Vaka başlangıcı	92,5 (12,7)	88,1 (10,7)	0,626
İndüksiyon	92,7 (10,9)	84 (11,8)	0,072
Entübasyon öncesi	74,4 (9,1)	71,6 (10,4)	0,369
Entübasyon sonrası	84,4 (6,7)	83,8 (8,4)	0,989
Cerrahi insizyon başlangıcı	83,4 (14,7)	75,7 (12,3)	0,104
İlaç infüzyonu başlangıcı	79,7 (10,3)	73,6 (11,5)	0,101
1. dakika	75,6 (13,3)	68 (7,0)	0,047
2. dakika	77,9 (12,8)	68,3 (7,5)	0,026
3. dakika	75,1 (11,4)	67,7 (7,3)	0,042
4. dakika	73,5 (13,1)	67 (7,3)	0,116
5. dakika	72,3 (12,1)	66 (6,8)	0,163
6. dakika	72,8 (11,3)	65,8 (7,5)	0,067
7. dakika	70,4 (9,6)	66,5 (7,6)	0,163
8. dakika	69,6 (10,8)	65,8 (8,2)	0,267
9. dakika	69,1 (10,0)	66,4 (6,9)	0,228
10. dakika (infüzyon bitimi)	68,8 (10,6)	67,3 (8,1)	0,440
11. dakika	68,7 (10,3)	67,2 (9,9)	0,228
12. dakika	68,7 (8,7)	67,3 (10,9)	0,393
13. dakika	68,6 (8,3)	67 (8,6)	0,597
15. dakika	67,1 (8,0)	66,7 (7,9)	0,957
16. dakika	65,7 (7,7)	65,2 (7,2)	0,946
17. dakika	67,2 (8,6)	65,2 (5,5)	0,626
18. dakika	65,5 (8,2)	66,6 (7)	0,472
19. dakika	66,5 (7,5)	65,9 (7,1)	0,694
20. dakika	67,4 (7,3)	66,4 (8,8)	0,524
21. dakika	66,5 (6,2)	66,8 (9,0)	0,734
22. dakika	67,2 (7,4)	66,4 (6,3)	0,871
23. dakika	65,7 (6,3)	65,4 (5,5)	0,881
24. dakika	66,8 (9)	64,5 (5,3)	0,455
25. dakika	66,8 (9,4)	64,7 (6)	0,533
35. dakika	67,8 (8,5)	64,1 (6,7)	0,171
45. dakika	66,2 (7,5)	65,3 (6,7)	0,797
55. dakika	68,1 (13,6)	65,2 (7,6)	0,725



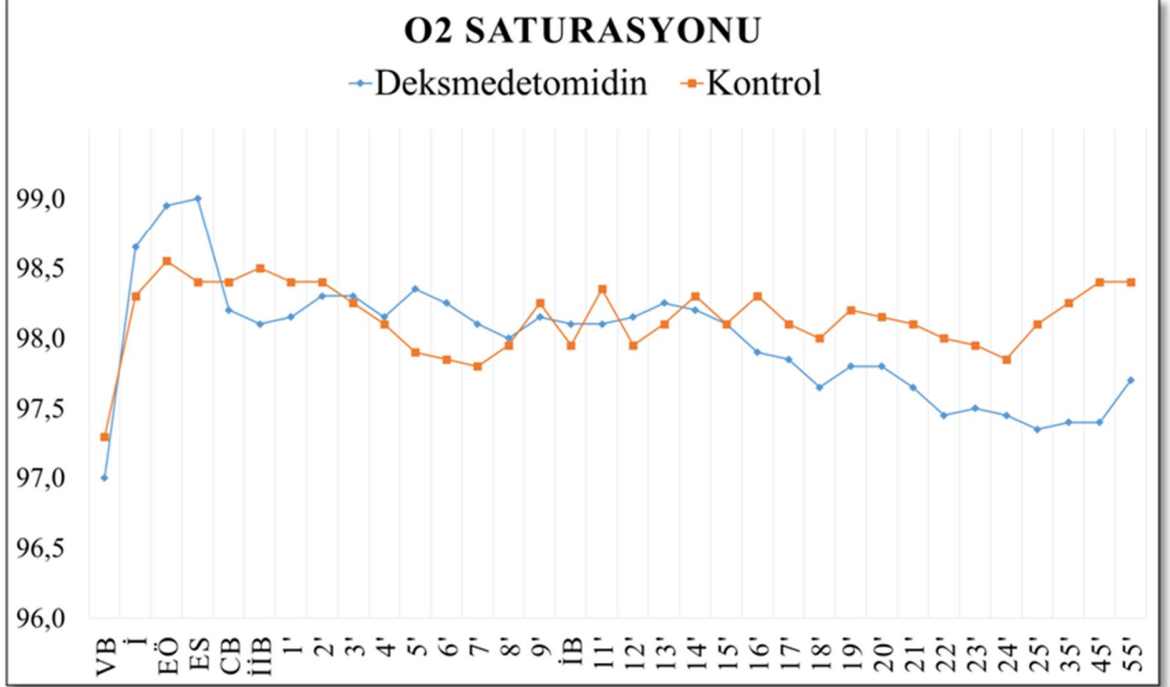
VB: Vaka Başlangıcı; İ: İndüksiyon; EÖ: Entübasyon Öncesi; ES: Entübasyon Sonrası; CB: Cerrahi Başlangıcı; İİB: İlaç İnfüzyonu Başlangıcı

Şekil 7. Çalışma gruplarında ölçülen ortalama arter basıncı değerlerinin seyri

İntraoperatif olarak değerlendirilen oksijen saturasyonunun çalışma gruplarına göre değerleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Yapılan analizlerde sadece 45. dakikada gruplar arasında oksijen saturasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ve kontrol grubundaki ölçümlerin daha yüksek olduğu, bunlar dışında kalan ölçümlerde ise grupların birbirleri ile benzer oldukları izlenmiştir. Oksijen saturasyonundaki değişimler Şekil 8'de sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışma gruplarında ölçülen oksijen saturasyonu değerleri

	Deksmedetomidin	Kontrol	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Vaka başlangıcı	97 (1,9)	97,3 (1,7)	0,742
İndüksiyon	98,7 (1,1)	98,3 (1,9)	0,844
Entübasyon öncesi	99 (0,8)	98,6 (1,2)	0,389
Entübasyon sonrası	99 (1,3)	98,4 (1,4)	0,106
Cerrahi insizyon başlangıcı	98,2 (1,2)	98,4 (1,1)	0,519
İlaç infüzyonu başlangıcı	98,1 (1)	98,5 (1)	0,183
1. dakika	98,2 (0,9)	98,4 (0,8)	0,275
2. dakika	98,3 (0,7)	98,4 (0,8)	0,638
3. dakika	98,3 (0,9)	98,3 (1)	0,796
4. dakika	98,2 (1,1)	98,1 (0,9)	0,596
5. dakika	98,4 (1)	97,9 (0,9)	0,058
6. dakika	98,3 (1,1)	97,9 (1,1)	0,202
7. dakika	98,1 (1,1)	97,8 (1,2)	0,463
8. dakika	98 (1,2)	98 (1,1)	0,886
9. dakika	98,2 (1,2)	98,3 (1,2)	0,863
10. dakika (infüzyon bitimi)	98,1 (1,3)	98 (1,2)	0,543
11. dakika	98,1 (1,3)	98,4 (1,3)	0,732
12. dakika	98,2 (1)	98 (1,1)	0,604
13. dakika	98,3 (0,9)	98,1 (1,3)	0,797
14. dakika	98,2 (1,1)	98,3 (1,1)	0,689
15. dakika	98,1 (1,1)	98,1 (0,9)	0,802
16. dakika	97,9 (1,2)	98,3 (1,1)	0,265
17. dakika	97,9 (1,3)	98,1 (1,3)	0,420
18. dakika	97,7 (1,3)	98 (1)	0,395
19. dakika	97,8 (1,2)	98,2 (1)	0,229
20. dakika	97,8 (1,2)	98,2 (0,9)	0,291
21. dakika	97,7 (1,3)	98,1 (1,1)	0,172
22. dakika	97,5 (1,8)	98 (1,1)	0,356
23. dakika	97,5 (1,7)	98 (1,1)	0,483
24. dakika	97,5 (1,6)	97,9 (1)	0,580
25. dakika	97,4 (1,7)	98,1 (1)	0,119
35. dakika	97,4 (1,7)	98,3 (0,9)	0,068
45. dakika	97,4 (1,4)	98,4 (0,9)	0,009
55. dakika	97,7 (1,5)	98,4 (0,9)	0,054



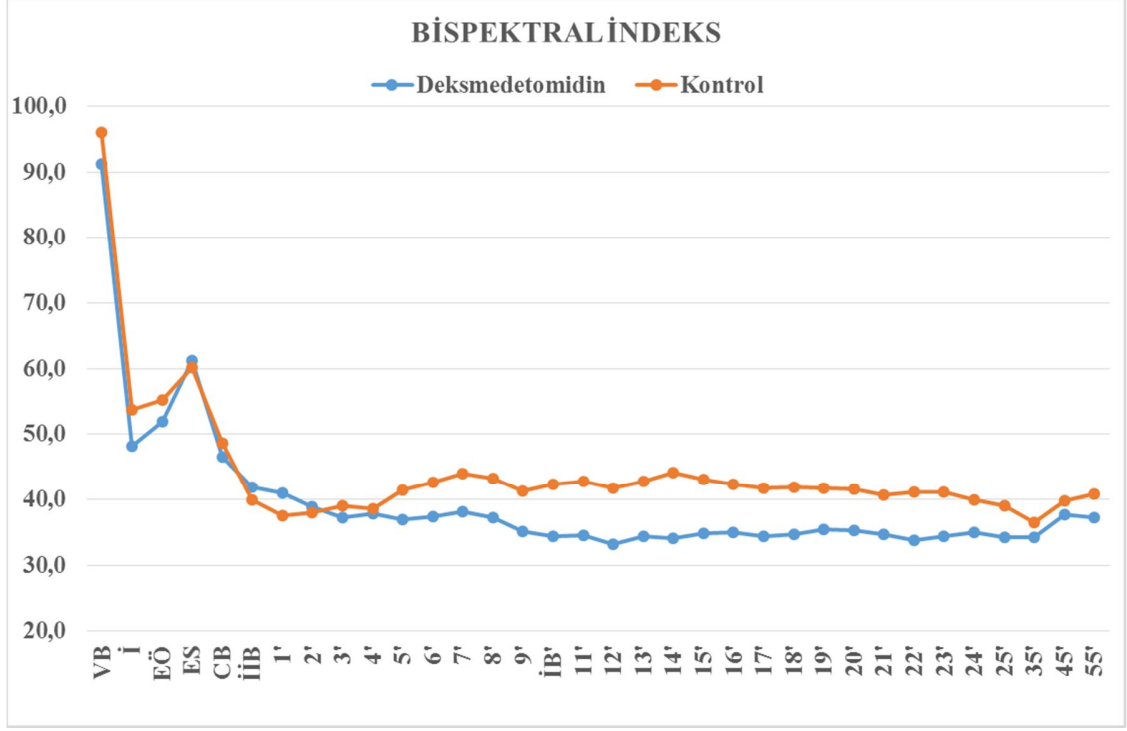
VB: Vaka Başlangıcı; İ: İndüksiyon; EÖ: Entübasyon Öncesi; ES: Entübasyon Sonrası; CB: Cerrahi Başlangıcı; İİB: İlaç İnfüzyonu Başlangıcı

Şekil 8. Çalışma gruplarında ölçülen oksijen saturasyonu değerlerinin seyri

İntraoperatif olarak değerlendirilen bispektral indeksin çalışma gruplarına göre değerleri Tablo 5'de özetlenmiştir. Yapılan analizlerde infüzyon bitiminden sonra gruplar arasında BIS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ve BIS değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek seyrettiği izlenmiştir. BIS değerindeki değişimler Şekil 9'da sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışma gruplarında ölçülen bispektral indeks değerleri

	Deksmedetomidin	Kontrol	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Vaka başlangıcı	91,3 (13,3)	96,1 (2,3)	0,347
İndüksiyon	42,8 (16,7)	53,7 (16,5)	0,068
Entübasyon öncesi	52 (11,4)	55,2 (10,4)	0,314
Entübasyon sonrası	61,3 (11,2)	60,2 (13,3)	0,828
Cerrahi insizyon başlangıcı	46,5 (9,6)	48,6 (9,3)	0,400
İlaç infüzyonu başlangıcı	41,9 (7,3)	40 (5,1)	0,511
1. dakika	41 (8,3)	37,5 (4,8)	0,284
2. dakika	38,8 (9,5)	37,9 (6,1)	0,903
3. dakika	37,2 (9,7)	39 (6,5)	0,336
4. dakika	37,8 (8,5)	38,6 (7,6)	0,578
5. dakika	37 (9,4)	41,4 (9,1)	0,239
6. dakika	37,4 (9,5)	42,7 (8,2)	0,035
7. dakika	38,1 (10,5)	44 (11,2)	0,053
8. dakika	37,2 (6,4)	43,2 (12,8)	0,122
9. dakika	35,1 (5,5)	41,3 (11,8)	0,103
10. dakika (infüzyon bitimi)	34,4 (5,5)	42,3 (12,5)	0,008
11. dakika	34,6 (6)	42,8 (12,1)	0,006
12. dakika	33,1 (7,1)	41,7 (10,4)	0,002
13. dakika	34,4 (6,6)	42,8 (10,6)	0,008
14. dakika	34 (6,3)	44,1 (10,9)	0,003
15. dakika	34,8 (6)	43 (10,3)	0,009
16. dakika	35 (6,1)	42,4 (10,5)	0,007
17. dakika	34,3 (7)	41,8 (10,7)	0,010
18. dakika	34,7 (5,1)	41,8 (10,8)	0,015
19. dakika	35,5 (6,2)	41,7 (10,8)	0,045
20. dakika	35,3 (6,5)	41,6 (10,3)	0,037
21. dakika	34,6 (6,2)	40,7 (10,1)	0,015
22. dakika	33,8 (5,9)	41,1 (8,7)	0,003
23. dakika	34,3 (7,6)	41,2 (8)	0,013
24. dakika	35 (8,4)	40 (6,7)	0,012
25. dakika	34,3 (5,3)	39 (6,7)	0,008
35. dakika	34,3 (4,7)	36,4 (6,4)	0,242
45. dakika	37,7 (5,4)	39,8 (7)	0,284
55. dakika	37,3 (5,9)	40,9 (7,4)	0,083



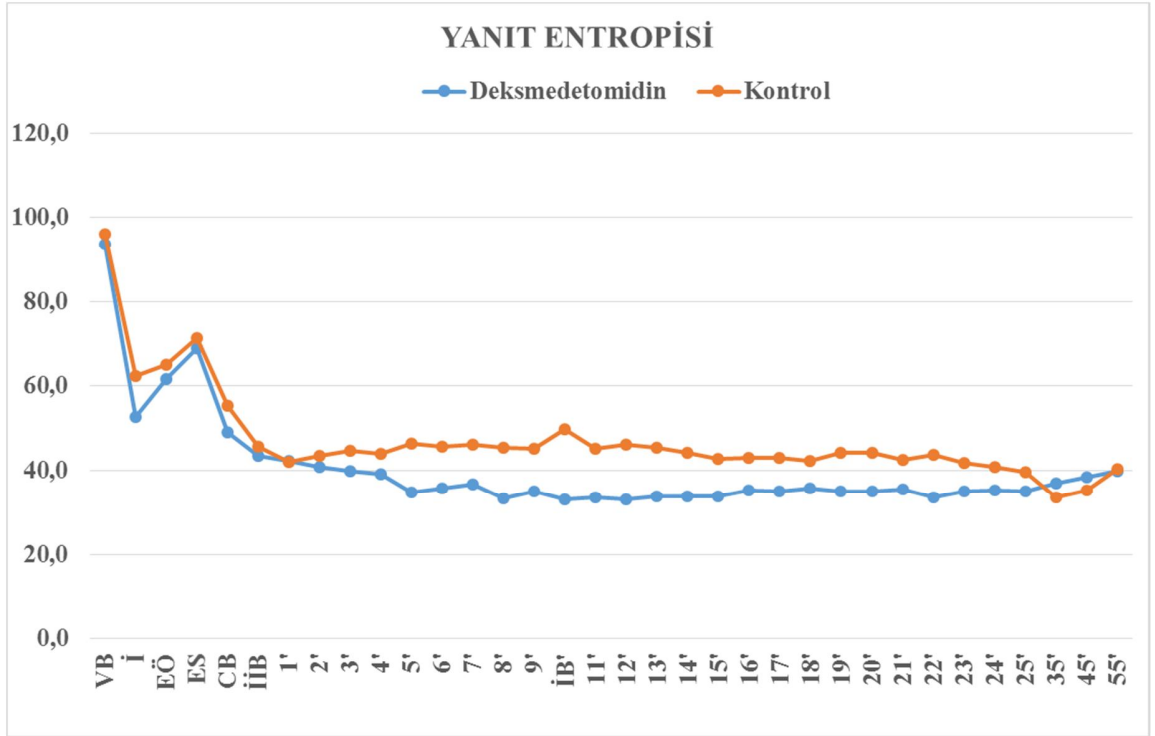
VB: Vaka Başlangıcı; İ: İndüksiyon; EÖ: Entübasyon Öncesi; ES: Entübasyon Sonrası; CB: Cerrahi Başlangıcı; İİB: İlaç İnfüzyonu Başlangıcı

Şekil 9. Çalışma gruplarında ölçülen bispektral indeks değerlerinin seyri

İntraoperatif olarak değerlendirilen yanıt entropisinin çalışma gruplarına göre değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir. Yapılan analizlerde 5. ve 22. dakikalar arasında gruplar arasında yanıt entropisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ve yanıt entropisi değerlerinin deksmedetomidin grubunda daha düşük seyrettiği izlenmiştir. Yanıt entropisindeki değişimler Şekil 10'da sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışma gruplarında ölçülen yanıt entropisi değerleri

	Deksmedetomidin	Kontrol	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Vaka başlangıcı	93,6 (14,6)	96,1 (2,6)	0,691
İndüksiyon	52,7 (29,4)	62,5 (28,1)	0,192
Entübasyon öncesi	61,7 (25,0)	65,0 (24,6)	0,620
Entübasyon sonrası	68,9 (21,1)	71,3 (15,3)	0,957
Cerrahi insizyon başlangıcı	49,1 (16,9)	55,4 (11,3)	0,074
İlaç infüzyonu başlangıcı	43,4 (12)	45,7 (12,3)	0,284
1. dakika	42,4 (13,8)	42,1 (9,3)	0,448
2. dakika	40,8 (15,6)	43,5 (9,8)	0,194
3. dakika	40 (13,1)	44,8 (8,5)	0,096
4. dakika	39,1 (14,2)	44,1 (8,7)	0,140
5. dakika	34,9 (12,6)	46,5 (10,5)	0,007
6. dakika	35,7 (13,8)	45,6 (11,1)	0,010
7. dakika	36,7 (12,4)	46,2 (11,8)	0,010
8. dakika	33,4 (11,1)	45,4 (13,9)	0,007
9. dakika	35 (8,8)	45,1 (13,2)	0,010
10. dakika (infüzyon bitimi)	33,2 (9)	49,8 (16,1)	<0,001
11. dakika	33,7 (7,1)	45,2 (12,9)	<0,001
12. dakika	33 (7,9)	46,1 (10,1)	<0,001
13. dakika	33,7 (9,1)	45,4 (11,3)	0,001
14. dakika	33,8 (7,2)	44,4 (12,6)	0,001
15. dakika	33,8 (8,4)	42,9 (11,7)	0,010
16. dakika	35,3 (8,7)	43,1 (11,1)	0,016
17. dakika	35 (9,3)	43,1 (10,3)	0,009
18. dakika	35,7 (10,4)	42,2 (9,7)	0,026
19. dakika	35 (8,9)	44,2 (11)	0,010
20. dakika	35,1 (10,2)	44,2 (11,1)	0,020
21. dakika	35,4 (9,3)	42,6 (10,9)	0,025
22. dakika	33,6 (8,8)	43,7 (12,4)	0,004
23. dakika	35,2 (10,5)	41,9 (12,7)	0,113
24. dakika	35,4 (8,9)	41 (10,4)	0,116
25. dakika	35,1 (8,5)	39,6 (8,3)	0,060
35. dakika	36,9 (8,9)	33,7 (7,3)	0,228
45. dakika	38,4 (8)	35,2 (7,2)	0,506
55. dakika	39,9 (9,1)	40,5 (9,2)	0,685



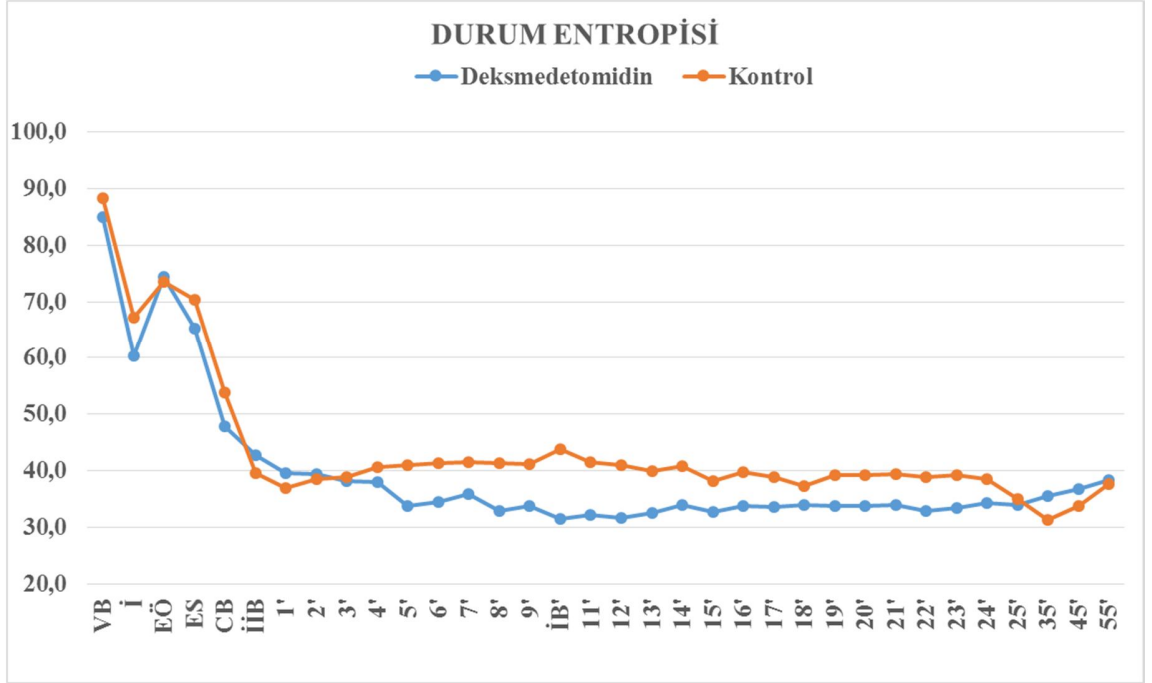
VB: Vaka Başlangıcı; İ: İndüksiyon; EÖ: Entübasyon Öncesi; ES: Entübasyon Sonrası; CB: Cerrahi Başlangıcı; İİB: İlaç İnfüzyonu Başlangıcı

Şekil 10. Çalışma gruplarında ölçülen yanıt entropisi değerlerinin seyri

İntraoperatif olarak değerlendirilen durum entropisinin çalışma gruplarına göre değerleri Tablo 7’de özetlenmiştir. Yapılan analizlerde 7. ve 16. dakikalar arasında gruplar arasında durum entropisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ve durum entropisi değerlerinin deksmedetomidin grubunda daha düşük seyrettiği izlenmiştir. Durum entropisindeki değişimler Şekil 11’de sunulmuştur.

Tablo 7. Çalışma gruplarında ölçülen durum entropisi değerleri

	Deksmedetomidin	Kontrol	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Vaka başlangıcı	84,9 (12,9)	88,4 (3,3)	0,592
İndüksiyon	52,7 (29,4)	62,5 (28,2)	0,369
Entübasyon öncesi	61,7 (25,0)	65,0 (24,6)	0,445
Entübasyon sonrası	65,2 (20,1)	70,4 (14)	0,807
Cerrahi insizyon başlangıcı	47,8 (16,3)	53,8 (11,8)	0,122
İlaç infüzyonu başlangıcı	42,7 (12)	39,7 (10,3)	0,540
1. dakika	39,5 (12,6)	36,9 (7,1)	0,828
2. dakika	39,4 (15,7)	38,5 (7,1)	0,416
3. dakika	38,2 (12,6)	38,8 (9)	0,542
4. dakika	37,9 (13,9)	40,7 (9,6)	0,357
5. dakika	33,8 (12,8)	41 (9,7)	0,088
6. dakika	34,6 (13,5)	41,4 (10,2)	0,060
7. dakika	35,9 (12,8)	41,5 (11,6)	0,045
8. dakika	33 (10,2)	41,3 (11,5)	0,027
9. dakika	33,9 (8,3)	41,2 (12,4)	0,067
10. dakika (infüzyon bitimi)	31,5 (7,9)	43,8 (12,6)	0,001
11. dakika	32,1 (6,9)	41,5 (12,4)	0,001
12. dakika	31,7 (8)	41 (10,4)	0,007
13. dakika	32,6 (8,3)	40 (10,6)	0,020
14. dakika	33,9 (8,1)	40,8 (12,2)	0,029
15. dakika	32,7 (7)	38,2 (11,1)	0,143
16. dakika	33,9 (8,4)	39,8 (9)	0,025
17. dakika	33,6 (8,8)	39 (9,3)	0,081
18. dakika	34 (9,8)	37,2 (8,2)	0,297
19. dakika	33,8 (9,3)	39,2 (10,4)	0,058
20. dakika	33,8 (9,4)	39,2 (10,4)	0,123
21. dakika	33,9 (8,7)	39,4 (10,8)	0,062
22. dakika	32,9 (9,1)	38,9 (11,7)	0,116
23. dakika	33,4 (9,2)	39,2 (12,5)	0,171
24. dakika	34,4 (8,4)	38,5 (10,2)	0,175
25. dakika	34 (7,3)	35 (11,7)	0,440
35. dakika	35,6 (8,2)	31,3 (6,2)	0,071
45. dakika	36,7 (8,6)	33,8 (6,6)	0,284
55. dakika	38,4 (8,8)	37,6 (9,1)	0,871



VB: Vaka Başlangıcı; I: İndüksiyon; EÖ: Entübasyon Öncesi; ES: Entübasyon Sonrası; CB: Cerrahi Başlangıcı; İİB: İlaç İnfüzyonu Başlangıcı

Şekil 11. Çalışma gruplarında ölçülen durum entropisi değerlerinin seyri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada desmetomidin infüzyonunun anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan bispektral indeks ve entropi üzerine olan etkileri incelenmiş ve desmetomidinin anlamlı azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir.

BIS ve spektral entropi kavramlarının ikisi de EEG kayıtlarından köken alan ve anestezi derinliğini değerlendiren yöntemlerdir. Her iki yöntem de anestetik ajanların frontal serebral korteksteki etkilerini ölçerler (19).

BIS'in sedasyon derinliğinin monitörizasyonu için kullanılacak güvenilir bir yöntem olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Ancak bu propofol anestezisi için geçerli iken, nitroz oksit ve ketamin anestezisi için geçerli olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca bilinçsizlik durumunu belirleyen BIS değerlerinin propofole diğer anestetik ajanları ilave edildiğinde değiştiği de bildirilmektedir (30). Propofole ilave olarak opioidlerin uygulandığı durumlarda bilinçsizliğin tespiti için gereken BIS değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (86, 87). Ancak BIS üzerine desmetomidinin etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamızın amacı da desfluran anestezisi altında desmetomidinin BIS ve entropi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

Anestetiklerle indüklenen bilinç kaybı genellikle sözel bir komuta yanıt alınması ile değerlendirilir. Ancak bilinç durumundan bilinçsiz hale geçişte işleyen hafıza, motivasyon,

hatta hareket edebilme gibi birçok farklı nöronal fonksiyon yer almaktadır (74, 75). Ayrıca, bilinçsizlik durumu, bu durumu değerlendiren disipline göre de farklılıklar gösterebilen bir fenomendir (76). Bu konuda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin sedasyon sağlayıcı özelliklerinin EEG paternleri üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan biri Nelson ve ark. (77) tarafından gerçekleştirilen bir hayvan çalışmasıdır ve bu çalışmada deksmedetomidinin fizyolojik uyku sağladığı ve diğer sedatif ajanların aksine EEG paternlerini bozmadığı bildirilmiştir. Hupponen ve ark. (78) tarafından yapılan bir diğer çalışmada 11 gönüllüde deksmedetomidin ile hafif ve derin sedasyon esnasında, 10 gönüllüde ise fizyolojik uyku esnasında EEG diken dalga aktiviteleri kaydedilerek karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre deksmedetomidin sedasyonunun fizyolojik uykudakine benzer paternlere neden olduğu görülmüştür. Mason ve ark. (79) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise deksmedetomidin sedasyonunun evre II uykudakine benzer şekilde, teta, alfa ve beta aktivitelerinde hafif artışlara neden olacak bir EEG paternine neden olduğu bildirilmiştir.

BIS ve spektral entropi anestezi ilaçlarının cerrahi işlemler sırasında serebral korteks üzerine olan nörofizyolojik etkilerini ölçmek üzere geliştirilmişlerdir ve anesteziyelere cerrahi esnasında ilaç uygulamalarını optimize etmek için yardımcı olurlar. Bu araçlar ağırlı uyarıcı zeminde hipnoz derinliğinin ölçülmesi için dizayn edilmişlerdir ve derin, kararlı durum anestezi sırasında işlev gösterdikleri kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda propofol (80) ve sevofluran (81, 82) anestezi altında performanslarının olumlu olduğu bildirilmiş olsa da Kaskinoro ve ark. (83) ile Alkire ve ark (75) tarafından yapılan çalışmalarda uyanıklık durumundan bilinçsizlik durumuna geçişin belirlenmesinde yetersiz de kalabilmektedirler. İbrahim ve ark. (84) ile Kasuya ve ark. (85) propofol ve deksmedetomidin anestezi için BIS ve gözlemsel sedasyon skalası arasında iyi bir korelasyon olduğunu bildirmişler ancak, midazolam/remifentanil ve dexmedetomidin/remifentanil kombinasyonları ile yapılan diğer çalışmalarda geniş kişiler arası varyasyonlar izlenmiştir (86). Literatürdeki kanıtlar değerlendirildiğinde BIS ve gözlemsel sedasyon skalası arasındaki korelasyonun sevofluran için propofol ile olduğundan daha zayıf olduğu dikkati çekmektedir (84). Maksimow ve ark. (87) tarafından

yapılan diğerk bir çalışmada ise sepktral entropinin deksmedetomidin ile indüklenen uyku durumunun uyanıklık halinden ayrılması için daha tutarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Biz de bispektral indeksin yanında entropi ölçümünü de kullanmayı uygun bulduk.

BIS değerleri kullanılan spesifik sedatif ajana göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin, ketamin derin klinik hipnoz seviyelerine karşın BIS'i paradoksal olarak yükseltmektedir (53, 88). Bir α_2 reseptör agonisti olan ve deksmedetomidin ile benzer farmakolojik özellikler taşıyan klonidin ise BIS'i düşürmekte (89), ayrıca δ EEG aktivitesini artırmakta ve parieto-okspital bölgedeki α aktivitesini düşürmektedir (90). Bu noktada deksmedetomidinin sedasyon özelliklerinin, aralarında propofolün de bulunduğu diğerk sedatiflerden belirgin olarak farklılaştığını söylemek gereklidir. Locus ceruleustaki noradrenarjik nöronların hiperpolarizasyonu deksmedetomidinin sedatif aktivitesi için önemli bir faktördür (91, 92).

Haneggi ve ark. (86) tarafından yapılan bir çalışmada dexmedetomidin/remifentanil anestezisi altında ölçülen BIS değerlerinin oldukça düşük seviyelerde seyrettiği tespit edilmiştir. Bu bulgu aynı zamanda Maksimow ve ark.(87) tarafından yapılan bir çalışmada da bildirilmiştir. İşlenmiş EEG parametrelerinde farklı ilaçlar ile elde edilen bu varyasyonlar ilaçların etki bölgelerindeki farklılıklar ile kısmen açıklanabilir. Deksmmedetomidin locus ceruleustaki α_2 reseptörlerine bağlanıp doğal uyku yolaklarını uyarırken, midazolam ve propofol GABA-A reseptörlerinde gama aminobütirik asit aracılı inhibitör aksiyonları uyarmaktadırlar (77). Farklı ilaçların aynı anestezik noktada farklı EEG patemlerini indükleyebildikleri bilinmektedir (93), dolayısıyla da ilaçların neden oldukları EEG patemlerindeki farklılıklar sadece basit bir ilaç etkisi olarak da görülebilir (94).

Deksmmedetomidinin EEG üzerine olan etkileri hakkında bugüne kadar farklı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Deksmmedetomidin, locus coureleusdaki alfa-2 adreno reseptörler üzerinden etki gösterir. Huupponen ve ark. (78) Mason ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmalarda ise deksmedetomidinin erişkinlerde ve çocuklarda EEG patemleri üzerine etkisinin olmadığı bildirilirken, bu konuda yapılan diğerk çalışmalarda da

deksmedetomidinin doğal uykudakine benzer EEG paternleri oluşturduğu bildirilmiştir (78, 79, 87). Bu çalışmalar arasında ülkemizde gerçekleştirilen ve Aksu ve ark. (95) tarafından yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin EEG paternleri üzerine olan etkileri fizyolojik uykudaki EEG paternleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların EEG kayıtları hem fizyolojik uykuda, hem de deksmedetomidin ya da midazolam anestezisi altında iken alınmıştır. Fizyolojik uyku ile karşılaştırıldığında EEG bazal ritminin kantitatif değerlerindeki değişimler midazolam sonrasındaki değerlere göre deksmedetomidin sonrasında daha düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızdaki BIS ve entropi de yine EEG paternleri temelinde ölçüm yapmaktadır ve çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar ile korele seyretilmektedir. Ayrıca bu çalışmada deksmedetomidin midazolam ile karşılaştırılırken biz deksmedetomidini herhangi bir ajanla karşılaştırmadık. Bu açıdan sonuçlarımız sadece deksmedetomidin etkisini BIS ve entropi üzerinde göstermek açısından daha anlamlıdır.

Kasuya ve ark. (85) yaptıkları bir çalışmada gönüllülere tek başına deksmedetomidin uygulandığında BIS ile bilinç kaybının doğru şekilde tespit edilebildiği, ancak bu tespitin yapılabildiği BIS değerlerinin propofol infüzyonundaki değerlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Deksmetomidin grubunda ölçülen BIS değerlerinin propofol grubuna göre daha düşük olması, bizim çalışmamızda deksmedetomidin uygulanan hastalarda tespit ettiğimiz BIS değerlerindeki düşüklük ile uyumludur. Ancak Kasuya ve ark. (85) çalışmasında deksmedetomidin tek başına gönüllülerde uygulanmıştır.

BIS ve entropinin propofol ve volatil anestetikler gibi geleneksel anestezi ajanlarının kullanıldığı klinik çalışmalarda uyanıklık ve cerrahi anestezi arasındaki farkı ayırt edebildikleri gösterilmiştir (51, 96). Bazı çalışmalarda BIS ile gözlemsel sedasyon skalaları arasında, propofol (84, 85) ve Deksmetomidin (85) kullanılan durumlarda iyi korelasyon sağlandığı bildirilmiş, ancak diğer bazı çalışmalarda da bununla uyumsuz sonuçlardan söz edilmiştir (86).

Hirota ve ark. (88) ile Vereecke ve ark. (37) tarafından yapılan çalışmalarda propofol anestezisi altında ketamin uygulanmasının hipnotik derinliği artırırken BIS değerlerini belirgin olarak yükselttiği bildirilmiştir. Bu durumlarda BIS ile hipnotik derinlik arasındaki

ilişki, değişime uğrayabileceği için hipnotik ajanların BIS'e dayalı olarak uygulanışlarında da yanlışlıklar ortaya çıkabilecektir. Benzer şekilde spektral entropi de anestezi ilaçlarının hipnotik etkilerinin elektroensefalografik bir ölçütü olduğu için, bunun da etkilenmesi mümkün olabilecektir. Hans ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada da sevofluran anestezisi altında cerrahi sırasında uygulanan 0,5 mg/kg bolus ketaminin EEG'de BIS ve spektral entropiyi belirgin olarak yükseltirken YE ve DE arasındaki gradienti etkilemediği tespit edilmiştir. Çalışmamızda deksmedetomidinden bispektral indeks YE ve DE değerlerini etkilemiştir.

Patel ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada deksmedetomidin verilen hastalarda anestezi derinliğini ölçmede entropi kullanılmıştır. Entropi değerleri 40 ile 60 arasında tutularak sevofluran ihtiyacı belirlenmiştir. Genel anestezi esnasında dexmedetomidin'in sürekli infüzyonu ile sevofluran ihtiyacı azalmıştır. Benzer şekilde Ghodki ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmada laparoskopik cerrahi geçiren hastalara entropi monitorizasyonu altında dexmedetomidine infüzyon şeklinde uygulanmış; hastaların yeterli anestezi derinliği korunurken bir anestezi adjuvan olarak dexmedetomidin'in anestezi ve opioid ihtiyacını azalttığı, sempatoadrenal yanıtı zayıflattığı ve stabil hemodinami sağladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda dexmedetomidin 10 dk'lık infüzyon şeklinde verildi. Ancak buradakine benzer biçimde entropi değerlerinde dexmedetomidin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük çıktığı görüldü.

Çalışmamızda intraoperatif olarak değerlendirilen kalp hızı değerlerinin genel olarak deksmedetomidin uygulanan grupta daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum deksmedetomidin'in sempatolitik özellikleri ile ilişkili olabilir. Deksmetomidinin oldukça selektif bir α_2 agonisti olması belirgin sempatolitik etkilere ve hemodinamik olarak stabilize edici bir etkiye sahip olmasına neden olur (99). Deksmetomidin bu özellikleri sayesinde kalp hızı doza bağımlı bir azalmaya neden olmaktadır (100). Bu konuda Berkenbosch ve ark. (101) tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada invazif olmayan girişimler için kullanılan deksmedetomidin sedasyonunun kalp hızı ve kan basıncını bazal seviyeler ile karşılaştırıldığında düşürdüğü, ancak bu değişimlerin %5'i geçmediği bildirilmiştir. Aksu ve ark. (95) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise

deksmedetomidin uygulanan hastalarda hemodinamik stabilitenin korunduğu ve kalp hızı ile kan basınçlarının normal sınırlarda seyrettiği bildirilmiş, hastalarda bu değerleri düzeltmek için herhangi bir müdahaleye gerek kalmadığı belirtilmiştir.

Potts ve ark. (102) tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada deksmedetomidinin ortalama arter basıncı üzerine bifazik bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca bu bifazik etkinin inotropik ya da hipotansif ajanların kullanımından bağımsız olarak gerçekteği belirtilmiştir. Bu konuda Canpolat ve ark. (103) tarafından gerçekteğirilmiş olan bir çalışmada da benzer şekilde deksmedetomidinin bolus dozunun kan basıncı üzerine bifazik etkilerinin görüldüğu bildirilmiştir. Bu çalışmada deksmedetomidin uygulanan grupta kanda ilaç dozunun hızlı yükselişi ile birlikte ortalama arter basınçlarında hızlı ve geçici bir yükselme izlenmiş, bunun deksmedetomidinin geçici vazokonstriktif etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Deksmetomidin uygulandığı ile beraber bizim çalışmamızda da ilk 3 dakikada deksmedetomidin uygulanan grupta anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir.

Literatürde yer alan çalışmalarda vagal etkilerdeki artışın α_2 -adrenoreseptör stimülasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (104). Özellikle laparoskopik işlemlerde distansiyona uğrayan periton nedeniyle artan vagal stimulusun deksmedetomidin uygulanması ile birlikte geçici sinüs arrestine neden olabileceği, ancak bu durumun vagolitik ajanların kullanımı ile birlikte kolayca önlenilebileceği ve düzeltilebileceği bildirilmektedir (105). Bizim çalışmamızda bu yönde herhangi bir etki izlenmemiş olsa da, deksmedetomidin grubunda yer alan hastaların kalp hızlarında izlenen düşüklüğün bundan kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda desfluran anestezisi altında BIS ve entropi değerlerinde, deksmedetomidin eklenmesi ile azalma tespit edilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın bulguları genel olarak değerlendirildiğinde deksmedetomidinin EEG kaynaklı BIS ve entropi üzerine azaltıcı yönde etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Oldukça spesifik, potent ve selektif bir α_2 -adrenoreseptör agonisti olan Deksmetomidin'in uygulandığı hastalarda beklenildiği üzere sempatik tonusun azalmasına bağlı olarak kalp hızının daha düşük seyrettiği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1991;46(6):435-7.
2. Shukry M, Miller JA. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures. *Therapeutics and clinical risk management*. 2010;6:111-21.
3. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1349-59.
4. Yuen VMY. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatric Anesthesia*. 2010;20(3):256-64.
5. Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2012;25(3):141-9.
6. RD. M. Miller's Anesthesia Seventh Edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
7. Burkle CM, Zepeda FA, Bacon DR, Rose SH. A historical perspective on use of the laryngoscope as a tool in anesthesiology. *Anesthesiology*. 2004;100(4):1003-6.
8. Eichhorn JH. Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology*. 1989;70(4):572-7.
9. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative A. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847-64.
10. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*. 2007;106(1):26-32.

11. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1999;90(4):1053-61.
12. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*. 2000;355(9205):707-11.
13. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 1970;42(6):535-42.
14. Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, Garcia J, Arocas F, et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(2):178-85.
15. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesthesia and analgesia*. 2004;99(3):833-9, table of contents.
16. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesthesia and analgesia*. 2009;108(2):527-35.
17. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology*. 2007;106(2):269-74.
18. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(1):4-10.
19. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British journal of anaesthesia*. 2006;97(1):85-94.
20. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology*. 2000;93(3):876-82.

21. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Buchinger H, Wilhelm W. A-line, bispectral index, and estimated effect-site concentrations: a prediction of clinical end-points of anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(4):1141-6.
22. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110(3):816-22.
23. Halliburton JR, McCarthy EJ. Perioperative monitoring with the electroencephalogram and the bispectral index monitor. *AANA journal*. 2000;68(4):333-40.
24. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *Journal of clinical monitoring*. 1994;10(6):392-404.
25. Morley A, Strandvik G. Depth of anaesthesia and neurophysiological monitoring. In: Davey AJ, Diba A, Ward CS, editors. *Ward's anaesthetic equipment. Sixth edition / ed*. Edinburgh: Elsevier; 2011. p. xiv, 574 pages.
26. Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2006;20(6):445-72.
27. Roy E, George M. Depth of Anesthesia Monitors: Principles and Applications. In: Sandberg W, Urman RD, Ehrenfeld JM, Massachusetts General Hospital., editors. *The MGH textbook of anesthetic equipment*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. p. ix, 396 p.
28. Lee U, Mashour GA, Kim S, Noh GJ, Choi BM. Propofol induction reduces the capacity for neural information integration: implications for the mechanism of consciousness and general anesthesia. *Consciousness and cognition*. 2009;18(1):56-64.
29. Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(1):147-59.

30. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):836-47.
31. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*. 1997;87(4):808-15.
32. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1757-63.
33. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(1):20-6.
34. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England journal of medicine*. 2008;358(11):1097-108.
35. O'Connor MF, Daves SM, Tung A, Cook RI, Thisted R, Apfelbaum J. BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology*. 2001;94(3):520-2.
36. 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. *British journal of anaesthesia*. 1999;82(6):827-30.
37. Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia*. 2003;58(10):957-61.
38. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in

- patients emerging from xenon anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(3):359-63.
39. Laitio RM, Kaskinoro K, Sarkela MO, Kaisti KK, Salmi E, Maksimow A, et al. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 2008;108(1):63-70.
 40. Merat S, Levecque JP, Le Gulluche Y, Diraison Y, Brinquin L, Hoffmann JJ. [BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia]. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2001;48(11):1066-9.
 41. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesthesia and analgesia*. 2003;96(5):1380-5, table of contents.
 42. Wu CC, Lin CS, Mok MS. Bispectral index monitoring during hypoglycemic coma. *Journal of clinical anesthesia*. 2002;14(4):305-6.
 43. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiology clinics*. 2006;24(4):793-822.
 44. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. When is a bispectral index of 60 too low?: Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative-opioid ratio. *Anesthesiology*. 2007;106(3):472-83.
 45. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(2):154-61.
 46. Bein B. Entropy. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(1):101-9.
 47. Jantti V, Alahuhta S. Spectral entropy--what has it to do with anaesthesia, and the EEG? *British journal of anaesthesia*. 2004;93(1):150-1; author reply 1-2.

48. Inouye T, Shinosaki K, Sakamoto H, Toi S, Ukai S, Iyama A, et al. Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1991;79(3):204-10.
49. Bruhn J, Lehmann LE, Ropcke H, Bouillon TW, Hoeft A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology*. 2001;95(1):30-5.
50. Valjus M, Ahonen J, Jokela R, Korttila K. Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanil in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(1):32-9.
51. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(2):145-53.
52. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1283-90.
53. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(3):336-40.
54. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Effects of nitrous oxide on spectral entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane. *Acta anaesthesiologica Belgica*. 2005;56(1):37-43.
55. G.E.Morgan MSM, M.J.Murray. Klinik Anesteziyoloji. G.E.Morgan, editor. ankara: güneş tıp kitapevi; 2008. 248 p.

56. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Anesthesiology clinics*. 2011;29(4):587-605.
57. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current opinion in anaesthesiology*. 2005;18(4):412-8.
58. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54(2):146-65.
59. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2001;14(1):13.
60. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care*. 2001;7(4):221-6.
61. Hunter J, Fontana D, Hedley L, Jasper J, Lewis R, Link R, et al. Assessment of the role of α_2 -adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *British journal of pharmacology*. 1997;122(7):1339-44.
62. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. 2008.
63. Díaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: Preliminary study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2007;8(5):419-24.
64. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. *Southern medical journal*. 2003;96(9):871-5.
65. Heard C, Joshi P, Johnson K. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases. *Pediatric Anesthesia*. 2007;17(9):888-92.
66. Mason KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, Dumont RS, Pirich MA, Stark CD, et al. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(1):57-62.

67. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(05):386-91.
68. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;85(5):1136-42.
69. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P. Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension during tympanoplasty. *European journal of anaesthesiology*. 2008;25(05):369-74.
70. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *American journal of health-system pharmacy*. 2007;64(1):37-44.
71. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2008;21(4):457-61.
72. Al-Metwalli R, Mowafi H, Ismail S, Siddiqui A, Al-Ghamdi A, Shafi M, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(3):395-9.
73. Mantz J. *Dexmedetomidine. Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998). 1999;35(3):151-7.
74. Kulli J, Koch C. Does anesthesia cause loss of consciousness? *Trends in neurosciences*. 1991;14(1):6-10.
75. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008;322(5903):876-80.
76. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1124:239-61.

77. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003;98(2):428-36.
78. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Sarkela M, Saastamoinen A, Snapir A, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):289-94.
79. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatric anaesthesia*. 2009;19(12):1175-83.
80. Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2006;97(3):340-6.
81. Revuelta M, Paniagua P, Campos JM, Fernandez JA, Martinez A, Jospin M, et al. Validation of the index of consciousness during sevoflurane and remifentanyl anaesthesia: a comparison with the bispectral index and the cerebral state index. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(5):653-8.
82. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1275-82.
83. Kaskinoro K, Maksimow A, Langsjo J, Aantaa R, Jaaskelainen S, Kaisti K, et al. Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *British journal of anaesthesia*. 2011;107(4):573-80.
84. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1151-9.
85. Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, Mascha EJ, Sessler DI, Turan A. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(6):1811-5.

86. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Hauser K, Caviezel C, Takala J, Korhonen I, et al. Intra- and inter-individual variation of BIS-index and Entropy during controlled sedation with midazolam/remifentanyl and dexmedetomidine/remifentanyl in healthy volunteers: an interventional study. *Critical care*. 2009;13(1):R20.
87. Maksimow A, Snapir A, Sarkela M, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J, et al. Assessing the depth of dexmedetomidine-induced sedation with electroencephalogram (EEG)-based spectral entropy. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(1):22-30.
88. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16(11):779-83.
89. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, Rentsch KM, Rohling RG, Pasch T, et al. Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *British journal of anaesthesia*. 2001;86(5):627-32.
90. Bischoff P, Scharein E, Schmidt GN, von Knobelsdorff G, Bromm B, Esch JS. Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis. *Anesthesiology*. 2000;92(6):1545-52.
91. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):948-52.
92. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1527-34.
93. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997;61(1):45-58.

94. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(1):81-99.
95. Aksu R, Kumandas S, Akin A, Bicer C, Gumus H, Guler G, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Paediatric anaesthesia*. 2011;21(4):373-8.
96. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1995;80(4):780-5.
97. Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, Madhu S. The effect of dexmedetomidine continuous infusion as an adjuvant to general anesthesia on sevoflurane requirements: A study based on entropy analysis. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2013;29(3):318-22.
98. Ghodki PS, Thombre SK, Sardesai SP, Harnagle KD. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in laparoscopic surgery: An observational study using entropy monitoring. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2012;28(3):334-8.
99. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2003;114(9):742-52.
100. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2000;90(4):834-9.
101. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2005;6(4):435-9; quiz 40.

102. Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, Vu TC, Warman GR. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatric anaesthesia*. 2010;20(5):425-33.
103. Canpolat DG, Esmaoglu A, Tosun Z, Akn A, Boyaci A, Coruh A. Ketamine-propofol vs ketamine-dexmedetomidine combinations in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2012;33(6):718-22.
104. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, et al. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(18):9950-5.
105. Ingersoll-Weng E, Manecke GR, Jr., Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2004;100(3):738-9.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet UÇARKUŞ'a ait "Deksmedetomidin İnfüzyonunun Bispektral İndeks ve Entropi Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 14/05/2015

İmza

Başkan : Ayhan Akın

Üye : Gülen Güler

Üye : Dilek Günay Canpolat

Ayhan Akın
Gülen Güler
Dilek Günay Canpolat