

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**Prof.Dr.Şeref OTELCİOĞLU**  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**EKSPERİMENTAL GLOBAL SEREBRAL İSKEMİ  
MODELİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN KAFA İÇİ BASINÇ  
VE LİPİD PEROKSİDASYONUNA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr.Handan KOZAN BARDAKÇI

**TEZ DANIŞMANI**

Doç.Dr. Alper YOSUNKAYA

KONYA-2006

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>6</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1. SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL PERFÜZYON BASINCI</b> ...	<b>8</b>
<b>2.2. SEREBRAL İSKEMİ</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2.1. Fیزیopatoloji</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2.2. Serabral İskemi ve Reperfüzyonda Gelişen Olayların Biyokimyasal Mekanizması</b> .....	<b>12</b>
2.2.2.1. Asidoz.....	<b>12</b>
2.2.2.2. Makromolekül sentezinin durması.....	<b>13</b>
2.2.2.3. İyon dengesinin bozulması.....	<b>13</b>
2.2.2.3.1. Hücre dışından Ca <sup>++</sup> girişi .....	<b>14</b>
2.2.2.3.2. Hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımı.....	<b>14</b>
2.2.2.3.3. Kalsiyumun hücre içi tamponlanmasında bozukluk.....	<b>14</b>
2.2.2.3.4. İskemide hücre içi serbest Ca <sup>++</sup> artışıyla meydana gelen olaylar .....	<b>15</b>
2.2.2.4. ATP Yıkım Ürünlerinin Birikimi.....	<b>15</b>
<b>2.3. REPERFÜZYON HASARI</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3.1. Reperfüzyonda Serbest Radikal Üreten Kaynaklar</b> .....	<b>16</b>
2.3.1.1. Mitokondrial elektron transport zincirinden (METZ) oksijen kaçaklarının artması.....	<b>16</b>
2.3.1.2. Vasküler endotel kaynaklı ksantin oksidaz (XO) reaksiyonu.....	<b>16</b>
2.3.1.3. Lökosit aktivasyonu .....	<b>17</b>
2.3.1.4. Membran fosfolipidlerinden kaynaklanan araşidonik asid kaskadı .....	<b>17</b>
2.3.1.5. Nitrik oksid sentaz (NOS) aracılı serbest radikal oluşumu .....	<b>17</b>
<b>2.4. KAN BEYİN BARIYERİ VE İSKEMİ</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5. SEREBRAL İSKEMİ TEDAVİ PRENSİPLERİ</b> .....	<b>19</b>
2.5.1. Cerrahi Tedavi .....	<b>19</b>
2.5.2. Medikal Tedavi .....	<b>20</b>
<b>2.6. DEKSMEDETOMİDİN</b> .....	<b>22</b>
2.6.1. Farmakolojik Özellikler.....	<b>22</b>
2.6.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi .....	<b>24</b>
2.6.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	<b>25</b>
2.6.4. Kardiyovasküler Cerrahide Kullanımı .....	<b>25</b>
2.6.5. Sedatif, Anesteziye Yardımcı ve Analjezik Etkileri .....	<b>25</b>

2.6.6. Serebral fizyoloji üzerine etkileri ve nöroanestezi kullanımı .....	26
<b>2.7. İNTRAKRANİAL BASINÇ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ .....</b>	<b>27</b>
2.7.1. İKB ölçüm yöntemleri .....	28
2.7.1.1 Ekstrakraniyal.....	28
2.7.1.2. Ekstradural.....	28
2.7.1.3 İntradural.....	29
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>30</b>
3.1. Biyokimyasal Protokoller.....	32
3.2. İstatistiksel Verilerin Değerlendirilmesi.....	33
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
4.1. Hemodinamik Bulgular .....	36
4.2. İntrakranial Basınç (İKB) Bulguları.....	42
4.3. MDA Verileri.....	43
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>57</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>

## **KISALTMALAR**

<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>Cl<sup>-</sup></b>	: Klor
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>COMT</b>	: Katekol-O-metil transferaz
<b>CSF</b>	: Serebrosipinal sıvı
<b>H<sup>+</sup></b>	: Hidrojen İyonu
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik asit
<b>IKB</b>	: İntrakranial basınç
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum İyon
<b>KBB</b>	: Kan beyin bariyeri
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MAO</b>	: Monoamin oksidaz
<b>METZ</b>	: Mitokondrial elektron transport zinciri
<b>mg</b>	:Miligram
<b>ml</b>	:Mililitre
<b>NMDA</b>	: N.Metil D.Aspartat
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum iyonu
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentetaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>nmol</b>	: Nanomol
<b>OH</b>	: Hidroksil iyonu
<b>ONOO</b>	: Peroksinitrit
<b>PMN</b>	: Polimorfonükleer
<b>R'RNCI</b>	: Kloramin
<b>SKA</b>	: Serebral kan akımı
<b>SPB</b>	: Serebral perfüzyon basıncı
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikali
<b>SVB</b>	: Serebral venöz basınç
<b>SVR</b>	: Serebral vasküler rezistans
<b>TBA</b>	:Tiyobarbütirik asit

**TKA** : Trikloroasetik asit  
**TRH** : Tropicin releasing hormon  
**XO** : Ksantin oksidaz  
**µg** : Mikrogram

## 1. GİRİŞ

Serebral iskemi, beyinin tüm (global iskemi) veya belirli bölümlerinde (fokal iskemi) kan akımının belirgin azalmasıdır. Serebral iskemi erişkinlerde kardiovasküler hastalıklar ve kanserden sonra 3. ölüm nedeni olup, en fazla sakat bırakan hastalıkların da başında gelmektedir. Batılı ülkelerdeki epidemiyolojik veriler, her yıl toplumun % 0.2'sinin (2000/milyon) stroke geçirdiğini göstermektedir. Bu hastaların ise üçte biri ölmekte, üçte biri özürle kalmakta diğer kısmı da kısmen iyileşmektedir. Yani serebral iskemi özellikle günümüzde yaşam süresinin giderek uzaması ile birlikte önemli bir mediko-sosyal problem haline gelmiştir.

Serebral iskemi esnasında beyin hücrelerinde meydana gelen ölüm sitotoksinlerin aşırı salınımına bağlıdır. Primer iskemik odakla birlikte bu odağın dışındaki beyin alanlarına da yayılan sitokinler yaygın hücre ölümüne neden olurlar. İskemik penumbra olarak ta isimlendirilen sekonder hücre ölümüne uğrayan bu alanlar, santral sinir sisteminde iskeminin neden olduğu total hasarın önemli bir kısmını oluşturur. Bu nedenle yıllardır bu sekonder hasarı azaltmak için oldukça fazla gayret gösterilmektedir ki bu çabalara biz "serebral koruma veya neuroprotection" adını veriyoruz. Beyin hasarının patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimiz artıkça da yeni tedavi stratejileri ve yöntemler geliştirilmektedir.

Günümüzde iskemik stroke'da serebral koruma konsepti; iskemiye bağlı görülen patolojik moleküler olaylara ve kalsiyumun hücre içerisine girmesine neden olan kaskadların baskılanmasını içerir. Bu amaçla da günümüzde serebral korumada; serbest oksijen radikali temizleyicileri, antioksidant ajanlar, apoptozis inhibitörleri, antiinflamatuvar ajanlar, nörotrofik faktörler, metal iyon şelatörleri, iyon kanalları modülatörleri, gen tedavisi ve adreno reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerle yapılan çalışmaların çoğu deneysel çalışmalar olup halen klinik pratikte kullanımları tartışmalıdır.

Yüksek oranda potent ve selektif  $\alpha_2$ -adreno reseptör agonisti olan deksmedetomidin; yeni bir lipofilik  $\alpha$ -metilol derivesi olup sedatif, analjezik ve sempatolitik özelliklere sahiptir. Günümüz klinik pratiğinde cerrahi esnasında volatil ve intravenöz anesteziye gereksinimi azaltmada ve yoğun bakımlarda sedasyon ve küçük müdahalelerde anestezi olarak kullanılmaktadır. Deksmetomidin aynı zamanda değişik serebral iskemi modellerinde de yaygın bir şekilde kullanılmış olup bir çok modelde iskemik hasarı azalttığı gösterilmiştir. Fakat deksmedetomidinin serebral koruma mekanizması hala belirsizliğini devam ettirmektedir. Bazı araştırmacılar deksmedetomidinin serebral iskemiyeye bağlı gelişen enerji yetersizliği esnasında noradrenalin ve glutamatın aşırı salınımını baskılayarak iskemik hasarı azalttığını bildirilirken, bazıları deksmedetomidinin periferik katekolamin konsantrasyonunu

baskılarken serebral ekstraselüler katekolamin veya glutamat konsantrasyonunun artışı baskılamadığı ve sonuçta serebral katekolamin ve glutamat modülasyonunun deksmedetomidinin serebral koruyucu etkisiyle ilişkili olmadığını savunmuşlardır. Ratlarda intrasisternal olarak uygulanan deksmedetomidinin, intrakranial hipertansiyonu takiben gelişen kardiyak disfonksiyonu önlemede etkinliğini araştıran bir çalışmada ise deksmedetomidinin myokardiyal MDA düzeyinde artışı baskıladığı gösterilmiştir.

Bunun üzerine biz deksmedetomidinin serebral dokudaki lipid peroksidasyonunu azaltarak nöroprotektif etki oluşturduğu veya en azından diğer mekanizmalara ek olarak nöroprotektif etkiye katkıda bulunduğu hipotezini ortaya attık. Yaptığımız literatür incelemesinde ise deksmedetomidinin, serebral dokudaki lipid peroksidasyonu üzerine etkisi ile ilgili bir bilgiye rastlayamadık.

Deksmedetomidinin serebral damarlarda yaptığı vazokonstriksiyona veya sahip olduğu diüretik etki sebebiyle beyin ödeminde azalmaya bağlı olarak intrakraniyal basınçta düşüşe neden olduğu da bildirilmiştir. Ancak intrakraniyal basıncı düşürme mekanizması ve dozla ilişkisi de tam olarak anlaşılamamıştır.

Her iki karotisin geçici olarak bağlanıp açılmasıyla oluşturulan iskemi- reperfüzyon, geçici global serebral iskemi modeli olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda tavşanlarda geçici serebral iskemi modelinde, deksmedetomidinin düşük ve yüksek farklı iki dozunun, intrakraniyal basınç ile serebral doku hasarı ve lipid peroksidasyonunun hassas bir göstergesi ve son ürünü olan MDA üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL PERFÜZYON BASINCI

Beynin beslenmesindeki en önemli etken serebral kan akımıdır. Serebral kan akımı (SKA) serebral perfüzyon basıncının (SPB) serebral vasküler rezistansa (SVR) oranıyla belirlenir (1).

$$SKA = SPB / SVR$$

SPB beynin arteriyel ve venöz uçları arasındaki basınç farkını ifade eder. Venöz basınç farkı ile intrakranial basınç (İKB) pratik olarak benzer olduğundan SPB çoğunlukla ortalama arter basıncı ile İKB arasındaki fark olarak tanımlanır (2).

$$SPB = SOAB - SVB \quad \text{veya} \quad SPB = SOAB - İKB$$

*SPB: Serebral perfüzyon basıncı*

*SOAB : Sistemik ortalama arter basıncı*

*SVB: Serebral venöz basınç*

*İKB: İntrakranial basınç*

SPB normalde 80-100 mm Hg arasındadır. Bu basınç dolaşımdaki metabolik moleküllerin serebral dokuya geçişini sağlar. Normal koşullarda SPB sabittir. Fakat sistemik arter kan basıncını veya serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar perfüzyon basıncını değiştirebilir. Sistemik arter kan basıncı belirli bir değerin altına düştüğünde veya İKB arttığında, beyinde global olarak perfüzyon basıncı azalır. SPB normal olduğu durumlarda, serebral kan akımındaki değişiklikler serebral vasküler rezistansdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Serebral kan akımında değişikliğe neden olan ve serebral vasküler rezistansı belirleyen serebral arterin yarı çapının değişmesi, birçok faktörle meydana gelebilir. Bunlardan potasyum ve hidrojen iyonları damar lümenini etkileyip güçlü kimyasal vazodilatasyon yaparlar. Parsiyel arteriyel karbondioksit basınç değişiklikleri serebral vazomotor etki gösterir ve artışı vazodilatasyona, düşmesi vazokonstriksiyona yol açar. Diğer güçlü bir serebral vasküler rezistans belirleyicisi de arteriyel oksijen içeriğidir. Parsiyel oksijen basıncındaki değişiklikler veya hematokrit oynamaları, oksijen taşınımı sabit kalacak şekilde serebral vasküler rezistansda kompensatuar değişikliklere neden olurlar (1).

Lassen, nöronal metabolizmanın laktik asit üretimiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Laktik asit birikmesini ekstrasellüler pH azalması ve vasküler dilatasyon takip eder (3).

Normal serebral kan akımı ortalama arter basıncı 60 ile 130 mmHg olan bir kişide 45-60 ml /dk/100 gr 'dır (4). 20-25 ml /dk/100 gr' lık bir seviyede normotermik hafif anestezi altındaki bir bireyde EEG aktivitesi değişmez fakat su ve elektrolit şifti gibi beyin metabolizmasında anlamlı değişiklikler görülmeye başlar (5). Bu seviyenin altında EEG aktivitesi giderek kaybolur. 15 ml/dk/100 gr'ın altında ise uyarılmış elektriksel kortikal cevap kaybolur. Beyin kan akımı 10-12 ml/dk/100 gr olduğunda ise iyon hemostazı kaybolurken ani ve komplet olarak nöronal depolarizasyon görülür. Nöronlardan hücre dışı aralığa masif potasyum iyonu ( $K^+$ ) geçişi olurken nöronların içerisine sodyum ( $Na^+$ ) ve kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) geçişi olur. Bunu ise ozmotik su tutulumu ve hücre şişmesi takip eder (6).

Serebral perfüzyon basıncındaki değişikliğe karşın serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir adaptasyon mekanizması (otoregülasyon) vardır. Serebral perfüzyon basıncı düştüğünde, serebral damarlarda vazodilatasyon, SPB yükseldiğinde ise vazokonstriksiyon oluşarak serebral kan akımının sabit kalması sağlanılmaya çalışılır (7).

Ortalama arter basıncı 50-150 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon serabral kan akımını önemli değişiklik olmadan sürdürür. Bu limitlerin altında ve üstünde serabral kan akımı basınca bağımlı hale gelir ve serabral perfüzyon basıncı ile lineer değişir (8).

Kafa travması, subaraknoid kanama, serabral hipoksi ve iskemi otoregülasyonu azaltıp ortadan kaldırabilir. Kafa travması veya beyin kanamalarında, İKB artışına bağlı olarak SPB düşerse, SKA 'nı artırmak için refleks olarak kan basıncında yükselme görülür. Buna “*Cushing Refleksi*” denir (9).

Serebral perfüzyon basıncının azalması sonucu serebral infarkt geliştiğinde; bu infarkt büyük serebral damarların beslediği bölgeler arasındaki geçiş bölgesinde olur ve hemodinamik infarkt adı verilir. Böyle infarktlar derin sistemik hipotansiyon veya Willis halkasının konjenital anomalileriyle önemli kolleteral akım sınırlandığında internal karotid arterin tıkanmasını takiben oluşabilir (10).

## **2.2.SEREBRAL İSKEMİ**

Serebral iskemi, beyni besleyen damarların çeşitli patolojileri nedeni ile kan akımının azalması, kesilmesi ya da damarların yırtılmasına bağlı olarak kanın damar dışına çıkması sonucu ortaya çıkan, beyinin normal metabolik fonksiyonlarını sürdürebilmesi için yeterli olmayan kan dolaşımını ifade etmektedir. Serebral kan akımının azalması veya kesilmesi ile nöronların enerji kaynakları ( $O_2$  ve glukoz) tükenmektedir. Serebral iskemi; ya kardiyak arrest ve bunu takiben resüstasyonla dolaşımın yenden sağlanması sonucu oluşan global iskemi ya da tek bir serebral arterin tıkanması sonucu fokal serebral iskemi şeklinde görülür.

Nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve yaşamı tehdit eden, gelişmiş ülkelerde ki verilere göre ölüm sebebi olarak kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü, morbidite nedeni olarak da birinci sırada yer alan özellikle de yaşam süresinin giderek uzaması ile daha da önem kazanan medikal- sosyal bir problemdir. Serebral iskemi sonucu gelişen inmeye bağlı sekeller batı ülkelerinde ciddi fiziksel sakatlıkların en önemli sebebidir ve sağlık bütçesinin yaklaşık % 4-5 i bu hastalara ayrılmaktadır (11).

### **2.2.1. Fizyopatoloji**

Beyin iskemik toleransı sınırlı olan bir dokudur. Santral sinir sistemi vücutta, kısıtlı anaerobik metabolizması ve glikojen depoları nedeniyle iskemiye en duyarlı bölgelerden biridir. Beyinde özellikle “seçici duyarlı bölgeler “olarak adlandırılan hipokampus CA1 bölgesi, korpus striatum, motor korteks piramidal nöronlar, serebellum purkinje hücreleri geçici ve kısa süreli iskemik ataklardan, diğer bölgelere oranla daha fazla etkilenmektedir (12).

İskemi sonucunu belirleyen en önemli iki faktör, iskeminin derinliği ve süresidir. İskemik dokunun reperfüzyonu ise, bir yandan iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesini sağlarken diğer yandan ani ve fazla miktardaki oksijen ve dolaşımdaki kan elemanları, iskemik hasara uğramış dokularda, özellikle serbest oksijen radikallerinin oluşması yolu ile ileri hasara yol açmaktadır. Bu nedenle reperfüzyon, bazı yazarlarca iki ucu keskin bıçak olarak tanımlanmaktadır (13).

Kan akımı total olarak kesildiğinde 10-20 sn içinde beynin elektriksel aktivitesi kaybolur. 30 sn içerisinde sodyum-potasyum pompası bozulur ve glukoz seviyesi süratle düşer. İskeminin başlangıcından itibaren 3 dk içinde sodyumun hücre içine geçişini, suyun pasif olarak hücre içine girişi takip eder ve sonuçta intrasellüler ödem teşekkül eder. 5 ile 10

dk içerisinde intrasellüler laktat seviyesi yükselir ve hücrel glukoz tükendir. İskeminin devam etmesi halinde hücre organellerinde progressif ve irreversibl değışikler ortaya çıkar (14).

Global iskemi esnasında 15 sn içerisinde EEG izoelektrik olur, 3-5 dakika sonra kortikal uyarılma potansiyelleri kaybolur ve 8 dakika içerisinde enerji metabolizması durur. Hücre membranı depolarize olur ve membranlar arası iyon değışimi yeni sabit durumla dengelenir. İyonların yer değıştirmesi komplet iskeminin ilk 10-15 dakikası içerisinde hızla oluşur ve tedricen yavaşlar, yaklaşık 30 dakika sonra üst değere ulaşır. Isı, anestezi ve kan glukoz seviyesi gibi parametrelerle etkilenen yeniden canlanma süresinin, dolaşım arrestini takiben 4-5 dakika civarında olduğu genellikle kabul edilmektedir (15).

İskemik odakta farklı hemodinamik ve metabolik fonksiyon gösteren üç alan tanımlanmıştır:

1. Santral iskemik alan: Bu alan infarktın ilerlediği alandır.
2. Sınır alan: Kan akımın doku yaşamı için gerekli metabolik ihtiyaçları karşılamada yeterli ve yetersiz oluşunun dalgalanmalar gösterdiği alan.
3. Kollateral alan: Canlılığı koruyan alandır. Bu alanda genellikle hiperemi görülmektedir.

Santral alanda kan akımı minimal (genellikle 10 ml/dk/100 gr'ın altında) ile sıfır seviyeleri arasında değışmektedir. Sınır alan günümüzde iskemik penumbra olarak isimlendirilmiştir. Çeşitli kaynaklara göre penumbra için serebral kan akımı eşiği 25 ml/dk/100 gr'ın altında ve 10-15 ml/dk/100 gr'ın üzerindedir. Temel olarak iskemik penumbranın derin iskemiden farkı; iskemide hücreler, eğer perfüzyon hemen sağlanamaz ise nekroza doğru gitmekte penumbral iskemide ise hücreler, riskli veya kritik kan akımı bölgesinde olup, nekroz aşamasına gelinceye kadar saatlerce yaşayabilmekte, gecikmiş bir reperfüzyon ve ilaç tedavisi ile kurtarılabilmektedir (16).

İskemi patofizyolojisi ve iskemik harabiyetten dokuların kurtulması birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında tekrar akımın gelişmemesi, iskeminin komplet veya inkomplet olması (paradoksik olarak inkomplet iskemi komplet iskemiye oranla daha fazla zarar verici olmaktadır), hemodinamik faktörlere veya metabolik arzın yeterli olmamasına bağlı postiskemik hipoperfüzyon, kollateral sirkülasyon, ödem gelişmesi, doku pH seviyesi, preiskemik glukoz miktarı, kalsiyum proteaz, kinaz, endonükleaz ve fosfolipaz gibi birçok

katabolik enzimin aktivasyonu ile ayrıca serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitritin de çeşitli yollarla apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunması sayılabilir (17).

### **2.2.2. Serebral İskemi ve Reperfüzyonda Gelişen Olayların Biyokimyasal Mekanizması**

İskemik hasarın gelişmesinde en önemli rolü hücrel enerji eksikliği oluşturur. Beyin aerobik glikoliz ile ATP elde etmektedir. Az bir oranda anaerobik mekanizma işlemektedir. Biyokimyasal gözlemler beyinde astrositlerde daha fazla olmak üzere küçük bir miktar glikojen bulunduğunu göstermektedir (16).

İskemi sırasında, oksijen yokluğuna bağlı olarak, mitokondrial elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek azalmaktadır. ATP sentezinin durma noktasına gelmesine rağmen kullanımın artmasına bağlı olarak adenzin difosfat (ADP) konsantrasyonu artmaktadır. Fosfokreatin depoları tükeninceye kadar kreatin kinaz reaksiyonu ile ATP yapımı bir süre daha devam etmektedir. Daha sonra ATP tamamen tükenmektedir (18).

İskemide enerji eksikliği sonucu gelişen olaylar aşağıda özetlenmiştir:

1. Asidoz
2. Makromolekül sentezinin durması
3. İyon dengesinin bozulması
4. ATP yıkım ürünlerinin birikmesi

#### **2.2.2.1. Asidoz :**

İskemide oksijen yokluğunda mevcut olan glukoz anaerobik glikolize girer. Glikoliz sonucu oluşan piruvat, laktat dehidrojenaz ile laktata indirgenir. Anaerobik glikoliz ile elde edilen ATP de tükenince hücrede tam bir enerji yokluğu ortaya çıkar. Anaerobik glikolizin bir istenmeyen sonucuda laktat ve H<sup>+</sup> birikimi ile hücre içi ve dışı asidozun gelişmesidir (19).

Laktik asit ve düşük pH değerlerinin protein denatürasyonu, enzim fonksiyon kaybı, glial ödem, NADH rejenerasyonunun engellenmesi ve serbest radikallerin oluşumu gibi iskemik hasarı oluşturan etkenlerin gelişmesinde katkısı olduğu da gösterilmiştir (20). İnkomplet iskemide komplet iskemiye oranla daha fazla görülen hasarlanma doku laktik asidozunu artırmaya devam eden substrat arzı nedeniyle olabilir. Meyers ve Yamaguchi,

rhesus maymunlarında beyin laktat seviyelerinin 25  $\mu\text{M/g}$ 'ın üzerine çıktığında irreversible nörolojik defisite yol açtığını göstermişlerdir (21). Hayvanların aç bırakılması iskemiye rezistanslarını artırmıştır. İskemi öncesi glukoz yüklenmesi postiskemik dönemde enerji metabolizmasını daha da bozar ve bu da laktik asidozise bağlanmıştır (22).

#### **2.2.2.2. Makromolekül sentezinin durması:**

ATP azalması ile fosfolipid, polisakkarit, protein ve nükleik asitlerin spontan veya enzim katalizli degradasyonlarının ardından bu yapı taşlarının yeniden sentezi yapılamaz ve hücre bütünlüğü bozulur. İntrasellüler kalsiyum artışı da fosforilaz, lipaz, proteaz ve endonükleaz enzimlerini aktive ederek bu degradasyona katkıda bulunmaktadır (20).

#### **2.2.2.3. İyon dengesinin bozulması:**

Hücre membranında bulunan Na/K ATP az pompası, ATP hidrolizi ile üç  $\text{Na}^+$  iyonunu iki  $\text{K}^+$  iyonu karşılığında hücre dışına çıkarırken,  $\text{Ca}^{++}$  pompası olan Ca ATP az ise iki  $\text{H}^+$  iyonuna karşılık bir  $\text{Ca}^{++}$  iyonunu hücre dışına çıkarmaktadır. Böylece ekstrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonları hücre içine kıyasla sırasıyla 10 ve 10.000 kat daha fazla olmaktadır. Hücre içi potasyum konsantrasyonu ise hücre dışına göre 40 kat fazla bulunmaktadır.

İyon dengesi üç aşamada bozulur. Önemli enerji eksikliğinin başlamadığı ilk dönemde ekstrasellüler  $\text{K}^+$  konsantrasyonu yavaş yavaş yükselmektedir. Aynı dönemde  $\text{H}^+$  iyonlarının bir membran katyon kanalından kısmen hücre dışına çıkması, hücre içinde birikmeye başlayan laktik asidin noniyonik difüzyon ile kısmen hücreyi terk etmesi ve karbondioksit birikimine bağımlı olarak hücre dışı pH'ı düşmektedir. İkinci dönemde iyon pompalarının bozulmasına bağlı olarak  $\text{K}^+$  hızla hücreyi terk ederken  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{Ca}^{++}$  iyonları hücre içine alınmaktadır. Bu ileri enerji eksikliğinin ve membran depolarizasyonun görüldüğü dönemdir. Depolarizasyonda pompalar devre dışı kalmaya başladıkları için iyon akışı, iyonların konsantrasyon gradyenti yönünde basit membran deliklerinden geçişleri ile sağlanmaktadır. Üçüncü dönemde iyon pompalarının bozulması yanı sıra hücre içi  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak, membran geçirgenliğinin artması ile ortaya çıkan iyon kaçakları oluşmaktadır. İskemi nedeniyle zaten azalmakta olan ATP bu iyon kaçaklarının önlenmesi için daha fazla kullanılmakta ve kısır döngü içinde hızla tüketilmektedir (19).

İskemi reperfüzyon hasarının gelişmesinde son derece önemli olan hücre içi  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonu artışı başlıca üç yoldan gerçekleşir:

**2.2.2.3.1. Hücre dışından  $Ca^{++}$  girişi :** Hücre içi  $Na^+$  konsantrasyonunun artması ile başlayan presinaptik depolarizasyon sinir ucuna ulaşır. Bu uyarı ile presinaptik uçtaki voltaja duyarlı  $Ca^{++}$  kanalları açılarak hücre içine  $Ca^{++}$  girmektedir. Ardından glutamat ve aspartat gibi uyarıcı aminoasitlerin presinaptik uçtan sinaps aralığına salınması gerçekleşir (19). Hücre içi  $Ca^{++}$  artışına bağlı salınmanın yanı sıra  $2Na^+$  / glutamat kotransporterinin yönünün değişmesi sonucu geri alım bozukluğu ile meydana gelen bir salınım da söz konusudur. Sinaptik aralığa salınan glutamat postsinaptik reseptör / kanal komplekslerini aktive eder. Bunlar ;

- Yüksek afiniteli ve düşük afiniteli kainat reseptörleri (K)
- $\alpha$ - Amino -3-hidroksi-5-metil-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörü
- N-metil-D-aspartat (NMDA)reseptörü
- Kuiskulat reseptörü (Q)

AMPA reseptörü bulunan iyon kanallarından sodyum girişi ile depolarizasyon postsinaptik uca iletilmiş olur. NMDA tipi glutamat reseptörlü kanallar ile de  $Ca^{++}$  girişi sağlanmaktadır (19).

**2.2.2.3.2. Hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımı:** Asetilkolin ve bazı peptidler hücre membranında bulunan spesifik reseptörler için uyarıcı agonist görevi yapmaktadır. Agonistin G proteini aracılığı ile fosfolipaz C ile eşleşmiş olarak bulunan reseptöre bağlanması fosfotidil inozitol bifosfatın, diaçilgliserol ve inozitol trifosfata ayrılmasına neden olmaktadır. İnozitol trifosfat endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını gerçekleştirmektedir. Bazı hücreler de glutamat, kuiskulat reseptörlerine etki ederek hücre içi depolardan kalsiyum salınımına neden olabilmektedir. Hücre içi artmış kalsiyum diaçilgliserol ile birlikte protein kinaz C'yi aktive ederek reseptörlerin agonist uyarısına yanıtını artırarak kalsiyum salınımı için bir uyarı oluşturur (19).

**2.2.2.3.3. Kalsiyumun hücre içi tamponlanmasında bozukluk:** Hücre içi kalsiyum iki şekilde tamponlanır. Bunlardan birincisi kalmodulin gibi efektör bir proteine veya özel bağlayıcı proteine bağlanarak gerçekleşir.  $Ca^{++}$  ve  $H^+$  aynı tampon bölgeleri için yarışa girerler. Bu nedenle iskemi sonucu gelişen asidozda kalsiyum, bu bağlanma bölgelerinden salınmaktadır. İkinci tamponlanma şekli hücre içi organeller tarafından tutulma yoluyla.

Kalsiyumun endoplazmik retikulum, mitokondri gibi organellerce tutulması enerji gerektiren bir olaydır (19).

#### **2.2.2.3.4. İskemide hücre içi serbest $Ca^{++}$ artışıyla meydana gelen olaylar :**

İskemide hücre içi artan serbest  $Ca^{++}$  erken dönemde fosfolipaz, lipaz, lizozomal enzimlerinde dahil olduğu proteazlar ve endonükleaz gibi degrade edici enzim gruplarının aktivasyonuna neden olmaktadır (23).

##### **• Lipoliz :**

Fosfolipaz  $A_2$  enzimi  $Ca^{++}$  ile aktive olur ve fosfolipidlerin  $\beta$  pozisyonundan kopardığı araşidonik asid birikimi, bu yağ asidinin reperfüzyon döneminde prostoglandin ve lökotrienlere metabolizmaları sırasında oluşturdukları serbest radikaller nedeni ile iskemik hasarın ilerlemesinde önemli rol oynarlar (20). Fosfolipid kaybıyla gelişen membran geçirgenliği de iskemik hücreye  $Ca^{++}$  girişini daha da artırır (24).

##### **• Proteoliz :**

$Ca^{++}$  aynı zamanda ksantin oksidaz (XO) oluşumu, nötral proteaz ve lizozomal proteaz aktivasyonundan da sorumludur. İskemik dokuda ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüştüğü görülmüştür (25).  $Ca^{++}$  bağımlı nötral proteazlar nöroflamanların ve hücre iskeletinin diğer protein içeren bileşenlerinin yıkımından sorumludur (23). Lizozomal proteazlar iskemi ve reperfüzyonda hücre hasarını artırıcı etkiye sahiptir (26).

##### **• DNA Hasarı :**

Endonükleazların aktivasyonu ile gelişen DNA fragmantasyonunun, apoptotik hücre ölümüne benzer bir durum olabileceği, bunda iskemide meydana gelen gecikmiş nöron ölümünden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (27).

##### **• Mitokondrial Elektron Transport Zinciri Hasarı :**

Mitokondride  $Ca^{++}$  birikimi ile ATP sentezi daha da bozulur ve kısır döngü içerisine girer (20).

#### **2.2.2.4. ATP Yıkım Ürünlerinin Birikimi:**

ATP hidrolizi ile hipoksantin, ksantin gibi pürin metabolitleri hücre içinde birikmektedir. Bu metabolitlerin reperfüzyon sırasında ksantin oksidaz ile reaksiyonları

sonucu oluşan serbest radikaller iskemi reperfüzyon hasarının en önemli kaynağını oluşturur (28).

### **2.3. REPERFÜZYON HASARI:**

İskemi sırasında parankimal doku hasarı iskemi süresi ve dokuya gelen kan akımı ile ilişkilidir. Ancak dokuya tekrar kan akımı ve oksijen sağlanması ile hasarın daha da arttığı bilinmektedir. Kan akımının tekrar sağlanması ile ortaya çıkan bu paradoksik duruma “*reperfüzyon hasarı*”denmektedir.

İnmeli hastalarda doku plazminojen aktivatörleri ile tromboliz ve reperfüzyon gerçekleştirildikten sonra fatal ödem oluşumu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda geri dönüşümsüz hücre hasarının yalnızca iskemik periyotta olmadığı reperfüzyon döneminde de devam ettiğini göstermiştir (29).Yapılan bir çalışmada iskemi süresinin reperfüzyon ile ortaya çıkan hasarın belirlenmesinde önemli olduğunu ve kısa süreli iskemi sonrası reperfüzyon hasarı az iken iskemi süresi iki saate uzadığında reperfüzyon hasarının ve dolayısıyla enfarkt hacminin arttığı göstermiştir (30).

Reperfüzyon hasarının mekanizmaları multifaktöryeldir. İskemide ortaya çıkan eksitatuvar amino asit salınımı reperfüzyon ile ikinci kez ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında sitozolik serbest  $Ca^{++}$  seviyelerinde artış, serbest radikal oluşumu, ribozomların disintegrasyonu ve protein sentezinin baskılanması, kan beyin bariyeri hasarı, lökotrien ve prostoglandin seviyelerinde artış ve endotelial adhezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu diğer önemli hasar mekanizmalarındandır (31).

#### **2.3.1 Reperfüzyonda Serbest Radikal Üreten Kaynaklar**

**2.3.1.1. Mitokondrial elektron transport zincirinden (METZ) oksijen kaçaklarının artması:** Normal koşullarda METZ de oksijen indirgenmesi ile % 1-5 oranında serbest radikal oluşur. Reperfüzyonda gelen ani ve yüksek konsantrasyondaki moleküler oksijenin iskemi sırasında birikmiş indirgen eşdeğerler (NADH, FADH<sub>2</sub>) ile kısmi indirgenmesi sonucunda radikal iletimi ve oksijen kaçağındaki fizyolojik oran artmaktadır (32).

**2.3.1.2. Vasküler endotel kaynaklı ksantin oksidaz (XO) reaksiyonu:** İskemide hücre içi Ca seviyesinin artması ile dokuda XO oranı %10 'luk fizyolojik oranın üstüne çıkar.

İskemide ATP 'nin hidrolizi ile ortaya çıkan purin metabolitlerinden hipoksantin ve ksantin, XO için substrat oluşturmaktadır. Reperfüzyon ile moleküler oksijenin ani ve fazla miktarda dokuya girmesi sonucu ksantin oksidaz reaksiyonu ile ürik asid, yan ürün olarakda süperoksid anyon radikali oluşmaktadır. Oluşan süperoksid radikali  $H_2O_2$  ve  $OH^-$  radikali oluşturmaktadır (33).

**2.3.1.3. Lökosit aktivasyonu :** İskemik bölgeye lökositlerin infiltrasyonu reperfüzyon hasarının önemli bir nedenidir. Beyinde iskemik hücrelerin, nötrofil ve trombositlerin vasküler endotele adezyonuna yol açan kemoatraktan maddeler ve adezyon molekül aktivatörlerini salgıladıkları gösterilmiştir. Nötrofiller, adezyon molekülleri aracılığı ile etkileşime girdikleri endotel hücreleri arasında ilerleyerek ekstravasküler dokuya doğru göç ederler. Aktive olmuş nötrofiller, antimikrobal savunma sisteminde kullandıkları mekanizma olan NADPH oksidaz enzimi aktivasyonu ile reperfüzyonda gelen moleküler oksijenden seri reaksiyonlar sonucunda süperoksid anyon radikali,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ , hipoklorik asid (HOCl) ve kloraminleri ( $R' RNCI$ ) oluşturarak ileri doku hasarına neden olurlar (34).

**2.3.1.4. Membran fosfolipidlerinden kaynaklanan araşidonik asid kaskadı :** İskemi sırasında membran fosfolipidlerinin artmış lipolizi ile biriken araşidonik asidin reperfüzyonda hızlanmış metabolizması sonucu hidroperoksid prostaglandin  $G_2$ , hidroperoksieikozotetraenoik asid ve prostaglandin  $H_2$  oluşum basamaklarında süperoksid anyon radikali oluşmaktadır (35).

**2.3.1.5. Nitrik oksid sentaz (NOS) aracılı serbest radikal oluşumu :** Reperfüzyonda indüklenbilir NOS aktivasyonu ile nitrik oksid (NO) yapımı artmaktadır. NO' in  $O_2$  ile reaksiyona girerek oluşturduğu peroksinitritin (ONOO) parçalanması ile ortaya hidroksil radikali ( $OH^-$ ) çıkmaktadır (36).

İskemi ve resirkülasyonda hiperoksi olmaktadır. Hiperoksi durumunda oksijen radikallerinin oluşumu ve aerobik-anaerobik geçiş artmaktadır. Bundan dolayı iskemi süresince birikmiş olan indirgenmiş komponent reoksidize edileceğinden okijen radikalleri ve diğer radikaller oluşmaktadır. Bundan dolayı iskemi ve resirkülasyonu bir çeşit oksidatif stres durumu olarak kabul edebiliriz. Bununla beraber, serbest radikal oluşumu nisbeten düşük  $PaO_2$  basınçlarında da mümkün olduğundan ve indirgenmiş komponentlerin birikmesi ile tetiklenebildiğinden, resirkülasyon serbest radikal oluşumu için şart değildir (37).

Serbest radikallerle oluşan hasarlar arasında başlıcası lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksidleyici bir radikal etkisiyle zar yapısındaki çok doymamış yağ asidlerindeki  $\alpha$ -metilen gruplarından bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar ve bu olayı uyaran en önemli etken hidroksil radikalidir ( $\text{OH}^\cdot$ ). Oluşan lipid radikali bir dizi reaksiyon sonucu lipid hidroperoksidlerine dönüşür. Lipid hidroperoksidler çeşitli metallerin varlığında ayrışır, aldehit ve diğer karbonil bileşikleriyle etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşür (38). Aldehidler bu bileşiklerden en toksik olanlarıdır. Malondialdehid (MDA), nonenzimatik oksidatif lipid peroksid dekompozisyonu sonucu oluşur. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere ve nükleik asidlere bağlanarak etkisini gösterir. Membran bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olur. Membranlardan kolayca diffüze olarak DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir. Mutajenik, karsinojenik, genotoksik özelliklere sahiptir (38 -39).

#### **2.4. KAN BEYİN BARIYERİ VE İSKEMİ**

Kan beyin bariyeri (KBB) beyine gerekli maddeleri taşıyan kan ile beyin dokusu arasında yer alan bir yapıdır. Beyin dokusunu sistemik sirkülasyondan ayırarak protein ve polar bileşiklerin beyin dokusuna girmesine engel olur ve beyinin kendi iç atmosferinde nazik regülasyonlara imkan verir.

KBB beyin kapillerleri üzerinde yer alan bir endotelial bariyerdir ve üç parçadan oluşur:

1. Vasküler-glial kompleks (endotelial KBB)
2. Koroid pleksus epiteli ve sirkumventriküler organlarda tanisitler
3. Araknoid bariyer

Bu üç tip bariyerin ortak özelliği ise kompleks sıkı bağlantılardır. Bu anatomik bariyerin dışında, metabolik bariyerde mevcuttur. Serebral endotel hücrelerde sentez edilen mono amino oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) gibi enzimler katekolaminleri yıkarak bu maddelerin beyne girişini ve SSS üzerindeki etkisini engellerler (40). Herhangi bir maddenin kandan beyne geçişi, KBB'nin o madde için geçirgenliğine, maddenin yapısına, konsantrasyonuna ve o maddeye maruz kalan yüzey alanına bağlıdır. Yağda eriyen bileşikler,  $\text{O}_2$  ve  $\text{CO}_2$  gibi gazlar bariyeri kolaylıkla geçerler. Protein gibi polar bileşikler için endotelde özelleşmiş transport sistemleri gelişmiştir. Serbest su basit diffüzyonla KBB'ni geçer. Vücuttaki diğer sistemlerin aksine beyindeki sıvı hareketi hidrostatik basınç ile değil, osmolarite ile sağlanır (41).

İskemide: Mikrovasküler geçirgenlik bariyeri bozulur; mikrovasküler endotel, adhezyon moleküllerini geçirmeye başlar; bazal lamina ve ekstrasellüler matriks elemanları giderek kaybolur; ve hücre matriks adhezyonu bozulur (42).

Bazal lamina yıkılması için ise iskemide en az üç yol aktive olur:

1. Endojen plazminojen aktivatörleri ile plazminojenin aktive olması
2. Matriks metalloproteinazlarının salınımı
3. PMN lökositlerden spesifik granüler enzimlerin salınması (42).

İskemide endotel hücresinde gözlenen değişiklikler ise sıkı bağlantıların açılması, pinositik veziküler transportun artması, endotel plazma membranında hasardır. Artmış hücre içi  $Ca^{++}$  da endotelyal aralıkların genişlemesine neden olurken endotel hücrelerinde veziküllerin birleşmesine ve transsellüler kanallar oluşmasına yol açmaktadır. Ayrıca araşidonik asid ve serbest radikaller de endotelde hasar oluşturarak vasküler geçirgenliği artırır (43).

## **2.5. SEREBRAL İSKEMİ TEDAVİ PRENSİPLERİ :**

İskemik eşik seviyesinde, SKA artırıldığında “ iskemik penumbra ” da yaşamını sürdüren fakat fonksiyon yapmayan nöronlar düzelebildiğinden, akut serabral iskemili hastalar için herhangi bir tedavi protokolünü düşünmek çok önemlidir.

Serabral iskemide tedavi prensipleri :

1. Serabral iskeminin teşhisi ve bunun etiyojisi mümkün olduğunca erken tanınmalıdır.
2. İskemi reversibl olduğu dönemde tanınmalıdır.
3. Spesifik tedaviyi oluşturmada iskeminin patogenezi temel alınmalıdır.
4. İskemik durumu agreve eden birlikte olan durumları araştırmalı ve birlikte tedavi edilmelidir (44).

### **2.5.1. Cerrahi Tedavi :**

1. Servikal stenotik veya ülsere lezyonların endarterektomisi veya tromboembolektomisi (karotis veya vertebral arter).
2. Ekstrakranial – intrakranial damarlar arası bypass yöntemi.

3. Cerrahi dekompresyon: Yaygın ödemli hemisferik infarktlarda geniş cerrahi dekompresyon yapılabilir (45).

### **2.5.2. Medikal Tedavi :**

1. Kan basıncının yükseltilmesi: Akut arteriyel tıkanma veya vazospazmda olduğu gibi segmental stenozis bölgesinin distalindeki iskemik beyin bölgesinde rölatif hipoperfüzyon olduğundan kan basıncının yükseltilmesi bu zayıf olarak beslenen bölgede kan akımının düzenlenmesinde etkili olacaktır. Bu klinik ve deneysel olarak gösterilmiştir. İskemik beyindeki hemoraji riski bu tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve özellikle iskemik tahribatı geniş olan hastalarda tehlikeli olabilir (46).
2. İntravasküler volüm ekspansiyonu: Akut serebral iskemili hastalarda volüm ekspansiyonunun kullanılmasıyla iyi sonuçlar bildirilmiştir (47).
3. Antikoagülasyon: Stroklu hastalarda antikoagülanların kullanımı tartışmalıdır. Fokal iskemide antikoagülan kullanımının mantığı bu ajanların tromboz oluşumunu engellemesi ve trombozisten embolizasyonu azaltmasıdır. Fakat kalpten olan embolilerde antikoagülan kullanımı değerlidir (48). Akut progresif strok esnasında acil antikoagülasyon nörolojik defisitini progresyonunu yavaşlatabilir. Antikoagülasyon tedavisinin komplikasyon oranı önemlidir. Antikoagülan kullanan stroklu hastalarda büyük beyin kanaması ihtimali yaklaşık % 5 – 15 dir. Bu tip tedavide heparin ve kumarin deriveleri kullanılır (48).
4. Antiagregant tedavi: Aspirin ve dipyridamole oral yolla verilebilir. Aspirin ile thromboxane A<sub>2</sub> sentezinin inhibisyonunu, dipyridamole ile adenosin difosfat (ADP) sekresyonunun inhibisyonu sağlanarak, birlikte sinerjik etki ile platelet agregasyonu azalmaktadır (49).
5. Steroidler: Steroidler infarkt alanını değiştirmezler. Fakat infarkt çevresindeki ödem oluşumunu azaltarak akut fokal iskeminin tedavisinde rol oynayabilirler (50).
6. Hiperventilasyon: İntrakranial basınçta orta veya şiddetli artış lokal serebral kan akımını önemli derecede azaltacaktır. İntrakranial basınç artmış olarak bulunduğu hiperventilasyon gerekli olabilir. İntrakranial basıncı geçici olarak azaltabilir, fakat faydası uzun değildir (51).
7. Hiperosmolar solüsyonlar: Mannitol intrakranial basıncı azaltmada geçici etkili olabilir. Mannitol plazma osmolaritesini artırır, bu da teorik olarak intravasküler

kompartmandan su çıkışını önler ve ödemi azaltır, kan vizkositesi ve hemotokrit konsantrasyonunu azaltır ve direkt vazodilatasyonla kan akımının mikrosirkülasyonunu düzeltir (52). Böylece lokal SKA'nı arttırır. İlaveten mannitolün iskemik ödemi azaltıcı etkileri ve bir hidrofilik serbest radikal temizleyici gibi fonksiyonları da vardır. Bu nedenle iskemik olayda mannitolün etkisi potansiyel olarak faydalıdır (53).

8. Kalsiyum antagonistleri: İskemik süreçte hücre membranında bir depolarizasyon olduğu, sodyumun hücre içerisine, potasyumun hücre dışı bölüme geçtiği klasik olarak bilinmektedir. Bu çerçevede içinde kalsiyum da sodyum gibi hareket eder ve hücre içinde birikir, araşidonik asit ve diğer serbest yağ asitlerinin artmasına, fosfolipaz aktivasyonuna yol açar. Bu yolla nöronlarda mitokondrial aktivite bozulmakta ve ATP azalarak enerji potansiyeli düşmektedir (54). Bu nedenle kalsiyum antagonistleri çeşitli etiyolojilere bağlı serebral iskeminin tedavisinde kullanılabilir (55).
9. Trombolitik tedavi : Streptokinaz ve ürokinaz trombüsü eriterek damar pasijını açabilecek ilaçlar olarak erken dönemde intravenöz veya intraarteriyel kullanılmaktadır.
10. Nöroleptikler: Beyinde vazodilatasyon yaptığı bölgesel SKA' nı artırdığı gözlemiştir. En iyi bilineni nalaksandır, ayrıca supstans-P, vazoaktif intestinal polipeptit, nörotensin, anjiotensin, oksitosin, vazopressin, tirotropin, TRH (Trotropin Releasing Hormon) sayılabilir.
11. Prostaglandin: Vasküler dilatasyon ve antiagregan etkisi vardır.
12. Serebral metabolizmanın azaltılması: Barbitüratlar serebral iskemi başlamadan veya hemen sonra verildiğinde etkili olarak beyni koruduğu görülmüştür (56). Hipotermi esnasında serebral metabolizma azaldığından, beyin iskeminin uzayan periyodunu tolere edebilir (44).

## 2.6. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, bir  $\alpha_2$  agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir  $\alpha_2$  adrenoreseptör agonistidir (57). Respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (58).

### 2.6.1. Farmakolojik Özellikler:

Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  reseptörler bulunmaktadır ve  $\alpha_2$  reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir. (SSS, damar düz kası gibi efektif organlar ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokular). Yapılan radyoligand bağlama çalışmalarında  $\alpha_2$  adrenoreseptörlerin  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  ve  $\alpha_{2D}$  gibi alt tipleri olduğu gösterilmiştir (59).

**Tablo-1.  $\alpha_2$  agonist etkiye sahip ilaçlar (60).**

İlaç adı	T <sub>1/2</sub> (saat)	$\alpha_2 / \alpha_1$	Agonist etki
Clonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Dexmedetomidine	2	1600	Pür

$\alpha_{2B}$  reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken,  $\alpha_{2A}$  ve  $\alpha_{2C}$  alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (61). Locus ceruleusta yüksek seviyelerde  $\alpha_2$  alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler.  $\alpha_{2A}$  alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgelerinde bulunmuştur (61).  $\alpha_{2A}$  adrenoreseptör alt grubunun deksmedetomidinin ana farmakolojik ve terapötik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü  $\alpha_{2A}$  mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel  $\alpha_{2A}$  reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken;  $\alpha_{2B}$  ve  $\alpha_{2C}$  reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur (62).

Sempatik sinir uçlarındaki  $\alpha_2$  adrenoseptörlerin presnaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engellemektedir. SSS'deki postsnaptik aktivasyon ise sempatik aktivitenin inhibisyonuna, endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıtta hemodinamik stabiliteye, anestezi ve opioid ihtiyacında azalmaya, sedasyon, anksiyolizis ve analjeziye neden olur. Ek olarak spinal korda bulunan  $\alpha_2$  adreneseptörlere agonistlerin bağlanmasıyla analjezi sağlanır. SSS'deki çoğu adrenoseptörlerin noradrenerjik yollar ile beyin sapında özellikle de beyinde predominant noradrenerjik nükleus olan lokus seruleus'da yüksek reseptör dansitesi vardır (63).

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236.7 ve moleküler formülü  $C_{13}H_{18}N_2HCL$ 'dir (64, 65). pKA 7.1, pH'ı 4.5-7 arasında olan deksmedetomidin berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık 6 dk.'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı; ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun %95'i idrarla ve %4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukoronoidlerdir. Deksmetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (64).

Deksmetomidinin biyoyararlanımı değerlendirilmiş olup peroral, bukkal ve intramusküler uygulama sonrasında biyoyararlanım sırasıyla % 16 (%12-20), %82 (%73-92) ve %104 (%96-112) olarak saptanmıştır. İntramusküler uygulamada maksimum konsantrasyona 1.6 - 1.7 saatte ulaşılmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saattir ve biyoyararlanım %88'dir (66).

Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (67). Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin  $\alpha_2$  agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi, kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesine ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki  $\alpha_2$  adrenoreseptörlere bağlanması analjezi sağlar (68).

Deksmetomidin anesteziyi destekleyici özellikler gösterir. Örneğin, deksmedetomidinin 0.6 ng/ml'lik hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC'nı %47 azaltır. Bu durum noradrenerjik sistem aktivitesinin depresyonu ile MAC azalması hipoteziyle tutarlı gözükmektedir (69).

Kan damarındaki periferik  $\alpha_{2B}$  reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  agonistlerinin hızlı i.v. injeksiyonu bradikardiyle birlikte SVR artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir yükselmeye neden olur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen  $\alpha_2$  adreno reseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu  $Na^+$  ve su atılımını stimüle eder (70).

$\alpha_2$  adreno reseptörlerin noradrenerjik nörotransmisyonunda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestezi koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Abdominal histerektomide yüksek dozlarda deksmedetomidin (0.6 mg/kg saat) uygulaması ile endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonun baskılandığı ve anestezi gereksiniminde azalma olduğu saptanmıştır (71).  $\alpha_2$  adreno reseptör agonistleri volatil anestetikler ve intravenöz anesteziğin ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye de sahiptirler (72).

### **2.6.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi :**

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Deksmedetomidinin sempatotolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (73). Kalp hızı ve kan basıncının da doza bağımlı olarak azalır (74). Bir çalışmada deksmedetomidin 1 mcg/kg infüzyon dozu 6 sağlıklı erkek gönüllüde 2 dak. uygulanmış, kalp hızında % 17 ve kan basıncına % 23'lük anlamlı maksimal bir azalma meydana gelmiştir (75). Deksmedetomidin endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden uyanma ve erken ayılmaya karşı oluşan katekolamin cevaplarını etkili bir şekilde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (76). Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo veya 0.15, 0.30 veya 0.45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyonun bir saat öncesinden postoperatif 48. saate kadar deksmedetomidin infüzyonunu almışlardır. Deksmedetomidin alan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazodilatör ilaca gereksinim duyulmuştur (77). Bir diğer çalışmada ise koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda

perioperatif adranerjik stabilite deksmedetomidin ile sağlanmış ve perioperatif miyokard infarktüsü gözlenme insidansı azalmıştır (78).

### **2.6.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:**

Deksmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde PaCO<sub>2</sub> yi az miktarda arttırmaktadır. Bu da solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır. Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikte dakika ventilasyonunda bir azalma ve PaCO<sub>2</sub> de bir artış olmuştur. PaCO<sub>2</sub>'deki maksimal artış (41,9 mmHg'dan 46,1 mmHg') deksmedetomidinin uygulamaya başlanmasından 10 dak. sonra görülmüş (p<0,05) ve daha sonra geri dönmüştür. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60.dak.'dan sonra meydana gelmiştir (8,7 lt/dak. 6,3 lt/dak, p<0,05) (79).

### **2.6.4. Kardiovasküler Cerrahide Kullanımı:**

Deksmedetomidin analjezi oluşturması, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltması ve sedasyon sağlaması nedeniyle kardiyovasküler cerrahide de kullanım alanı bulmaktadır. Koroner arter cerrahisinde anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 50 ng/kg/dk ve cerrahi bitimine kadar 7 ng/kg/dk deksmedetomidin infüzyonunun kan norepinefrin düzeyini (%90), intraoperatif hipertansiyon insidansını ve fentanil gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Yüksek dozlarda (1 µg/kg ve üzeri) hipertansiyon ve taşikardiye karşı miyokardın enerji gereksinimini azaltmaktadır (80).

### **2.6.5. Sedatif, Anesteziye Yardımcı ve Analjezik Etkileri :**

Deksmedetomidinin 0,6 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu, izofluran MAC değerinde %7 oranında bir azalma sağlamıştır. Postoperatif ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı için plaseboyla kıyaslandığında, midazolam veya propofol gereksinimi deksmedetomidin alan hastalarda anlamlı derecede azalmıştır (81).

İntraoperatif sedasyonda deksmedetomidin (n=11, 1 µg/kg yükleme, 0.4-0.7 µg/g/saat infüzyon) ve propofol (n=10, 75 µg/kg/dk, idame 12.5-75 µg/kg/dk) karşılaştırılmıştır. Sedasyon propofol ile daha hızlı sağlanırken, deksmedetomidinin etki başlangıcının propofole göre daha geç olduğu, ancak ilk 25 dakikadan sonra benzer şekilde sedasyon sağlandığı not

edilmiştir. Sedasyonda 38 µg/kg/dk propofole eşdeğer deksmedetomidin dozunun 0.7 µg/kg/s olduğu tanımlanmıştır (82).

$\alpha_2$  reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır (83). Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır (81). Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuar depresyon oluşturma gibi ilgi çekici bir özelliği mevcuttur (84). Ayrıca genel anestezi alan hastalarda, uygulanan mizaç durumu profili sorgulaması veya görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildiğinde deksmedetomidinin anksiyolitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (85).

Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür (86).

Rejyonel perioküler anestezi altında katarakt cerrahisi uygulanacak hastalarda; cerrahiden 45 dak. önce deksmedetomidin (2 µg/kg im) uygulanmış, intraoküler basınçta %32 azalma sağlanmıştır. Bu hastalarda kısa etkili bir sedasyonla birlikte minimal kardiovasküler değişiklikler gözlenmiştir (87).

Deksmedetomidin salivasyonu azaltır. Sıkça bildirilen subjektif bir etkisi ağız kuruluğudur (88).

#### **2.6.6. Serebral fizyoloji üzerine etkileri ve nöroanesteziye kullanımı**

$\alpha_2$  adreno reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörler vasküler düz kas tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak ( $\alpha_2$  agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını

etkileyebilir (89). Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 µg/kg iv bolus uygulamayı takiben 0.2 ve 0.6 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dk süresince düşmeye devam etmiştir. Gönüllülerde, deksmedetomidin 1 µg/kg yükleme dozunda verildikten sonra 0.6 µg/kg/saat infüzyona geçilerek PaCO<sub>2</sub> reaktivitesi ve oteregülasyon değerlendirilmiş, hafif derecede PaCO<sub>2</sub> yükselmesine karşın oteregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (90).

Hayvan çalışmaları deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçişi inhibe ederek epilepsi eşiğini azalttığını göstermiştir (91). Epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda, deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağladığı gösterilmiştir (92).

Deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin de olduğu ve bu etkiye yol açan  $\alpha_2$  adrenoreseptör alt tipinin  $\alpha_{2A}$  olduğu belirtilmiştir (59). Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 µg/kg) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, bunun yanı sıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (89). Yine yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 µg/kg) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde azalma (kortekste % 31, striatumda ise % 20 oranında) bildirilmiştir (93). Ayrıca, deksmedetomidinin neonatal periyotta nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği gösterilmiştir (94).

Köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (62). Yine köpeklerde farklı dozlarda uygulanan (0.5, 1 ve 2 µg/kg) deksmedetomidinin doz ile ilişkisiz olarak izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (95).

## 2.7. İNTRAKRANİAL BASINÇ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Normal şartlar altında intrakraniyal kompartmanın % 80 'ni beyin dokusu, % 10 'u serebro spinal sıvı ve % 10'u da kandan oluşur (96). İntrakranial içerik kafatası denilen kemik yapı içinde korunmuştur. Herhangi bir nedenle intrakranial komponentlerden birindeki artma intrakranial volümde artışa, dolayısıyla intrakranial hipertansiyona neden olur. Burada bilinen ilke “ Monro-Kelly doktrinini ” dir. Beyin dokusu kafatası içerisinde genişleyemediği için herhangi bir nedenle intrakraniyal hacim arttığında serebral kan akımı veya serebrospinal sıvı (CSF) yapımı azalır. Bu ilk kompensatuar mekanizma ile BOS'un spinal subaraknoid yüzeylerden emilimi artar veya serebral venokonstrüksiyon ile kalbe venöz dönüş artırılır. Bu mekanizmalar tüketildiğinde intrakraniyal volüm yavaş yavaş artarak İKB yükselir (97).

İKB normalde; erişkin ve büyük çocuklarda 0-15 mmHg, küçük çocuklarda 3-7 mmHg ve infantlarda ise 1,5-6 mmHg 'dır. Pratikte 20 mmHg ve üzerindeki değerler artmış İKB olarak değerlendirilir. İKB yükselmesi kafa travmalarında en çok korkulan komplikasyon olan intrakraniyal herniasyonlara ve hücre iskemisine yol açar. İKB en çok yer işgal eden ve kitle etkisi yapan patolojilerde yükselir (98).

### 2.7.1. İKB ölçüm yöntemleri :

- 1) Ekstrakraniyal
- 2) Ekstradural
- 3) İntradural
  - a) Subdural ölçüm metodu
  - b) İntraparankimal ölçüm metodu
  - c) İntraventriküler ölçüm metodu
  - d) Subaraknoid ölçüm metodu
  - e) Lomber subaraknoid ölçüm metodu

**2.7.1.1 Ekstrakraniyal:** Noninvaziv bir metod olarak infantlarda özel bir tonometre kullanarak ön fontonelden kafa içi basınç ölçümü rapor edilmiştir. Yetişkinlerde ise yapay bir fontanel oluşturulması düşünülmüştür. Bu kemik dekompresyonu yapılan hastalarda nonkantitatif İKB ölçümüdür (99).

**2.7.1.2. Ekstradural:** Epidural basınç monitörizasyonu günümüzde kullanılmakta olan tekniklerden az invaziv olanlarındandır. Dura sağlam bırakıldığı için intraserebral

enfeksiyon riski azdır. Bu yöntem epidural olarak yerleştirilen bir transduserin kullanımı ile yapılabilir. Dural gerilim ölçümlere etki edeceğinden dolayı duranın sağlam olduğu durumlarda dural gerilim güç vektörünün sıfır olması gerekmektedir (100).

### **2.7.1.3 İntradural:**

**a) Subdural ölçüm metodu:** Burr hole aracılığı ile dura açılarak subdural mesafeye yerleştirilen transduser ile ölçülür (101).

**b) İntraparankimal ölçüm metodu :**Serebral doku basıncı parankim içi yerleştirilen transduser ile ölçülür. Parankimin travmatize edilmesi ve enfeksiyon riski vardır. Son yıllarda fiberoptik kateterler kullanılmaktadır. Fakat fiyatları oldukça yüksektir. (102).

**c) İntraventriküler ölçüm metodu:** Katater aracılığı ile direkt olarak ventrikül içi basınç ölçümü yapılır. Basit olması, dekompresyon amacıyla BOS alınabilmesi, ventrikül, içine bazı maddeler verilebilmesi yönünden avantajlıdır. Kafa travmalı hastalarda ventriküllerin küçük olması, enfeksiyon ve intrakraniyal kanama riski ve katater kullanılmışsa kataterin tıkanması başlıca dezavantajlarıdır (103).

**d) Subaraknoid ölçüm metodu :** Nondominant tarafta koronal sütürün önüne açılan burr hole ile dura ve araknoid açıldıktan sonra subaraknoid mesafeye yerleştirilen transduser ile İKB ölçümü yapılır (104).

**e) Lomber subaraknoid ölçüm metodu:** Özel durumlar haricinde lomber subaraknoid basınç ölçümleri kafa içi basınç artışını takip etmekte faydalı değildir. Psödötümör serebri şüphesi olan hastalarda lomber subaraknoid mesafeye transduser yerleştirilerek yapılan ölçümlerle intermittant olarak artan intrakraniyal basıncın tanınmasında faydalı olmuştur (105).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde Haziran 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında etik kurulun onayı ve denetimi altında yapıldı.

Çalışmamızda daha önce hiçbir klinik çalışmada kullanılmamış, hiçbir şekilde ilaç almamış, aynı çevresel ve besinsel ortamda yetiştirilmiş, ağırlıkları 3000-3500 gram arasında değişen, dişi cinsiyetli 24 adet Yeni Zellanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar her grupta 6 tavşan olacak şekilde rastgele 4 gruba (sham grubu, kontrol grubu, dex 80 mg grubu ve dex 320 mg grubu) ayrıldı. Tüm tavşanlara intramusküler (i.m.) 15 mg/kg xylazine HCL (Rompun %2 BAYER) ve 35 mg/kg ketamine HCL (ketalar PARKE-DAVIS, Eczacıbaşı) ile anestezi verildi. İlave anestezik dozlar, başlangıç dozunun yarısı olacak şekilde, ihtiyaç duyuldukça i.m. olarak uygulandı. Bütün denekler çalışma süresince spontan solunumda muhafaza edildi.

Anestezi uygulanan denekler supin pozisyona alınarak sıvı ve ilaç tedavisi için bir femoral ven, devamlı arteriyel kan basıncı ölçümü içinse bir femoral arter 22 Gauge'lik teflon katater ile kanüle edildi. Devamlı arteriyel basınç monitörizasyonu için arter kanülü Transpac IV marka (Abbott, Ireland) bir transdusere bağlandı. Eksternal auditory meatus seviyesi çalışma boyunca arter basıncı ölçümü için sıfır referans noktası olarak kabul edildi. Elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) sürekli olarak monitörize edildi (Datex Ohmeda S / 5 monitör, Helsinki, Finlandiya).

Anestezi uygulanan tavşanlar pron pozisyonuna alındı. Skalp traş edildi ve polivinil iodinle boyandı. Orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan yaklaşık 2-3 cm'lik vertikal insizyon, %2'lik lidokain ile infiltrasyon anestezi uygulandıktan sonra yapıldı. Perikranyum küt bir diseksiyonla sıyrılarak sağ fronto-parietal bölge açığa çıkarıldı. Sağ parietal bölgeden yüksek hızlı bir drill kullanılarak yaklaşık 3-4 mm çapında kraniotomi açıldı. İntrakraniyal basınç ve ısı ölçümü için intraparakimal basınç ve ısı ölçüm probu (Integra Neurosciences Camino REF : 110-4 BT) özel dış guide içerisinden 0.5-0,7 cm intraparakimal olarak yerleştirildi (Resim 1). Daha sonra tavşanlar supin pozisyona getirilerek sabitlendi. Saha temizliği sağlandıktan sonra %2'lik lidokain ile infiltrasyon

anestezisi uygulandıktan sonra servikal ön yüzde orta hatta vertikal kesiyle bilateral karotid arterler doku diseksiyonu yapılarak ortaya çıkarıldı. Bilateral karotis arterler klemplenmeden önce (Resim 2) bütün deneklerden intraparakimial basınç ve intrakraniyal ısı ölçümü yapıldı. Ölçüme, üretici firmanın önerdiği kalibrasyon işlemi yapıldıktan sonra Integra Neurocare Camino marka monitörle çalışma süresince sürekli olarak devam edildi (Resim3).

Tavşanlar rabdomize olarak dört gruba ayrıldı :

**Grup I** (Sham Grubu, n=6) : Bazal değerleri belirlemek için bu gruba kraniotomi uygulandı fakat iskemi oluşturulmadı.

**Grup II** (Kontrol Grubu, n=6) : Kraniotomiden sonra bazal değerler alınıp bilateral karotis arterler 60 dakika klempe edildi ve sonrasında klempler açılarak 60 dakika reperfüzyon uygulandı fakat tedavi uygulanmadı.

**Grup III.** (n=6) : Kraniotomiden sonra bazal değerler alınıp bilateral karotis arterler 60 dakika klempe edildi ve sonrasında klempler açılarak 80 µg/kg deksmedetomidin 10 dk içerisinde verilerek 60 dk reperfüzyon uygulandı.

**Grup IV.** (n=6) : Kraniotomiden sonra bazal değerler alınıp bilateral karotis arterler 60 dakika klempe edildi ve sonrasında klempler açılarak 320 µg/kg deksmedetomidin 10 dk içerisinde verilerek 60 dk reperfüzyon uygulandı.

Bütün grupların SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri aşağıdaki periyotlarda kaydedildi:

1. Kraniotomiden önce
2. Kraniotomiden sonra
3. İskemi sonrası (60.dk), sham grubunda kraniotomiden 60 dk sonra
4. Reperfüzyon sonrası (120.dk), sham grubunda kraniotomiden 120 dk sonra

Bütün grupların intrakraniyal basınç ve ısı ölçümü ise; kraniotomiden sonra, iskemiden 60 dk sonra ve reperfüzyondan 60 dk sonra kaydedildi. Sham grubunda ise bu ölçümler kraniotomiden hemen sonra ve kraniotomiden 60 ve 120. dakikada kaydedildi.

Reperfüzyon sonrası çalışma sonrasında deneklerden beyin dokusu alınacağı zaman kraniotomi yüksek hızlı drill ve rongeurs ile pariyetal bölgede, 1.5 cm çapında genişletildi. Dura kaldırılarak 1 gr pariyetal beyin dokusu alındı. Beyin dokusu alınan tavşanlar yüksek doz tiyopental ile sakrifiye edildi. Alınan dokular serum fizyolojik içinde -70° C' de saklandı. Lipid peroksidasyonu; lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA'nın tespiti ile yapıldı. Bunun için alınan doku örneklerinde manuel metod kullanılarak doku MDA düzeyleri tayini yapıldı.

### **3.1. Biyokimyasal Protokoller:**

#### **Dokuların Homojenizasyonu ve Doku MDA Ölçümü**

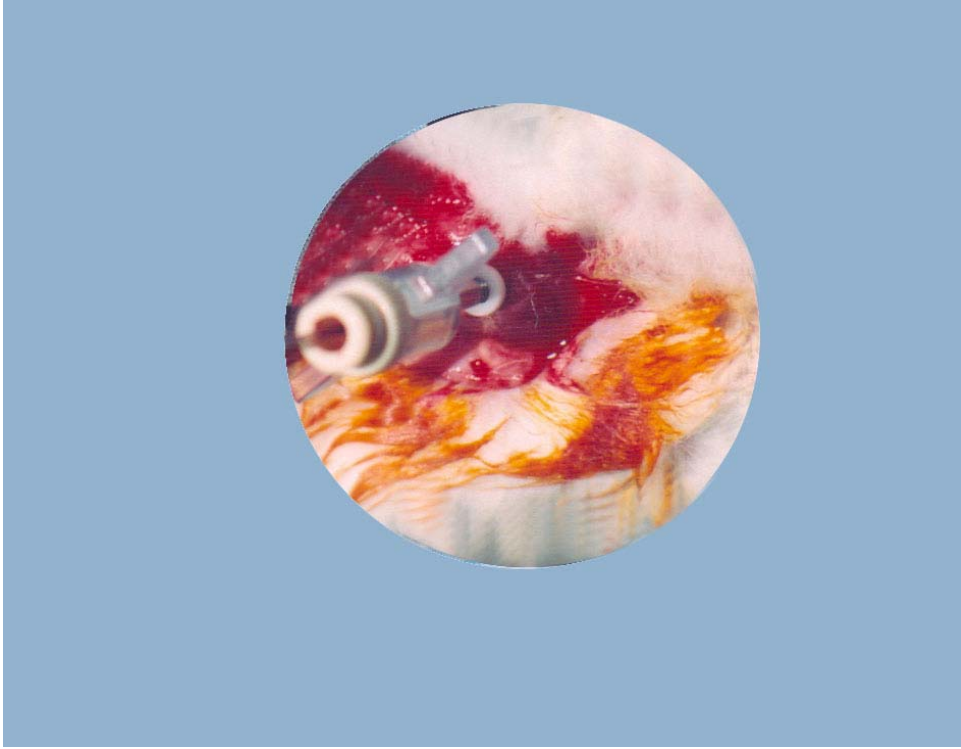
Tavşanlardan alınan ve -70 ° C de saklanan beyin doku örnekleri çözüldükten sonra 0,5 gr doku tartıldı, 150 mM soğuk KCL kullanılarak, % 10' luk homojenat oluşacak şekilde homojenize edildi. Homojenizasyonda Misonix XL 2007 Ultrasonic Cell Disruptor kullanıldı. Oluşan homojenattan tüpe 0,1 ml alındı, üzerine 0,2 ml % 8,1 sodyum dodesilsülfat (SDS) solüsyonu, 1,5 ml % 20 asetik asit solüsyonu (pH>3 olacak şekilde NaOH ilave edildi) ve 1,5 ml % 0,8 TBA (tiobarbütürik asit) sıvı solüsyonu konuldu, vorteksde karıştırıldı. Oluşan karışım distile su içinde 95 ° C de 60 dk kaynatıldı. Daha sonra su altında soğutuldu, 1 ml distile su ve 5 ml n-butanol ve piridin (15:1, v / v) eklendi ve karışım çalkalandı. Oluşan karışım 4000 devir / dk' da 10 dk çevrildi, üst tabakadaki karışımdan örnek alınarak 532 nm' de kör numune yerine homojenat ilave edilmemiş karışımdan konularak köre karşı absorbansı ölçüldü. Sonuçta MDA konsantrasyonu şu formülle elde edildi :

$C = \text{Ölçülen absorbans} \times \text{dilüsyon faktörü} / \text{g doku}$

MDA miktarı düzeyi nmol / g protein yağ doku olarak belirlendi.

### **3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi :**

Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak tablolar halinde verildi. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 13.0 proğramı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans incelemesi (ANOVA) ile yapıldı; Post Hoc Test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda zaman içindeki değişimler tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. Burada anlamlılık tespit ettiğimiz parametrelerin ikili karşılaştırmaları Post Hoc Bonferroni düzeltmeli paired t testi ile yapıldı.



**Resim 1. Deneklerde intraparakimal basınç ölçümü.**



**Resim 2. Bilateral karotis arter klemplenmesi.**



**Resim 3. Deneklerin moniterize edilerek intraparakimal basıncı ölçümü.**

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda ağırlıkları 3000 ile 3500 gram arasında değişen, dişi cinsiyetli 24 adet Yeni Zellanda tipi dişi tavşan kullanıldı. Her bir grupta bulunan tavşanların ağırlıkları benzerdi ( $p>0.05$ ). Gruplarda bulunan tavşanların ağırlık ortalamaları Tablo 2 de verilmiştir.

**Tablo 2. Gruplarda bulunan tavşanların ağırlık ortalamaları (Ort.  $\pm$  SD).**

<i>Gruplar</i>	<i>Ağırlık (gr)</i>
Grup 1 ( <i>Sham, n=6</i> )	3200.0 $\pm$ 70.7
Grup 2 ( <i>Kontrol, n=6</i> )	3258.3 $\pm$ 115.8
Grup 3 ( <i>Deks-80, n=6</i> )	3220.0 $\pm$ 92.7
Grup 4 ( <i>Deks-320, n=6</i> )	3253.3 $\pm$ 102.3

Çalışma süresince intaparankimal olarak ölçülen serebral ısı tüm gruplarda 36°C'nin altına düşmedi ve stabil seyretti. Gruplar arasında, çalışma süresince kaydedilen periyotlarda anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Çalışma süresince grupların ortalama serebral ısıları Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3. Grupların serebral ısı değerleri, (°C, Ort.  $\pm$  SD).**

	Kraniyotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk) <sup>+</sup>	Reperfüzyon sonrası (120.dk) <sup>++</sup>
Grup 1 ( <i>Sham, n=6</i> )	36,45 $\pm$ 0,5	36,38 $\pm$ 0,1	36,21 $\pm$ 0,1
Grup 2 ( <i>Kontrol, n=6</i> )	36,78 $\pm$ 0,3	36,63 $\pm$ 0,3	36,35 $\pm$ 0,1
Grup 3 ( <i>Deks-80, n=6</i> )	36,75 $\pm$ 0,5	36,53 $\pm$ 0,4	36,33 $\pm$ 0,4
Grup 4 ( <i>Deks-320, n=6</i> )	36,61 $\pm$ 0,2	36,41 $\pm$ 0,2	36,31 $\pm$ 0,2

+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra

#### 4.I. Hemodinamik Bulgular :

##### Sistolik arter basıncı (SAB) :

Çalışma süresince kaydedilen periyotlarda grupların SAB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

SAB; bütün gruplarda kraniyotomiden sonra kraniyotomi öncesine göre yükselmesine rağmen bu yükselme sadece Grup1 de anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Tüm gruplarda iskemi sonrası 60. dakikada SAB düşerek kraniyotomi öncesi değere benzer hale geldi ( $p<0.05$ ).

Deksmedetomidinin sırasıyla 80 ve 320 µg/kg uygulandığı Grup 3 ve Grup 4 de SAB; reperfüzyon sonrasında kraniyotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı düşüş tespit edildi ( $p<0.05$ ).

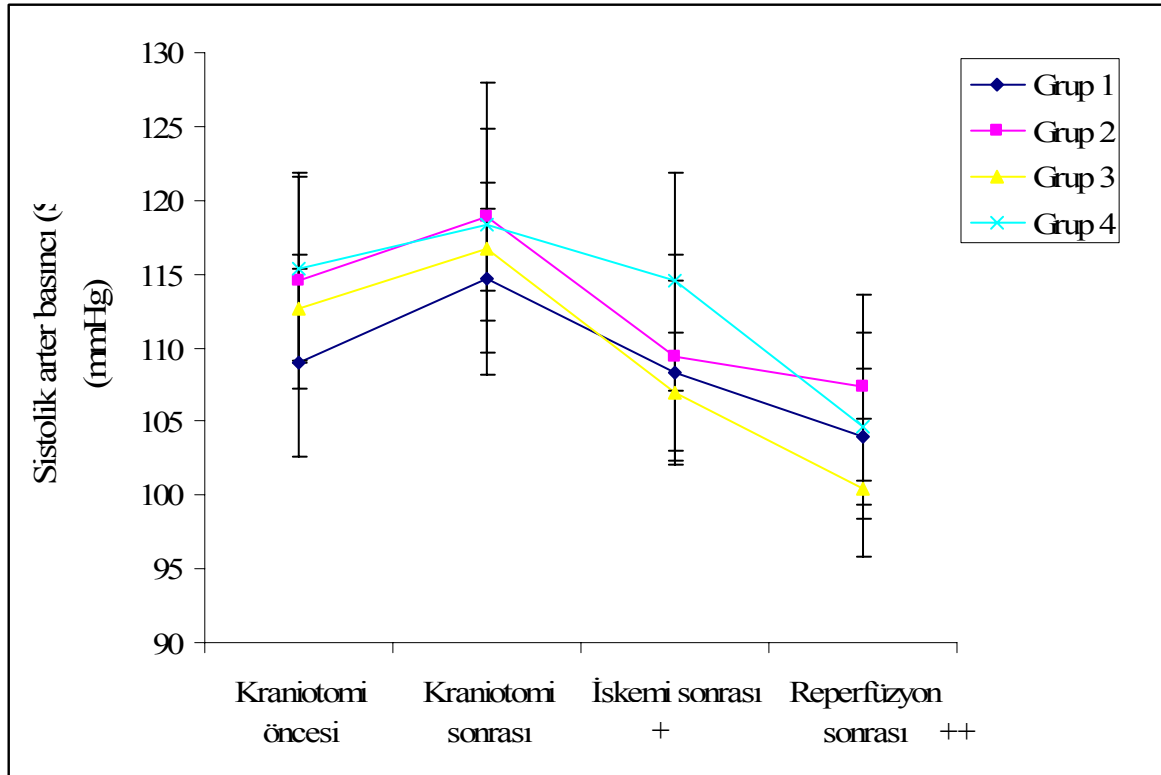
Çalışma süresince grupların ortalama SAB değerleri Tablo 4, kaydedilen periyotlara göre değişimi Grafik 1 ve grupların istatistiksel karşılaştırması ise Tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 4. Grupların sistolik arter basınç (SAB) verileri (mmHg, Ort. ± SD).**

	Kraniyotomi öncesi	Kraniyotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk) <sup>+</sup>	Reperfüzyon sonrası (120.dk) <sup>++</sup>
Grup 1 (n=6)	109,00 ± 6,4	114,66 ± 6,5*	108,33 ± 6,2	104,00 ± 4,6
Grup 2 (n=6)	114,50 ± 7,3	118,83 ± 9,2	109,33 ± 7,0	107,33 ± 6,3
Grup 3 (n=6)	112,67 ± 3,6	116,66 ± 2,8	107,00 ± 4,0	100,50 ± 4,7*
Grup 4 (n=6)	115,33 ± 6,3	118,33 ± 6,5	114,50 ± 7,4	104,66 ± 6,3*

\* $p<0.05$ , grup içi, kraniyotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında.

+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra



**Grafik 1. Çalışma süresince grupların sistolik arter basınç (SAB) değişimi.**

+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra

### **Diyastolik Arter Basıncı (DAB) :**

Çalışma süresince kaydedilen periyotlarda grupların DAB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ).

DAB; Grup 1 ve Grup 2’de kraniotomi sonrasında kraniotomi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldi. Tüm gruplarda iskemi sonrası ve reperfüzyon sonrası DAB değerleri ile kraniotomi öncesi değerler arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Fakat istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte reperfüzyon sonrasında gerek Grup 3’de gerekse Grup 4’de DAB; kraniotomi öncesine göre Grup 1 ve 2’e kıyasla daha büyük oranda düşüş gösterdi.

Çalışma süresince grupların ortalama DAB değerleri Tablo 5, kaydedilen periyotlara göre değişimi Grafik 2 ve gruplar arası DAB’nın istatistiksel karşılaştırması ise Tablo 10’da özetlenmiştir.

**Tablo 5. Grupların diastolik arter basınç (DAB) verileri (mmHg, Ort.  $\pm$  SD).**

	Kraniotomi öncesi	Kraniotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk) <sup>+</sup>	Reperfüzyon sonrası (120.dk) <sup>++</sup>
Grup 1 (n=6)	84,66 $\pm$ 5,1	89,33 $\pm$ 6,4*	86,50 $\pm$ 6,9	82,00 $\pm$ 4,0
Grup 2 (n=6)	88,83 $\pm$ 3,5	92,33 $\pm$ 2,7*	89,00 $\pm$ 2,8	86,00 $\pm$ 3,3
Grup 3 (n=6)	86,66 $\pm$ 5,9	88,33 $\pm$ 5,2	82,33 $\pm$ 5,7	79,33 $\pm$ 5,7
Grup 4 (n=6)	92,16 $\pm$ 5,6	93,33 $\pm$ 7,7	91,50 $\pm$ 7,6	81,83 $\pm$ 8,5

\* $p<0.05$ , grup içi, kraniotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında.

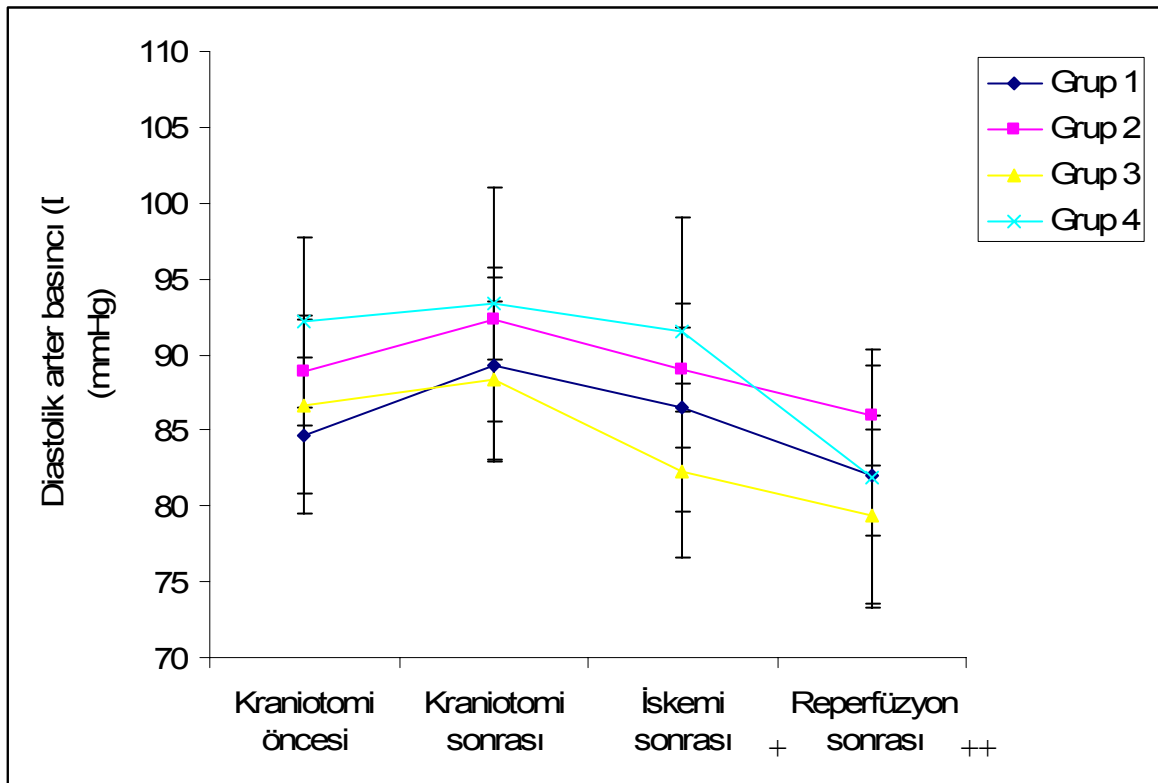
+, Grup 1’de kraniotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1’de kraniotomiden 120 dk sonra

### **Ortalama Arter Basıncı (OAB) :**

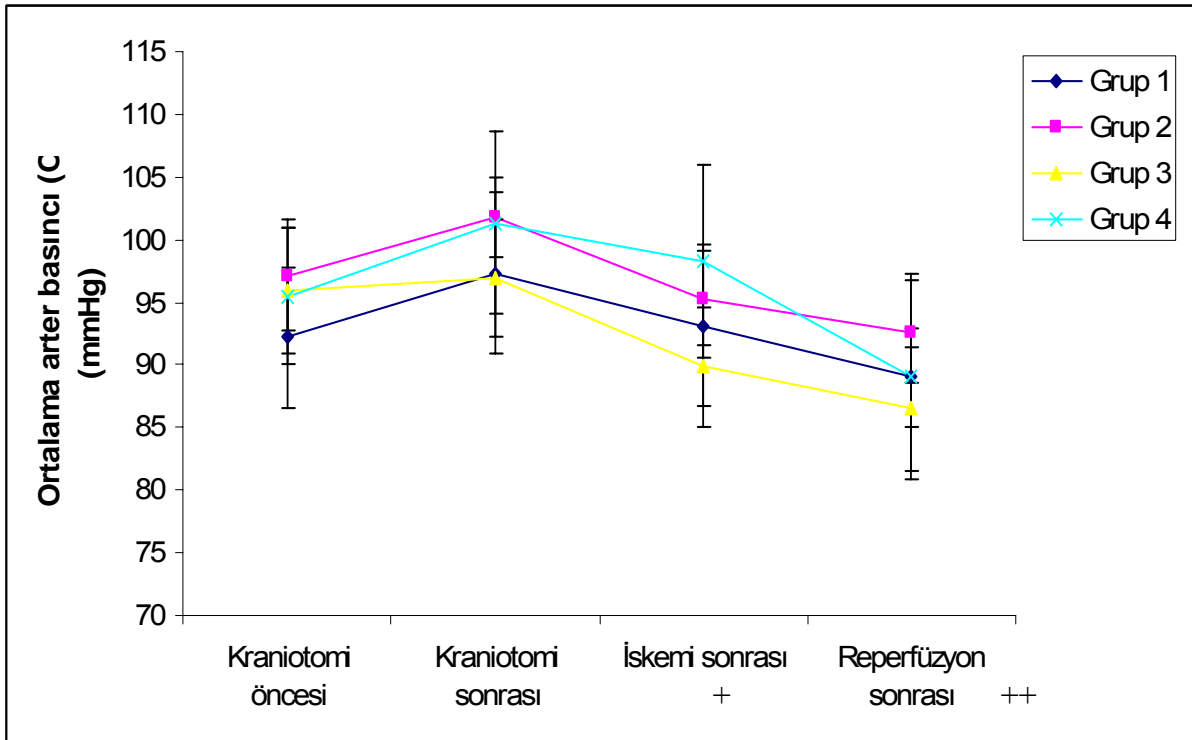
OAB; tüm gruplarda kraniotomi sonrası artmış olup, istatistiksel olarak anlamlı olan sadece grup 1’deki artıştır. İskemi sonrasında ise tüm gruplarda DAB; kraniotomi öncesi değerlere yaklaşmıştır ( $p>0.05$ ). Tüm gruplarda reperfüzyon sonrası OAB, kraniotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında düşük olarak tespit edilirken tedavi gruplarındaki düşüş Grup 1 ve Grup 2’e göre daha yüksek olup, Grup 4 de istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışma süresince kaydedilen periyotlarda grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma süresince grupların ortalama OAB değerleri Tablo 6, kaydedilen periyotlara göre değişimi Grafik 3 ve gruplar arası OAB'nin istatistiksel karşılaştırması ise Tablo 10'da verilmiştir.



**Grafik 2. Çalışma süresince grupların diastolik arter basıncı (DAB) değişimi.**  
+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra



**Grafik 3. Çalışma süresince grupların ortalama arter basıncı (OAB) değişimi.**  
+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra

**Tablo 6. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) verileri, (mmHg, Ort. ± SD).**

	Kraniyotomi öncesi	Kraniyotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk) <sup>+</sup>	Reperfüzyon sonrası (120.dk) <sup>++</sup>
Grup 1 (n=6)	92,17 ± 5,6	97,33 ± 6,5*	93,16 ± 6,4	89,00 ± 4,0
Grup 2 (n=6)	97,17 ± 4,5	101,83 ± 3,2	95,33 ± 3,7	92,66 ± 4,1
Grup 3 (n=6)	95,93 ± 5,1	97,00 ± 4,7	89,83 ± 4,7	86,50 ± 4,9
Grup 4 (n=6)	99,50 ± 5,5	101,33 ± 7,3	98,33 ± 7,7	89,00 ± 8,2*

\* $p < 0.05$ , grup içi, kraniyotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında.

+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra

### Kalp Atım Hızı (KAH):

KAH; tüm gruplarda kraniyotomiden sonra artmakla birlikte bu artış Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı idi. Bütün gruplarda; kraniyotomi öncesine göre iskemi sonrası ve reperfüzyon sonrasında elde edilen KAH değerleri benzerdi ( $p > 0.05$ ).

Çalışma süresince kaydedilen periyotlarda grupların KAH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ).

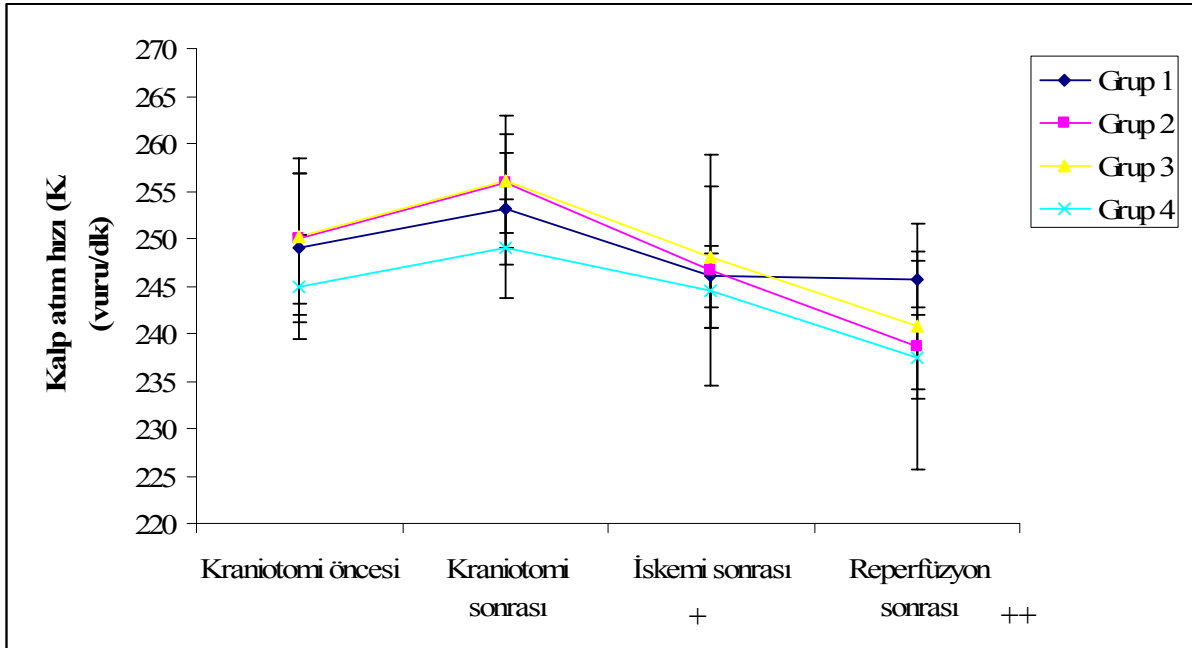
Çalışma süresince grupların ortalama KAH değerleri Tablo 7, kaydedilen periyotlara göre değişimi Grafik 4 ve gruplar arası KAH'nın istatistiksel karşılaştırması ise Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 7. Grupların kalp atım hızı (KAH) verileri (Vuru/dak, Ort.  $\pm$  SD).**

	Kraniyotomi öncesi	Kraniyotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk) <sup>+</sup>	Reperfüzyon sonrası (120.dk) <sup>++</sup>
Grup 1 (n=6)	249,00 $\pm$ 7,9	253,17 $\pm$ 5,9*	246,00 $\pm$ 3,3	245,66 $\pm$ 2,9
Grup 2 (n=6)	250,00 $\pm$ 6,8	255,83 $\pm$ 5,2 *	246,66 $\pm$ 12,1	238,66 $\pm$ 12,9
Grup 3 (n=6)	250,16 $\pm$ 8,2	256,00 $\pm$ 6,9*	248,00 $\pm$ 7,5	240,83 $\pm$ 6,8
Grup 4 (n=6)	244,83 $\pm$ 5,5	249,00 $\pm$ 5,2	244,50 $\pm$ 3,9	237,50 $\pm$ 4,4

\* $p<0.05$ , grup içi, kraniyotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında.

+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra



**Grafik 4. Çalışma süresince grupların kalp atım hızı (KAH) değişimi.**

+, Grup 1'de kraniyotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniyotomiden 120 dk sonra

#### 4.2. İntrakranial Basınç (İKB) Bulguları:

İKB; gruplar arası yapılan karşılaştırmada, kraniotomi sonrası ve iskemi sonrası elde edilen değerlerde sham grubu (Grup 1) ile diğer gruplar arasında ve grupların bir biri ile yapılan karşılaştırmalarında anlamlı farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ). Reperfüzyon sonrası dönemde ise sham grubuna (Grup 1) göre İKB diğer gruplarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ). Yine aynı dönemde Grup 4 de Grup 3' e göre daha düşük İKB değerleri elde edilirken ( $p>0.05$ ), bu iki gruba göre kontrol grubunda (Grup 2) İKB daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ).

Grupların çalışma süresince İKB'nın kaydedildiği periyotlarda her bir grubun İKB'nın değişimi incelendiğinde; sham grubunda (Grup 1) çalışma süresince istatistiksel anlamlı farka rastlanmazken kontrol (Grup 2) ve tedavi gruplarında (Grup 3 ve 4) kraniotomi sonrası döneme göre iskemi sonrasında ve reperfüzyon sonrasında İKB anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ). Bu artış hem kontrol (Grup 2) hem de tedavi gruplarında (Grup 3 ve 4) reperfüzyon sonrası dönemde iskemi sonrası döneme göre daha belirgindi ( $p<0.05$ ).

Çalışma süresince grupların ortalama İKB değerleri Tablo 8, kaydedilen periyotlara göre değişimi Grafik 5 ve gruplar arası İKB'nın istatistiksel karşılaştırması ise Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 8. Grupların intrakraniyal basınç (İKB) verileri, (mmHg, Ort.  $\pm$  SD).**

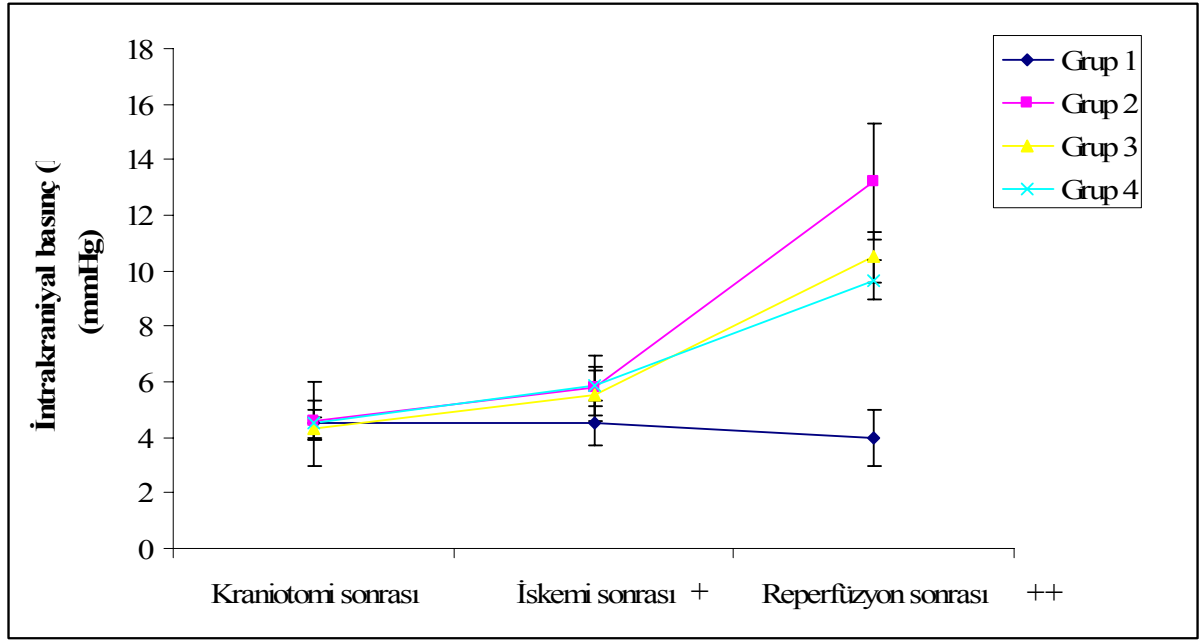
	Kraniotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk) <sup>+</sup>	Reperfüzyon sonrası (120.dk) <sup>++</sup>
Grup 1 (n=6)	4,50 $\pm$ 1,5	4,50 $\pm$ 0,8	4,0 $\pm$ 1,0*‡
Grup 2 (n=6)	4,67 $\pm$ 0,7	5,83 $\pm$ 0,7*	13,16 $\pm$ 2,1* ¶
Grup 3 (n=6)	4,33 $\pm$ 0,4	5,50 $\pm$ 0,9*	10,50 $\pm$ 0,9* ¶ ‡
Grup 4 (n=6)	4,50 $\pm$ 0,5	5,86 $\pm$ 1,1*	9,66 $\pm$ 0,7* ¶ ‡

\*  $p<0.05$ , grup içi, kraniotomi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında.

¶  $p<0.05$ , gruplar arasında, sham grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında.

‡  $p<0.05$ , gruplar arasında, kontrol grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında.

+, Grup 1'de kraniotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniotomiden 120 dk sonra



**Grafik 5. Çalışma süresince grupların intrakraniyal basınç (İKB) değişimi.**  
+, Grup 1'de kraniotomiden 60 dk sonra; ++, Grup 1'de kraniotomiden 120 dk sonra

#### 4.3. MDA Verileri:

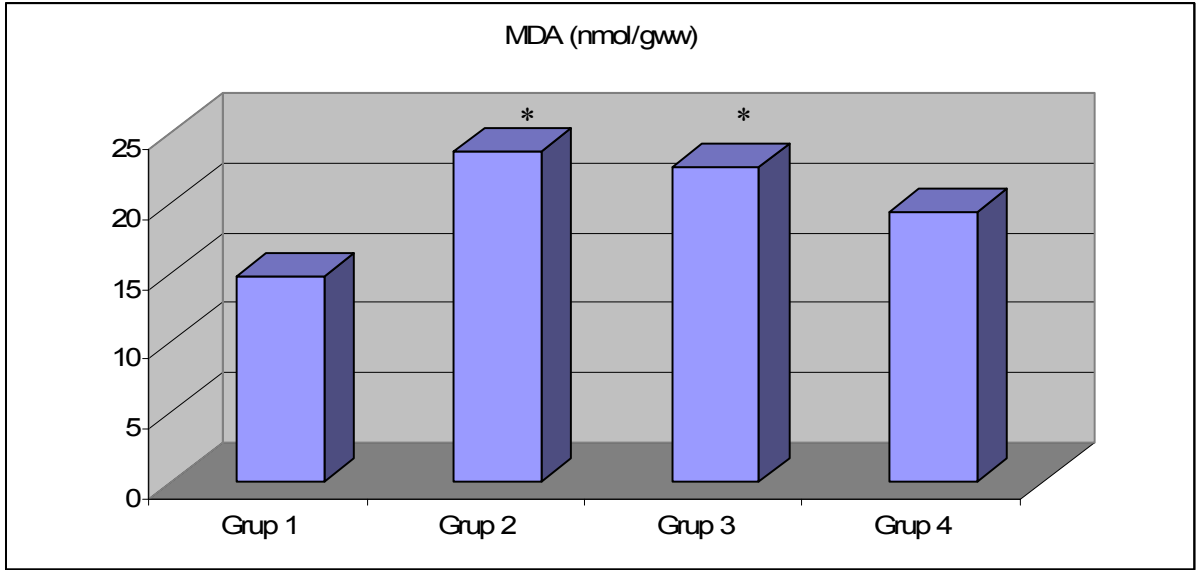
Sham grubu (Grup1) ile karşılaştırıldığında kontrol (Grup 2) ve düşük doz deksmedetomidin uygulanan grupta (Grup 3) daha yüksek MDA düzeyleri elde edilirken ( $p < 0.05$ ), yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grup (Grup 4) ile sham grubu arasında anlamlı fark tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ). Fakat yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grubun (Grup 4) MDA düzeyleri kontrol ve düşük doz deksmedetomidin grubuna göre daha düşük olmasına rağmen bu iki grup (Grup 2 ve 3) ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Grupların ortalama MDA düzeyleri Tablo 9 ve Grafik 6'da, gruplar arası istatistiksel karşılaştırma ise Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 9. Grupların MDA düzeyleri (nmol/gww, Ort.  $\pm$  SD)**

	MDA
Grup 1 ( <i>Sham</i> , n=6)	14,78 $\pm$ 3,92
Grup 2 ( <i>Kontrol</i> , n=6)	23,74 $\pm$ 2,52*
Grup 3 ( <i>Deks-80</i> , n=6)	22,57 $\pm$ 7,41*
Grup 4 ( <i>Deks-320</i> , n=6)	19,37 $\pm$ 2,48

\* $p < 0.05$ , gruplar arasında, sham grubu ile karşılaştırıldığında.



**Grafik 6. Grupların MDA düzeyleri.**

\* $p < 0.05$ , gruplar arasında, sham grubu (*Grup 1*) ile karşılaştırıldığında.

**Tablo 10. Grupların hemodinamik verilerinin, intrakraniyal basınçlarının (İKB) ve MDA düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması.**

		Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 3-4
<b>SAB</b>	<b>KÖ</b>	P=0.459	P=0.753	P=0.339	P=0.959	P=0.996	P=0.886
	<b>KS</b>	P=0.731	P=0,959	P=0.799	P=0.437	P=0.999	P=0.509
	<b>İS</b>	P=0.994	P=0.820	P=0.396	P=0.650	P=0.544	P=0.094
	<b>RpÖ</b>	P=0.761	P=0.734	P=0.997	P=0.217	P=0.860	P=0.618
<b>DAB</b>	<b>KÖ</b>	P=0.552	P=0.917	P=0.109	P=0.898	P=0.712	P=0.320
	<b>KS</b>	P=0.832	P=0.992	P=0.677	P=0.677	P=0.992	P=0.507
	<b>İS</b>	P=0.904	P=0.676	P=0.540	P=0.299	P=0.904	P=0.093
	<b>RpÖ</b>	P=0.677	P=0.875	P=1.000	P=0.268	P=0.649	P=0.894
<b>OAB</b>	<b>KÖ</b>	P=0.405	P=0.654	P=0.124	P=0.974	P=0.879	P=0.654
	<b>KS</b>	P=0.569	P=1.000	P=0.657	P=0.512	P=0.999	P=0.599
	<b>İS</b>	P=0.928	P=0.785	P=0.482	P=0.429	P=0.482	P=0.111
	<b>RpÖ</b>	P=0.710	P=0.884	P=1.000	P=0.302	P=0.710	P=0.884
<b>KAH</b>	<b>KÖ</b>	P=0.996	P=0.993	P=0.755	P=1.000	P=0.642	P=0.619
	<b>KS</b>	P=0.875	P=0.854	P=0.649	P=1.000	P=0.249	P=0.231
	<b>İS</b>	P=0.999	P=0.972	P=0.988	P=0.991	P=0.965	P=0.871
	<b>RpÖ</b>	P=0.467	P=0.739	P=0.336	P=0.967	P=0.995	P=0.894
<b>İKB</b>	<b>KS</b>	P=0.990	P=0.990	P=1.000	P=0.926	P=0.990	P=0.990
	<b>İS</b>	P=0.118	P=0.316	P=0.199	P=0.934	P=0.991	P=0.991
	<b>RpÖ</b>	P=0.000	P=0.000	P=0.000	P=0.018	P=0.002	P=0.737
<b>MDA</b>		P=0.013	P=0.035	P=0.325	P=0.970	P=0.368	P=0.662

*SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, KAH: Kalp atım hızı, İKB: İntrakraniyal basınç, MDA: Malondialdehit düzeyi, KÖ: Kraniyotomi öncesi dönem, KS: Kraniyotomi sonrası dönem, İS: İskemi uygulanmasından 60 dk sonra, RpÖ: Reperfyondan sonra (120.dk)*

## 5. TARTIŞMA

Hücrel enerji eksikliği iskemik hasarın gelişmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Beyin enerji gereksinimi için aerobik glikoliz ile ATP elde etmektedir. Fakat iskemide ATP sentezi hızla bozulduğu için beyin hücreleri istirahat membran potansiyelini devam ettirmez. Membran depolarizasyonu sonucu voltaj duyarlı kanallardan Na ve Ca hücre içerisine girer ve nöral sinapslardan nörotransmitter salınımını başlatır (106). Bu nörotransmitterlerden en önemlisi glutamattır. Salınan glutamat NMDA ve non-NMDA tipi glutamat reseptörlerini aktive ederek postsinaptik olarak etki gösterir. Bunun sonucunda intrasellüler kalsiyumda büyük bir artış olur ve kalsiyum aracılı hücre ölümüne sebep olabilir. Artan hücre içi kalsiyum belirli bir seviyenin üzerine çıkınca hücre ölümüne yol açabilen hücre içi proteaz, lipaz ve nükleaz gibi enzimler aktive olur (107).

Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikallerin nöronal hücre, plazma ve organel membranları, vasküler endotel hücre membranı ve myelinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur. Postiskemik dokularda en önemli serbest oksijen radikalleri (SOR) kaynağı olan ksantin oksidaz enzimi, reperfüzyon sonrası moleküler oksijeni kullanarak hipoksantini ksantine çevirir. Ancak bu işlem sırasında süperoksit anyonu açığa çıkar. Süperoksit ve hidrojen peroksit zayıf reaktifler olup dokuda direk bir hasar oluşturmazlar. Ancak demir ve bakır gibi metallerin varlığında daha güçlü reaktiflere çevrilerek hücre hasarına katkıda bulunurlar (108).

Lipid peroksidasyonu aslında poliansatüre lipidlerin oksidatif yıkımıdır (109). Bu yıkım, genişleyen bir zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Plazma membranı ve hücre içi organellerde lipid peroksidasyonu hemen hemen tüm serbest radikal kaynakları tarafından tetiklenebilir ve ortamdaki demir ve bakır gibi metallerin varlığında potansiyalize edilebilir. Bu reaksiyon tüm yeni oluşmuş kimyasal serbest radikaller tükeninceye kadar devam eder. Membran yağ asitlerinin peroksidasyonundan sonra oluşan kısa zincirli yağ asitleri, membran geçirgenliğini ve viskozitesini önemli ölçüde etkiler (109).

İskemide başlayan lipolizin, reperfüzyon süresince de devam ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle reperfüzyonda, enzimatik lipoliz ve lipid peroksidasyonu, membran hasarında sinerjizm içinde sürmektedir. Perokside olmuş yağ asitleri, lipolizi gerçekleştiren fosfolipazlar için doğal yağ asitlerine oranla daha iyi substratlardır. Ayrıca bir kısır döngü içerisinde lipid peroksidasyon ürünleri de fosfolipaz aktivitesini stimüle

etmektedirler.

Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyeli azalması, membrana bağlı enzimlerde (Örn: Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaz) aktivite azalması hücrede fonksiyonel hasara neden olurken (110), lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin (mitokondrial matriks enzimleri, lizozomal enzimler gibi) hücre içine salınması sonucu lizozomal proteolitik enzimlerin hücre içinde proteolize yol açması da hücrede yapısal hasara neden olmaktadır (111).

Lipid peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısında yıkılım ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu sitotoksik metabolitler; malondialdehid (MDA) gibi alkaneller ve 4-hidroksinonenal gibi hidroksialkenallerdir. Malondialdehid sınıfından olan tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), iskemi reperfüzyon olayında lipid peroksidasyonunun en duyarlı göstergeleridir (112).

İskemi reperfüzyon hasarında meydana gelen lipid peroksidasyonunu engellemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir antiaritmik olan meksiletin, lipid peroksidasyon düzeyini düşürmekte ve nöroprotektif etki sağlayabilmektedir (113). Yine lipid peroksidasyon üzerinden nöroprotektif etkisi olduğu ve gerek klinik gerekse yapısal iyileşme sağladığı gösterilen magnezyum da çalışılan ve ümit bağlanan bir ilaçtır. Tirotropin salıcı hormon ve TRH analogları pek çok çalışmada kullanılmış ve spinal kord kan akımını iyileştirme, lipid yıkımını azaltma, endojen opioidlerin etkisini antagonize etme gibi etkileriyle iyi sonuçlar bildirilmiştir. Demir bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eden ancak glukokortikoid aktivitesi olmayan 21-aminosteroidlerin spinal hasar modellerinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Braugher ve Hall yüksek doz metilprednizolonun (30 mg/kg, iv) lipid peroksidasyonu azalttığı, ATPaz gibi membrana bağlı enzimleri ve nöroflamanlar gibi intraselüler moleküler yapıları koruduğunu göstermişlerdir (114).

Yüksek oranda potent ve selektif  $\alpha_2$ -adrenoreseptör agonisti olan deksmedetomidin sedatif, analjezik ve sempatolitik özelliklere sahiptir. Ayrıca akut nöronal hasarda  $\alpha_2$ -reseptör agonislerinin özellikle de deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir (68, 88, 93, 115-119). Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı (89), inkomplet serebral iskemide ise deksmedetomidin uygulamasıyla histopatolojik iyileşmenin doza bağımlı olarak kontrole göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (92). Yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde kortekste % 31, striatumda ise % 20 oranında

azalma bildirilmiştir (120). Ayrıca, dekmedetomidinin neonatal periyotta nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği rapor edilmiştir (94). Fakat deksmedetomidinin nöroprotektif mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda serebral iskeminin sistemik dolaşımda ve ekstraselüler beyin katekolamin konsantrasyonunda artışla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (119,121). Bu nedenle sempatik aktiviteyi baskılayıcı işlemlerin nörolojik hasarı azaltabildiği düşünülmektedir. Sempatik aktivitenin baskılanmasıyla oluşan nöroprotektif etki ise birkaç mekanizmaya bağlanmaktadır. Bunlar;

1. Katekolaminler iskemi esnasında zaten bozulmuşmuş olan serebral oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengeyi daha da bozan serebral metabolik hızı artırır (122,123).
2. Yüksek katekolamin konsantrasyonları aynı zaman da intraselüler katabolik enzimlerin (eksitotoksin) aktivasyonuna neden olan hücre içi kalsiyum girişini artıran glutamat gibi eksitatör nörotransmitere pramidal nöronların duyarlılığını artırır (124).
3. Ayrıca nöronal doku, aşırı yüksek katekolamin konsantrasyonuna maruz kaldığı zaman direk nörotoksik etki ortaya çıkabilmektedir (125).
4. Artmış sempatik aktivitenin iskemik penumbrada perfüzyonu azaltması da mümkündür. Çünkü ganglion blokajı uygulanmış ratlarla karşılaştırıldığında sempatik olarak intak ratlarda iskemik hipotansiyon SKA'da daha fazla azalmaya yol açmaktadır (126). Bu nedenle katekolamin konsantrasyonunun baskılanması serebral oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengeyi daha iyi koruyarak, eksitotoksiditeyi azaltarak, katekolaminlerin direk toksik etkisini ortadan kaldırarak ve iskemik penumbradaki perfüzyonu düzelterek nöroprotektif etki oluşturabilirler.

Bir çok araştırmacı deksmedetomidinin serebral iskemiye bağlı gelişen enerji yetersizliği esnasında noradrenalin ve glutamatın aşırı salınımını baskılayarak yukarıda belirttiğimiz olumlu etkilerle iskemik hasarı azalttığını bildirilirken, Engelhard ve arkadaşları 2002 yılında ratlara hemorajik hipotansiyona ek olarak tek taraflı karotis arteri bağlayarak oluşturdukları serebral iskemi modeli esnasında deksmedetomidinin serebral nörotransmitter konsantrasyonuna etkisini incelediği çalışmalarında; deksmedetomidinin periferik katekolamin konsantrasyonunu baskılayarak serebral ekstraselüler katekolamin veya glutamat

konsantrasyonunun artışı baskılamadığını tespit ettiler (127). Sonuçta serebral katekolamin modülasyonunun deksmedetomidinin serebral koruyucu etkisiyle ilişkili olmadığını savunmuşlardır. Fakat yapılan bu çalışmaları karşılaştırırken unutulmaması gereken önemli bir nokta bu çalışmalarda beyinin farklı bölgeleri ve farklı iskemi modelleri kullanılmış olmasıdır.

Daha öncede belirttiğimiz gibi eksitatör aminoasit olan nörotransmitter glutamatin serebral iskemi esnasında aşırı salıverilmesi nöronal dokunun ölümünü tetiklemektedir. Deksmetomidinle, ratlarda yapılan bir çalışmada; hipoksik stres veya potasyum kloridle uyarılmış depolarizasyon esnasında beyin hipokampal alanında deksmedetomidinin glutamatin aşırı salıverilmesini baskıladığı bildirilmiştir (128). Yine astrosit kültüründe in vitro yapılan bir çalışmada deksmedetomidinin nörotransmitter glutamatin ön molekülü olan glutaminin oksidatif metabolizmasını artırarak glutamatin sentezini azalttığı rapor edilmiştir (129). Bu nedenle de deksmedetomidinin ekstraselüler beyin glutamatin yükselmesini engelleyerek nöroprotektif etki oluşturduğu savunulmuştur. Fakat tavşanlarda global serebral iskemi modelinde yapılan bir çalışmada hipokampal alanda glutamat konsantrasyonunda sürekli bir azalma gösterilememiştir (130). Engelhard ve arkadaşları da ratlara hemorajik hipotansiyona ek olarak tek taraflı karotis arteri bağlayarak oluşturdukları serebral iskemi modeli esnasında deksmedetomidinin ekstraselüler glutamat konsantrasyonu değişikliği ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir (127).

Hall ve arkadaşlarının 2004' de subdural balon koyarak intrakranial hipertansiyon ve kardiyak disfonksiyon oluşturdukları bir çalışmada; intrasisternal deksmedetomidin ve yapısal izomeri olan levomedetomidine verilmiş ve intrakranial hipertansiyonu takiben gelişen kardiyak disfonksiyonu önlemede deksmedetomidinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuç olarak deksmedetomidinin hemodinamik parametrelerdeki yükselişi kısıtladığı, myokardiyal katekolamin ve MDA düzeyinde artışı baskıladığı gösterilmiştir (120). Bunun üzerine biz deksmedetomidinin myokardiyal lipid peroksidasyonunun baskıladığı gibi beyin lipid peroksidasyonunda baskılayabileceğini de düşündük ve literatür araştırması yaptık. Fakat deksmedetomidinin, serebral dokudaki lipid peroksidasyonu üzerine etkisi ile ilgili bir bilgiye rastlayamadık. Bu nedenle biz deksmedetomidinin serebral dokudaki lipid peroksidasyonunu azaltarak nöroprotektif etki oluşturduğu veya en azından diğer mekanizmalara ek olarak nöroprotektif etkiye katkıda bulunduğu hipotezini ortaya attık. Her iki karotisin geçici olarak bağlanıp açılmasıyla oluşturulan geçici global serebral iskemi modelinde deksmedetomidinin

düşük ve yüksek farklı iki dozunun, serebral doku hasarı ve lipid peroksidasyonunun hassas bir göstergesi ve son ürünü olan MDA üzerine etkisini inceledik.

Deksmetomidin veya farklı ajanların nöroprotektif etkinliğini araştırmak için birçok serebral iskemi modeli kullanılmıştır. Bizim çalışmamızdaki gibi karotislerin geçici olarak bilateral klempe edilip açılması ile oluşturulan geçici global iskemi modeli kabul görmüş en yaygın kullanılan modellerden biridir. Bu çalışmalarda kullanılan rat ve tavşanlara 30 dakika veya 1 saat iskemi sonrası 1 saat reperfüzyon uygulanmıştır (125,131). Biz de benzer birçok çalışma gibi deneklerin 1 saat süreyle bilateral karotis arterlerini klemplayerek serebral iskemi ve daha sonrasında klempleri açarak 1 saat süreyle reperfüzyon uyguladık.

Serebral veya nöral doku iskemisiyle yapılan eksperimental çalışmalarda, hasarlı dokuda lipid peroksidasyon düzeyinin iskemi veya travmadan 1 ile 2 saat sonra maksimuma ulaştığı ve daha sonra progresif olarak azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle biz de çalışmamızda iskemiden 2 saat, reperfüzyondan ise 1 saat sonra lipid peroksidasyonunun en iyi göstergelerinden olan MDA'ı iskemik serebral dokuda çalıştık.

Çalışmamızda iskemi-reperfüzyon uygulamadığımız sham grubu ile tedavi uygulamadığımız kontrol grubunu karşılaştırdığımızda anlamlı bir lipid peroksidasyon gerçekleştiğini tespit ettik. Tedavi grupları ile sham grubunu karşılaştırdığımızda ise yüksek doz deksmedetomidin uyguladığımız grup ile sham grubu arasında MDA açısından istatistiksel fark tespit etmezken düşük doz deksmedetomidin uyguladığımız grupta sham grubuna göre lipid peroksidasyonunu anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Yaklaşık olarak 320 µg/kg gibi yüksek dozlarda uygulanan deksmedetomidinin serebral dokuda iskemi-reperfüzyon sonucu gelişen lipid peroksidasyonunu daha iyi baskıladığı sonucuna vardık.

Deksmetomidinin nöroprotektif etkisi üzerine daha önce yapılan çalışmalarda uygulanacak doz üzerinde de tartışmalar vardır. Rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin anti-iskemik etkisinin 100 µg/kg ve üzeri yüksek dozlarda gerçekleştiği bazı araştırmacılar tarafından savunulurken (118,119,132) bazı araştırmacılar, Halonen ve arkadaşları (116) ile Kuhmonen ve arkadaşlarının (68) tarafından eksitotoksik hücre ölümü ile ilişkili eksperimental modellerde tespit ettiği deksmedetomidinin U şekilli doz yanıt eğrisine sahip olduğu bilgisinin ışığında bu elde edilen sonuçların şaşırtıcı olduğunu öne sürmüşlerdir. Jolkkonen ve arkadaşları 9 µg/kg gibi rölatif olarak daha düşük dozda uygulanan deksmedetomidinin daha az sistemik yan etkiyle geçici fokal serebral iskemide nöroprotektif etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (88). Ancak bu bildirilen araştırma sonuçlarını direk olarak karşılaştırmak zordur. Çünkü bu çalışmalarda farklı hayvan türleri, farklı uygulama

yolları ve farklı iskemi modelleri kullanılmıştır. Biz bu çalışmamızda deksmedetomidinin iskemi-reperfüzyon hasarını önleyip önlemediği konusunu incelemedik. Eğer böyle bir amaç gütsedydik histopatolojik bir çalışma yapmamız gerekecekti. Biz bu çalışmamızda sadece, özellikle reperfüzyon döneminde hücre ölümünde önemli bir faktör olan lipid peroksidasyonunu deksmedetomidinin baskılayıp baskılayamayacağını araştırdık. Sonuç olarak ise deksmedetomidinin özellikle yüksek dozlarda lipid peroksidasyonunu baskılayabildiğini tespit ettik.

Daha önce yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu histopatolojik çalışmalarla infarkt volümünü azaltılması ile gösterilmiş ve daha önce de belirttiğimiz gibi mekanizması konusunda birçok görüş öne sürülmüştür. Bizim bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar deksmedetomidinin oluşturduğu nöroprotektif etkinin altında yatan mekanizmalar içerisinde lipid peroksidasyonunu baskılayabilme özelliğinin de bulunduğu yönündedir.

Son yıllarda yoğun bakımdaki kritik hastalar ve cerrahi altındaki hastalar için deksmedetomidinin avantajlı olabilecek değişik semptomatik etkileri bir çok klinik çalışma ile incelenmiştir (69). Bu semptomatik etkiler aynı zamanda serebral iskemide arzu edilen koruyucu etkiye katkıda bulunabilmektedir. Kuhmonen ve arkadaşları ratlarda orta serebral arterin geçici ve devamlı olarak oklüzyonu esnasında deksmedetomidinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında; pre ve postiskemik periyotlarda deksmedetomidinin hemodinamik stabiliteyi sağladığını ve iskemik hasarı arttırdığı bilinen hipotansiyon oluşturmaksızın oklüzyon esnasında kan basıncını azalttığını tespit etmişlerdir (92). Bu araştırmacılar aynı zamanda iskemi uyguladıkları kontrol hayvanları ile karşılaştırdığında, normalde reperfüzyonun başlangıcında görülen kan basıncındaki dalgalanmaların deksmedetomidin uyguladıkları hayvanlarda görülmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da reperfüzyon esnasında uygulanan deksmedetomidine bağlı olarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları düştü. Bu düşüş yüksek doz deksmedetomidin uyguladığımız grupta en belirgindi. Fakat çalışmamızda arter basınçlarındaki düşüş hiçbir zaman hipotansiyon sınırını geçmedi. Yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin plazma norepinefrin konsantrasyonunu azaltarak ve sempatik aktiviteyi baskılayarak doza bağımlı bir şekilde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (73,74).

Çalışmamızda kalp atım hızı özellikle yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grupta daha belirgin olarak düşmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat deksmedetomidinle yapılan bazı çalışmalarda belirgin bradikardi görüldüğü ve bunun dozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (133). Deksmetomidin uygulamasıyla görülen kalp atım

hızındaki azalmanın mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Fakat artmış baroreseptör duyarlılığı, azalmış norepinefrin salıverilmesi ve artmış vagal tonus kalp atım hızındaki azalamadan sorumlu tutulmaktadır (57).

Deksmedetomidin  $\alpha_2$ -reseptör agonistidir ve bu reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler. Kortikal kan damarlarında presinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir (134). Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak ( $\alpha_2$ -agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir.

Pentobarbital ve izofluran ile anestezi uygulanan köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidinin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstrüksiyon oluşturduğu gösterilmiştir (62). Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda (0.5, 1 ve 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) deksmedetomidinin izofluran ve sevoflurana bağılı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir (95).

Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv bolus uygulamayı takiben 0.2 ve 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  saat deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonu azalmasına karşın SKA 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın direkt olarak serebral düz kaslardaki  $\alpha_2$  reseptörler yoluyla oluşan vazokonstrüksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompansatuar SKA değişikliklerine bağılı olabileceği bildirilmiştir (134). Gönüllülerde deksmedetomidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  yükleme dozu verildikten sonra 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  saat idame infüzyona geçilerek PaCO<sub>2</sub> reaktivitesi ve oteregülasyon değerlendirilmiştir. Hafif derecede PaCO<sub>2</sub> yükselmesine karşın oteregülasyonun korunduğu gözlenmiştir (90).

Deksmedetomidinle görülen bu  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör aracılı serebral vazokonstrüksiyon ve serebral kan akımında (SKA) azalma, ilk olarak Zornow ve arkadaşlarına serebral iskemide koruyucu etkiye katkıda bulunabilecek olan deksmedetomidinin intrakraniyal basıncı düşürebileceği fikrini getirmiştir. Bunun üzerine tavşanlarda akut kriyojenik hasar modelinde, intrakraniyal basınç (İKB) üzerine deksmedetomidinin 20, 80 ve 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  gibi üç farklı dozunun etkisini incelediler (133). Deksmedetomidinin 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  uygulandığı grupta, İKB'ı % 31 oranında azalttığını, 80 ile 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  uygulandığı grupta ise İKB değişmediğini tespit ettiler. Bizim çalışmamızda ise bilateral karotisleri bağladıktan sonraki ilk saatte yani iskemi sonrası dönemde intrakraniyal basınç önemli ölçüde yükselmedi. İntrakraniyal

basıncıdaki belirgin yükselme reperfüzyon döneminde meydana geldi. Muhtemelen bu durum sitotoksik ödeme bağlıydı. Zornow ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda gerek düşük gerekse de yüksek doz deksmedetomidin uyguladığımız grupta İKB'ı tedavi uygulamadığımız kontrol grubuna göre daha düşük tespit ettik. Yüksek ve düşük doz deksmedetomidin uyguladığımız gruplar arasında da bir miktar yüksek doz uyguladığımız grupta daha düşük İKB elde etmemize rağmen istatistiksel açıdan önemli farka rastlayamadık. Deksmetomidin uyguladığımız gruplarla sham grubunu karşılaştırdığımızda ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulduk. Yani bizim çalışmamız global serebral iskemi modelinde deksmedetomidinin kafa içi basıncını hafif derecede düşürdüğünü ve yüksek ile düşük doz uygulama arasında İKB'ı düşürmede fark olmadığını göstermektedir.

Deksmetomidinin İKB' düşürücü etkisinin serebral vazokonstriksiyona bağlı olarak serebral kan akımında (SKA) ve serebral kan volümünde azalma sonucu olabileceği gibi (120,135) lipid peroksidasyonunu önleyerek sitotoksik ödemi azalması sonucu da olabilir. Virtanen ve arkadaşları ratlarda subkutan olarak 10 µg/kg dan daha yüksek dozlarda deksmedetomidinin doza bağlı olarak diüretik, natrüretik ve kaliüretik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (136). Bu nedenle bazı yazarlarda deksmedetomidinin iskemiye bağlı beyin ödemi ve İKB'daki yükselmeyi diüretik etkisine bağlı olarak düşürdüğünü savunmaktadır (92).

## 5. SONUÇ

Tavşanlarda bilateral karotis arter klemplenerek oluşturulan geçici global serebral iskemi modelinde deksmedetomidinin hemodinamik parametreler, intrakranial basınç ve doku MDA düzeylerine etkilerini incelediğimiz çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde özetlenebilir.

1. Tavşanlarda bilateral karotis arterleri klemplayerek gerçekleştirdiğimiz geçici global iskemi-reperfüzyon modelimizde sham grubu ile tedavi uygulamadığımız kontrol grubunu karşılaştırdığımızda anlamlı bir lipid peroksidasyon gerçekleştiğini tespit ettik.
2. Deksmetomidinin oluşturduğu nöroprotektif etkinin altında yatan mekanizmalar içerisinde lipid peroksidasyonunu baskılayabilme özelliğinin de bulunduğu kanısına vardık.
3. Yaklaşık olarak 320 µg/kg gibi yüksek dozlarda uygulanan deksmedetomidinin serebral dokuda iskemi-reperfüzyon sonucu gelişen lipid peroksidasyonunu daha iyi baskıladığını saptadık.
4. Deksmetomidin uygulamasını takiben kullandığımız dozlarda arter basınçlarında doza bağımlı olarak düşüş tespit ettik. Fakat hipotansiyon saptamadık.
5. Uyguladığımız dozlarda kalp atım hızında önemli bir değişikliğe rastlamadık.
6. Oluşturduğumuz geçici global serebral iskemi modelinde intrakranial basınç, reperfüzyon döneminde muhtemelen sitotoksik ödeme bağlı olarak iskemi sonrası döneme göre daha anlamlı olarak artmıştır.
7. Çalışmamız global serebral iskemi modelinde deksmedetomidinin kafa içi basıncını hafif derecede düşürdüğünü ve yüksek ile düşük doz uygulama arasında İKB'ı düşürmede fark olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak bizim bu deneysel çalışmamız; serebral iskemide deksmedetomidin kullanıldığında intrakranial basınç artışının daha az olacağını, iskemi reperfüzyon hasarı sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonunu ancak yüksek dozlarda baskılayabileceğini göstermiştir. Bütün bu sonuçlara bakıldığında serebral iskemide deksmedetomidin kullanımının faydalı olabileceği düşünülmeyle birlikte optimal etki süresinin, optimal konsantrasyonların ve spesifik olgu gruplarının belirlenebilmesi için daha fazla klinik araştırmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

Biz bu deneysel çalışmada serebral iskemi oluşturulan deneklere 80 µg/kg ve 320 µg/kg deksmedetomidin uygulayarak, bu ajanın hemodinamik parametrelere, intrakranial basınca ve doku MDA düzeylerine etkilerini inceleyerek yararlılığını tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda kiloları 3000-3500 gram arasında değişen 24 adet Yeni Zellanda tipi tavşan kullanıldı. Tüm tavşanlara intramüsküler (i.m) 15 mg/kg xylazine HCL (Rompun %2 BAYER) ve 35 mg/kg ketamine HCL (ketalar PARKE – DAVIS, Eczacıbaşı) ile anestezi verildi. Bütün denekler çalışma süresince spontan solunumda muhafaza edildi. Deneklere servikal boyun diseksiyonu yapılarak bilateral karotis arter klemplenerek bir saat boyunca iskemi ve daha sonrasında klempler açılarak bir saat reperfüzyon uygulandı. Her grupta 6 tavşan olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılan deneklerden I. gruba iskemi oluşturulmazken, II. gruba iskemi reperfüzyon uygulanarak tedavi verilmemiş, III. gruba reperfüzyon sırasında 80 µg/kg deksmedetomidin, IV. gruba reperfüzyon sırasında 320 µg/kg deksmedetomidin ilk 10 dakika içerisinde iv olarak uygulandı. Bütün grupların sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama (OAB) arter basınçları, kalp atım hızları (KAH); ; kraniotomiden önce (bazal), kraniotomiden sonra, iskemi sonrası (60.dk) ve reperfüzyon sonrası (120.dk) olarak kaydedildi. İntraparankimal ısı ve intraparankimal basınç değerleri kraniotomiden sonra, iskemi sonrası (60.dk) ve reperfüzyon sonrası (120.dk) olarak kaydedildi. Reperfüzyon sonrasında deneklerden 1 gram beyin dokusu alındı, canlılığını sürdüren denekler ise yüksek doz pentotal ile kurban edildi.

SAB, DAB, OAB ve KAH bütün gruplarda kraniotomi sonrası artmış olup iskemi sonrasında (60.dk) azalmıştır. Reperfüzyon sonrası (120.dk) değerleri deksmedetomidinin sırasıyla 80 ve 320 µg/kg uygulandığı Grup 3 ve Grup 4 de anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05).

İntraparankimal basınç, bütün gruplarda iskemi sonrasında (60.dk) artmış olmasına rağmen gruplar arası ve grup içi değerlendirmelerinde anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05). Reperfüzyon sonrası dönemde ise sham grubuna (Grup 1) göre intraparankimal basınç diğer gruplarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p<0.05). 320 µg/kg deksmedetomidin uygulanan grupta intraparankimal basınç daha az yükselme gösterirken, 80 µg/kg

deksmedetomidin uygulanan grupla arasında anlamlı bir farka rastlanamadı ( $p > 0.05$ ), bu iki gruba göre kontrol grubunda (Grup 2) intraparakimial basınç daha yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ).

Çalışma süresince intraparakimial olarak ölçülen serebral ısı tüm gruplarda  $36^{\circ}\text{C}$ 'nin altına düşmedi ve stabil seyretti. Gruplar arasında, çalışma süresince kaydedilen periyotlarda anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).

Tüm gruplarda MDA değerleri sham grubu (Grup1) ile karşılaştırıldığında; kontrol (Grup 2) ve düşük doz deksmedetomidin uygulanan grupta (Grup 3) daha yüksek MDA düzeyleri elde edilirken ( $p < 0.05$ ), yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grup (Grup 4) ile sham grubu arasında anlamlı fark tespit edilemedi ( $p > 0.05$ ). Fakat yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grubun (Grup 4) MDA düzeyleri kontrol ve düşük doz deksmedetomidin grubuna göre daha düşük olmasına rağmen bu iki grup (Grup 2 ve 3) ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak çalışmamız; global serebral iskemi olgularında deksmedetomidin kullanıldığında intraparakimial basınç artışını azalttığını ve bunda doz artırımının anlamlı bir fark sağlamadığını, ayrıca iskemi reperfüzyon hasarında meydana gelen lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA'yı azaltarak serebral korumada etkin olabileceğini göstermiştir.

## 8. SUMMARY

In this experimental study, we aimed to evaluate the effects of dexmedetomidine on intraparenchymal pressure and lipid peroxidation by administering 80 µg/kg and 320 µg/kg dexmedetomidine to samples that were prepared for cerebral ischemia.

In our study; 24 New Zealand type rabbits weighed between 3000-3500 grams were used. All rabbits were anesthetized by intramuscular (im) 15 mg/kg xylazine HCL (Rompun %2 BAYER) and 35 mg/kg ketamine HCL (ketalar PARKE – DAVIS, Eczacıbaşı). All samples were kept in spontaneous respiration during study period. Cervical neck dissection was applied to all samples and cerebral ischemia was created by clamping bilateral carotid arteries for 1 hour and then reperfusion was supplied for 1 hour by disclosure of the clamps.

All samples were grouped randomly in 4 groups; supplying 6 rabbits in each group. In the first group ischemia was not created, in the 2. group ischemia reperfusion was applied and not treated, in the 3. group during reperfusion 80 µg/kg dexmedetomidine and the 4. group during reperfusion 320 µg/kg dexmedetomidine was administered within first 10 minutes intravenously. Systolic (SAP), diastolic (DAP), and the mean arterial pressure (MAP), heart rates (HR) of all groups were recorded before craniotomy (bazal); after craniotomy, during ischemia (60.min) and after reperfusion (120.min). After reperfusion 1 gr of brain tissue was collected from samples were sacrificed by high dose penthotal.

SAP, DAP, MAP and HR were all found to be increased after craniotomy in all groups; whereas after ischemia (60.min) all decreased to normal levels before craniotomy.

Values after reperfusion (120.min) was found to be significantly decreased in group 3 and 4 in which 80 µg/kg and 320 µg/kg dexmedetomidine was administered respectively ( $p < 0.05$ ).

Intraparenchymal pressure was observed to be increased after ischemia (60.min) in all groups, but the interpretation of results among groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

After reperfusion period; intraparenchymal pressure was found to be significantly higher in groups other than sham group (group 1) ( $p < 0.05$ ). In 320 µg/kg dexmedetomidine

administered group, the intraparenchymal pressure showed less increase; but when compared to group in which 80 µg/kg dexmedetomidine was administered; there was not any statistically significant difference ( $p>0.05$ ); compared with these 2 groups; the intraparenchymal pressure was found to be higher in control group (group 2) ( $p<0.05$ ).

When MDA levels in all groups are compared with sham group (group 1); in control (group 2) and low dose dexmedetomidine administered group (group 3) higher MDA levels were obtained ( $p<0.05$ ); whereas there was no statistically significant difference between high dose dexmedetomidine administered group (group 4) ( $p<0.05$ ).

As a result, our study supports that when dexmedetomidine is used in global cerebral ischemia cases; it can diminish increase in intraparenchymal pressure and increased doses don't lead to significant differences by this aspect, besides it can also diminish the MDA levels that are the last product in lipid peroxidation during ischemia-reperfusion damage, and by this way it can be effective in brain protection.

## 9. KAYNAKLAR

1. Demirkaya, S., Vural O: Serabral kan akımı ve serebral metabolizma. Serebrovasküler Hastalıklar, (ed) Prof. Dr. Sevin Balkan, Güneş Kitabevi 2002 15-27
2. Wescher LR, Ropper AH. Critical Care Neurology. Shoemaker W, Ayress S, Grenvick A, Halbrook PR. Textbook of Critical Care. W.B Saunders Company. 1995 ;1524-1531
3. Lassen NA : Brain extrasellüler pH :The main faktor controlling cerebral blood flow. Scand J Clin Lab Invest 22 :247 -251, 1968
4. Dearden NM. Ischaemic brain. The Lancet 1985: 3: 255-63
5. Hertz L. Features of astrocyte function apparently involved in the response of central nervous tissue to ischemia-hypoxia. J Cereb Blood Flow Metab 1981;1:143-53)
6. Osterholm, J. L Frazier, G. D. :Pathophysiological consequences of brain ischemia. Neurosurgery, Vol 2 Wilkins, R. H., Rengachary, S. S., Mc Grow Hill Co, New York, St. Luis 1996, 2033 – 2037
7. Bullock R, Word JD. Management of Head Trauma. Shoemaker W, Ayress S, Grenvick A (eds). Textbook of Critical Care. Third Edition. W. B. Saunders Company. 1995;1449-1456.
8. Youmans J. General Principles and Pathophysiology of Head Injury. Neurological Surgery. Second Edition. Volume IV. W. B. Saunders Company. 1982 ;1896-1904
9. Tanrıverdi B. Serabral Metabolizma, Serabral Kan Akımı ve Anesteziklerin Etkisi. Keçik Y, Ünal N. (eds). Nöroanestezi. Ankara. Atlas Kitabevi. 2000; 1-4
10. Toole JF, Burrow DD :Pathophysiology and Clinical Evaluation of Ischemic Vascular Disease. In Youmans JR (ed) : Neurological Surgery. WB Saunders Company, Phyladelphia 1990, pp 1463 -1515
11. O'Mahony D, Kendall MJ. Nitric oxide in acute ischaemic stroke : a target for neuroprotection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67:1-3
12. Krino T, Tamura A, Sano K. Selektive vulnerability of the hippocampus to ischaemia – reversible and irreversible types of ischaemic cell damages. Prog Brain Res 1995;63:39-58
13. Chan PH. Role of oxidants in ischaemic damage. Stroke 1996;27:1124-9
14. Toole JF, Burrow DD :Pathophysiology and Clinical Evaluation of Ischemic Vascular Disease. In Youmans JR (ed) : Neurological Surgery. WB Saunders Company, Phyladelphia 1990, pp 1463 -1515
15. Hossman KA :Treatment of experimental cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2:275-297, 1982
16. Garsia JH. and Anderson ML. Physiopathology of cerebral ischaemia. Crit Rev Neurobiol 1989 ; 4 :303-24
17. Ay, H., Dalkara, T. :İskemik penumbra ve terapotik zaman aralığını etkileyen faktörler. Serobrovasküler Hastalıklar, (ed) Prof. Dr. Sevin Balkan, Güneş Kitabevi 2002, 28-37
18. Symon L. The scientific basis of cerebral infarction. In :Suzuki J. Advances in surgery of cerebral stroke proceedings of the international symposium on surgery for cerebral stroke, Sendai, Springer – Verlag Pres, 1987 ;pp.237-9
19. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of fokal cerebral ischaemia part I : Pathophysiology. J Neurosurg 1992 ; 77:169 – 84
20. Siesjö BK. Historical overview. Calcium, ischaemia and death of brain cells. Ann NY Acad Sci 1988;522 : 638 – 61
21. Meyers PM, Yamaguchi; Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain, 2002
22. Meyers, Yamaguchi; Hyperglycemia Enlarges Infarkt Size in Cerebrovascular Occlusion. 2002
23. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myokardial infarction :The role of free radicals and the inflammatory response. Clin Biochem 1993 ; 26 :359 -70
24. Hartmann A, Yatsu F, Kuschinsky W. Cerebral ischaemia and basis mechanisms, Berlin Heidelberg, Sringer – Verlag Pres, 1994 ; pp. 331-51
25. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Lizozomal proteolitik aktivitenin beyin dokusunda penumbral ve derin iskemi reperfüzyonunda karşılaştırılması. Ege Tıp Dergisi 1998 ; 37 (3-4) : 163-6
26. Frei B. Molecular and biological mechanisms of antioxidant action. FASEB J 1999 ; 13 : 963 – 4

27. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkey GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991 ;161 :488 – 502
28. Pan J, Konstas AA, Bateman B, Ortolano GA, Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology*. 2006 Dec 20
29. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury : demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 : 17:1048-1056
30. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA, Krause GS. Brain ischemia and reperfusion : molecular mechanisms of neuronal injury. *Journal of Neurological Sciences* 2000 : 179 : 1-33
31. Dugan LL, Sensi SL, Canzoniero LMT, Handran SD, Rothman SM, Lin T-S, Goldberg MP, Choi DW. Mitochondrial production of reaktive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-methyl-D-aspartate *J Neurosci* 1995, 15 :6377-88
32. Houston M. Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, Freeman BA. Binding of xanthine oxidase to vaskular endothelium *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 4985 – 94
33. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Hallixell B, Vliet A. Formation of nitric oxide derived inflammayory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature* 1998 ; 391 : 393 -7
34. Lefer AM, Lefer DJ. Pharmacology of the endothelium in ischemia reperfusion and circulatory shock. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993 ;33:71-90
35. Patel RK, Mc Andrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-Usmar. Biological aspects of reaktive nitrogen series. *Biochym Biophys Acta* 1999 ; 1411 : 385 -400
36. Shi H, Liu KJ. Cerebral tissue oxygenation and oxidative brain injury during ischemia and reperfusion *Front Biosci*. 2007 Jan 1;12:1318-28).
37. Halliwell B. Chirico S. Lipid peroxidation :its mechanism measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 57 : 715 – 25
38. Slater TF. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1984 ; 105 :283 – 93
39. Winn HR, Dacey JRG, Mayberg MR. Cerebral circulation. In: Patton P (ed), *Textbook of physiology*, 21st. Edition, Saunders Company 1989; 952-960
40. Mallick A, Dearden NM. Diagnosis of Raised Intracranial Pressure. Webb A, Shapiro M, Singer M, Sulter P. (eds). *Oxford Textbook of Critical Care*. Oxford University Pres. 1999 ; 457 – 468
41. Del Zoppo GJ, Kummer RV, Hamann GF. Ischemic damage of brain microvessels : inherent risk for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 :65 : 1-9
42. Garcia JH, Liu K-F, Yoshida Y, Chen S, Lian J. Brain Mikrovessels :Factors Altering Their Patency after the Occlusion of a Middle Cerebral Artery (Wistar Rat).*American Journal of Pathology* : 1994 : 145 : 728 – 744
43. Tranmer BI, Kindt GW, Gross CE : Medical management of acute cerebral ischemia. In Youmans JR. (ed) : *Neurological Surgery*. WB Saunders, Philadelphia 1990, pp 1516 – 1533
44. Sybert GW, Alvord EC : Cerebellar infarction : A clinicopathological study. *Arch Neurol* 32 : 357 – 363, 1975
45. Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF, et al : Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys. *J Neurosurg* 60 : 151 – 157, 1984
46. Tranmer BI, Keller TS, Gross CE, Kindt GW : Acute middle cerebral artery occlusion – Experience with volume expansion therapy. *Neurosurgery* 18 : 397 – 401, 1986
47. Weksler BB, Lewin M : Anticoagulation in cerebral ischemia. *Stroke* 14 :658 – 663, 1983
48. Yatsu FM : Acut medical therapies of stroke. *Clin Neurosurg* 29 : 511 – 524, 1982
49. Katzman R, Clasen R, Klatzo I, et al : Brain edema in stroke. Study group on brain edema in stroke. *Stroke* 8 : 512 – 540, 1977
50. Toole JF, Burrow DD : Pathophysiology and Clinical Evaluation of Ischemic vascular Disease. In Youmans JR (ed) : *Neurological Surgery*. WB Saunders Company, Phyladelphia 1990, pp 1463 – 1515

51. Young W, Rappaport ZH, Chalif DJ, Flamm ES : Regional brain sodium, potassium, and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. *Stroke* 18 : 751 – 759, 1987
52. Hillered L, Ernster L : Respiratory activity of isolated rat brain mitochondria following in vitro exposure to oxygen radicals. *J Cereb Blood Flow Metab* 3 : 207 – 214, 1983
53. Kurmak K, Özdamar N : Vasküler Hastalıklar, Nöroloji Nöroşirurji. Ege Üniversitesi basım evi, İzmir 1987, ss 155 – 183
54. Symon L, Haris RJ, Branston NM : Calcium and calcium antagonists in ischaemia. *Acta Neurochir (Wien)* 63 : 267 – 275, 1982
55. Hoff JT : Resuscitation in focal ischemia. *Crit Care Med* 6 : 245 – 252, 1978
56. Kaplan Reich Konstadt. *Cardiac Anesthesia Philadelphia. A Division of Harcavit Brace company.* 1999 ; Dexmedetomidine pp. 626 – 627
57. Maze M., Tranquilli W,  $\alpha_2$  Adrenoceptor agonists : Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 581 – 605
58. Ma D, Hossain M, Franks NP, et al. Role of the  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine. 2003 ASA Meeting Abstract number A-832
59. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2003; 114:742-52
60. Jean Mantz, Dexmedetomidine, Department of anest. and critical care, and institut national de la sante et de la recherche medicale (INSERM), Hospital bichat, Paris, France *Drugs of today* 1999 ; 35 (3) : 151 – 157
61. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, et al. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995; 81:1208-1215
62. Pertovaara A., Kaupila, T., The effect of medetomidine, an  $\alpha_2$  -adrenoceptor agonist, in variolus pain tests. *Eur J Pharmacol* 1990 ;179: 108-14
63. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000;59:263–268
64. Se-Young CC, Prielipp RC. dative, analgesic, and neuromuscular blocking drugs. In: Murray MJ, Coursin DB, Pearl RG, et al. (eds). *Critical Care Medicine: Perioperative Management*, 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:147–167
65. Anttila M, Penttila J, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 ;56:691-693
66. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE Reduction of postoperative pain parameters by presingical relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10:64
67. Eisenach J.c., Shafer S.L., Bucklin B.A., Jackson C., Kallio A.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-59
68. Kuhmonen J., Pokomy J., Miettinen, Ret al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus arter transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87:371-7
69. Dexmedetomidine: A general overview. In: inter national Congress and Symposium Series 221, Redefining Seadtion. Maze M., Morrison, P. (Eds). Royal Society of Medicine: London 1998; 11-22
70. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, et al. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991;74: 997-1002
71. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N, et al. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 2001; 56: 408-413
72. Bloor Rc., Ward D.S., Belleville J.P. et al.: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans.II.Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992,77: 1134-42
73. Shafer A, White PP, Urquhart ML et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesies. *Anesthesiology* 1989;71:495
74. Grounds M. Dexmedetomidine: phase ID results. Proceedings from the 19th international symposium on intensive care and emergency medicine; 1999 maT 16-19; brussels; 15-8
75. Aho M., Scheinin M., Lehtinen A.M. et al.: Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1993; 75: 932-9

76. Talke P., Li J., Jain U. Et al.: Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33
77. Talke P., Mangano D.T., Li J. et al.: Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia in vascular surgery patients: A safety and dose escalation study. *Anesthesiology* 1993; 79 (34): A60
78. Belleville JW, Ward DS, Byron C, Bloor, Maze, Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125- 1133
79. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997 ;86:331-345
80. Scheinin H, Jaakola ML, Sjovald S, Melkkila TM, Kaukinen, Turunen, Kanto: Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78: 1065-1075
81. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg*. 2002 ;95:461-466
82. Cote P, Gueret P, Bourassa MG: Systemic and coronary hemodynamic effect of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries *Circulation* 1974; 50; 1210
83. Nguyen, D., Abdul-Rasool, I., Ward, D. et al. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezoa and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76:573-9
84. Jakol, M.L. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Elin Anesth* 1994 ; 6: 204-11
85. Erkola, O., Korttila, K., Aho, M. et al. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994;79: 646-53
86. Virkkila, M., Ali-Melkkila, T., Kanto, J. et al. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-cage cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994 49:853-8
87. Scheinin, H., Karhuvaara, S., Olkkola, K.T. et al. Pharmacodynamics pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Elin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-46
88. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 7: 372:31-36
89. Lam AM, Bhatia S, Lee LA, et al. Influence of dexmedetomidine on CO<sub>2</sub> reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. 2001 ASA Meeting Abstract number A-341
90. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, et al. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth*. 1999; 82 : 935-937
91. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, et al. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. 2003 ASA Meeting Abstract number A- 290
92. Kuhmonen J, Haapalinn A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm* 2001; 108:261-271
93. Laudendach V, Mantz J, Evrard P, et al. Dexmedetomidine protects against neonatal excitotoxic brain injury. 2002. *Anesthesiology* 96, 134-141.
94. Ohata H, Iida H, Dohi S, et al. Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999; 89: 370-377
95. Bendo A, Hartung J, Kass JS, Cottrell JE. Neurophysiology and Neuroanesthesia. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds). *Clinical Anesthesia*. Third Edition J.B. Lippincott Company Philadelphia. 1995 ; 890 -891
96. Rosner MJ. Pathophysiology and Management of Increased Intracranial Pressure. Andreuss (ed). *Neurosurgical Intensive Care*. Newyork Mc Graw Hill. 1993 ; 57-112
97. Wescher LR, Ropper AH. Critical Care Neurology. Shoemaker W, Ayress S, Grenvick A, Halbrook PR. (eds). *Textbook of Critical Care*. W. B. Saunders Company. 1995 ; 1524 – 1531
98. Wagenberg JI. Non-invasive measurement of intracranial pressure in neonates and infants : Experience with the Rotterdam teletransducer. *Acta Neurosurg*. 1998 ; 75 : 70-73
99. Bullock R, Word JD. Management of Head Trauma. Shoemaker W, Ayress S, Grenvick A. (eds). *Textbook of Critical Care*. Third Edition. W. B. Saunders Company. 1995 ; 1449 – 1456
100. Brennan J, Tompkins P, Stevens FA, et al. ICP – CBF trauma bolt laboratory evaluation. *Acta Neurosurg*. 1998 ; 71 :40-41
101. Mindermann T, Gratzl O. Interhemispheric pressure gradients in severe head trauma in humans. *Acta Neurosurg*. 1998 ;71 :56-58

102. Raabe A, Stöckel R, Hokrein D, et al. An avoidable methodological failure in intracranial pressure monitoring using fiberoptic or solid state devices. *Acta Neurosurg.* 1998 ;71 :59-61
103. Heinsoo M, Eelmae J, Kuklane M, et al. The possible role of CSF hydrodynamic parameters following in management of SAH patients. *Acta Neurosurg.* 1998 ; 71 :13-15
104. Weremahis C, Lindnor DH. Central Nervous System Injury : Essential Physiologic and Therapeutic Concerns. Civetta JM, Taylor RW. (eds). *Critical Care.* Third Edition. Lippincott – Raven Publishers. 1997; 273 – 287
105. Spetzler RF, Graham TW, Nehls DG. Overview of cerebral ischemia: Rationale for cerebral protection. In: Suzuki J. *Advances in surgery of cerebral stroke proceedings of the international symposium on surgery for cerebral stroke.* Sendai, Springer-Verlag Press, 1987, pp. 231-5).
106. Murphy, A. N., Fiskum, G., Beal, M. F. Mitochondria in neurodegeneration: Bioenergetic function in cell life and death. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19:231-45.
107. Grace PA: Ischemia-Reperfusion injury. *British Journal of Surgery.* 1994; 81:637-47
108. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*; 43,1656–65, 1993.
109. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*; 41 (12):1819–28, 1995
110. Hue RT, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res Commun*; 18,1620–24, 1993.
111. Rice-Evans CA Formation of free radicals and mechanisms of action in normal biochemical processes and pathological states. In: Rice-Evans CA, Burdon RH. *Free radical damage and its control.* England, Elsevier Science Press, pp. 131–53, 1994
112. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal in in situ perfused rat kidney. *J Lipid Res*; 38,1660–5, 1997.
113. Hall ED, McCall JM: A non-glucocorticoid steroid analog of methylprednisolone duplicates its high dose pharmacology in models of central nervous system trauma and neuronal membrane damage. *J Pharm Exp Therap*; 242:137–142, 1987.
114. Young W. Secondary CNS injury. *J Neurotrauma* 5:219–221, 1988.
115. Daqing Ma, Mahmuda Hossain, Nishanthan Rajakumaraswamy, Mubarik Arshad: Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the  $\alpha$ 2A-adrenoceptor subtype. *European Journal of Pharmacology* 502 (2004) 87-97.
116. Halonen, T., Kotti, T., Tuunanen, J., Toppinen, A., Miettinen, R., 1995. Alpha-2 adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, protects against kainic acid-induced convulsions and neuronal damage. *Brain Res.* 693, 217-224.
117. Hoffman, W. E., Cheng, M.A., Thomas, C., Baughman, V.L., Albrecht, R.F., 1991. Clonidine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete ischemia in the rat. *Anesth. Analg.* 73, 460-464.
118. Maier, C., Steinberg, G.K., Sun, G.H., Zhi, G.T., Maze, M., 1993. Neuroprotection by the alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 79, 306-312.
119. Karlsson, B.R., Löberg, E.M., Steen, P.A., 1995. Dexmedetomidine, a potent alpha 2 agonist, does not affect neuronal damage following severe forebrain ischemia in the rat. *Eur. J. Anaesthesiol.* 12, 281-285.
120. Sean R, R. Hall, Louie Wang, Brian Milne, Murray Hong; Central dexmedetomidine attenuates cardiac dysfunction in a rodent model of intracranial hypertension. *Canadian Journal of Anesthesia* 51:1025-1033 2004
121. Werner C., Hoffman, W. E., Thomas C., Albrecht, R.F., Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: Partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology* 1990: 73:923-9.
122. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, Yonas H: Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen during hypothermia in rats. *Anesth Analg* 1996; 83:1262-7.
123. Meyer JS, Welch KMA, Okamoto S, Shimazu K: Disordered Neurotransmitter function. *Brain* 1974;97:655-64.
124. Madison DV, Nicoll RA: Actions of noradrenaline recorded intracellularly in rat hippocampal CA1 pyramidal neurones, in vitro. *J Physiol* 1986; 372: 221-44.

125. Stein SC, Cracco RQ: Cortical injury without ischemia produced by topical monoamines. *Stroke* 1982; 13:74-83.
126. Busjia DW: Sympathetic nerves reduce cerebral blood flow during hypoxia in awake rabbits. *Am J Phys* 1984; 13:74-83.
127. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Mollenberg O, Blobner M, Bachl M, Kochs E. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002 Feb;96 (2):450-7.
128. Talke P, Bickler PE: Effects of dexmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. *Anesthesiology* 1996; 85:551-7.
129. Huang R, Chen Y, Yu ACH, Hertz L: Dexmedetomidine induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes: A possible mechanism for its neuroprotective activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20; 895-8.
130. Kim HK, Zornow M, Strnat MAP, Maze M: Dexmedetomidine does not attenuate increases in excitatory amino acids after transient global ischemia in the rabbit. *J Neurosurg Anesth* 1996; 8: 230-5.
131. Ebert TJ. Is gaining control of the autonomic nervous system important to our specialty? *Anesthesiology*, 90:651, 1999.
132. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 75: 328-332, 1991.
133. Mark H. Zornow, MD, Mark S. Scheller, MD, Patrick B. Sheehan: Intracranial Pressure Effects of Dexmedetomidine in Rabbits. *Anesth Analg* 1992 ; 75:232-7.
134. Chittur M, Marini C, Genaro M, Ascer E: The value and limitation of iloprost infusion in decreasing skeletal muscle necrosis. *J Vasc Surg* 2:216-268, 1999.
135. Richard C. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage D, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 95: 1052-1059, 2002.
136. Virtanen R (1998) Effect of dexmedetomidine on kidney function in rats. Study Report, Orion Pharma, Turku, Finland.

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Ateş DUMAN, Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Uzm.Dr.Tuba Berra ERDEM ve Uzm.Dr.Hale ÇÖLLÜ BORAZAN'a bu çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici ve destekleyici tutumlarından dolayı hocam Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, ya ayrıca çalışma süresince bulunduğu katkılardan dolayı Acil Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Ahmet AK'a, istatistiki değerlendirmelerinden dolayı Uzm.Dr.Fatih KARA' ya,

Bana desteklerinden dolayı annem Nazik ve babam Necdet Kozan'a ve eşim Mehmet Bardakçı'ya, benden manevi desteğini eksik etmeyen çocuklarım oğlum Efe ve kızım Naz'a Teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Handan KOZAN BARDAKÇI**

**Konya-2006**