T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
ANABİLİM DALI

DEKSMEDETOMİDİN VE TİYOPENTAL' İN RATLARDA FOKAL SEREBRAL İSKEMİDE SEREBRAL KORUYUCU ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ebru ÇANAKÇI

Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2009

İÇİNDEKİLER

ONAY III
TEŞEKKÜR IV
ÖZET VI
SUMMARY VIII
KISALTMALAR X
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. SEREBRAL FİZYOLOJİ 3
2.1.1.Serebral Metabolizma 3
2.1.2. Beyin Kan Akımı 5
2.1.3. Serebrospinal Sıvı: 7
2.2. ANESTEZİK İLAÇLARIN SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL METABOLİZMA ÜZERiNE ETKiLERİ 9
2.2.1. İnhalasyon Anestezikleri 10
2.2.2. İndüksiyon Veya İntravenöz Ajanların Etkileri 13
2.2.3.Yardımcı Anestezik Ajanlar 16
2.3 TİYOPENTAL 19
2.4. DEKSMEDETOMİDİN 26
2.5 BEYİN İSKEMİSİ VE DENEYSEL BEYİN İSKEMİ MODELLERİ 37
2.5.1. Serebral İskemide Dolaşım Bozuklukları Fokal Serebral İskemî 38
2.5.2.Serebral İskemide Biyokimyasal Ve Metabolik Değişiklikler İskemide Enerji Kaynaklarının Yetmezliği 39
2.5.3. Serebral Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler 41
2.5.3. Beyin Ödemi, Kan-Beyin Bariyerinde Bozukluk ve İntrakranial Basınç Artışı 42
2.5.4. Deneysel Serebral İskemi Modelleri 43
3. GEREÇ VE YÖNTEM 47
4. BULGULAR 57

5. TARTIŞMA 68
6. SONUÇ 82
7. KAYNAKLAR 83

ONAY

" Deksmedetomidin Ve Tiyopental’ in Ratlarda Fokal Serebral İskemide Serebral Koruyucu Etkilerinin Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması" isimli çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı kurulunun 26.02.2006 tarih 89 sayılı yazısı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakürtesi Etik Kurulu'nun 02.03.2007 tarih 80 no'lu toplantısında tez olarak çalışılması uygun görülmuş, 09.03.2007 tarih 240 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımın bütün safhalarında değerli katkılarıyla bana yön veren, her türlü yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen ,sıkıntılarımızı rahatlıkla iletebildiğimiz, bizi okumaya teşvik eden tez yöneticim ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, Reanimasyon kliniğimizde bize bilgi ve tecrübelerini büyük öz verilerle aktaran ve deontolojik anlayışını kendime örnek aldığım Doç Dr. Nazım DOĞAN'a,anestezinin her alanında ve özellikle de rejyonel anestezi konusundaki engin bilgi ve tecrübesi ve bildiklerini çok cesurca klinik pratikte uygulayan ismiyle müsemma Doç. Dr. Mehmet CESUR'a, zor anlarımızda her zaman bize destek olan, pratik uygulamalarda yardımlarını asla esirgemeyen ve özellikle algoloji ve rejyonel anestezi eğitimimizde büyük payı olan Doç Dr. H. Ahmet ALlCl'ya,hırsı,azmi, prensipli ve temkinli çalışmasıyla bize örnek olan Doç Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya,çalışkanlığı ,sempatikliği ve yardımseverliği ile her zaman örnek aldığım Y.Doç.Dr.Ali Fuat ERDEM’ e, canayakınlığı ile bizlerin dertlerini dinleyen abla yakınlığında hissettiğimiz Y.Doç.Dr.Canan ATALAY’ a tezimin histopatolojik çalışmalarında çok emek harcayan Patoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya,Dr.Sevilay ÖZMEN’e, tezimim steriolojik ve istatistiki çalışmalarında yardımlarını esirgemeyem Histoloji ABD öğretim üyesi Doç.Dr.Bünyamin ÜNAL ve Dr.Deniz ÜNAL’ a tezimin cerrahi işlemleri sırasında yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı asistanı Dr. Abdurrahim ÇOLAK’ a, ve Veterinerlik fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. Mustafa ATASEVER, Doç.Dr. Derviş ÖZDEMİR ve Y.Doç.Dr Zekariya ÖZÜDOĞRU’ya ,uzmanlık eğitimimize beraber başladığımız, ve her zaman her konuda birbirimize destek olduğumuz,sevgi ,saygı ve hoşgörü timsali sevgili arkadaşlarım Dr.Mine BALTACIOĞLU, Dr.Neslihan İSAOĞLU, Dr. Serap KIZILBULAK 'a, deneysel çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Ali CAMGÖZ'e, ,bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatımın her alanında kendime örnek aldığım, Onlar'ın kızı olmaktan gurur duyduğum ANNEM'e ve BABAM'a, canım kadar sevdiğim kardeşim ERTUĞRUL’ a, her konuda desteğini benden esirgemeyen,dürüstlük,iyi niyet ve fedakarlık timsali Sevgili Eşim Prof.Dr.Varol ÇANAKÇI’ ya, canımdan çok sevdiğim

sevgili çocuklarım,kızım AHSEN İREM ve oğlum MUHAMMED EMRE’ ye teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Bu çalışma intravenöz anesteziklerden olan tiyopental ve deksmedetomidin'in ratlardaki fokal serebral iskemide serebral koruyucu etkilerinin olup olmadığını histopatolojik olarak incelemek amacı ile yapıldı.

Sprague Dawley tipi 30 adet erkek rat rastgele üç gruba ayrıldı: Kontrol Grubu (Grup K, n=10), Deksmedetomidin Grubu (Grup D, n=10), Tiyopental Grubu, (Grup T, n=10). Tüm denekler cam fanus içinde % 5 izofluran ile anestetize edildikten sonra entübe edildi ve mekanik ventilasyona başlandı. iskeminin bitimine kadar tüm deneklere %2'lik konsantrasyonda izofluran, ayrıca %70 azotprotoksit %30 O_2 ile dilüe edilerek verildi. Her ratın sağ arteria carotis internaları bulunarak ve vasküler klemple 45 dakika süreyle oklüzyon sağlandı. 45 dk sonunda vasküler klemp açıldı ve 90 dk süreyle beyin reperfüzyonu sağlandı. Arteriyel kanülasyondan hemen sonra (Bazal değerler);arteriyel oklüzyonun 5.dakikasında ve reperfüzyonun 20. dakikasında olmak üzere üç kez tüm fizyolojik parametreler(MAP;vücut sıcaklığı) kaydedildi. Oklüzyon ve reperfüzyon süresince D grubuna 9 µg/kg/saat hızla deksmedetomidin infüzyonu verildi;T grubuna ise 140 µg/kg/saat hızla tiyopental infüzyonu verildi; kontrol gubuna ise hiçbir i.v anestezik ilaç verilmedi. Reperfüzyon bitiminde ratlara ideal kas gevşemesi için 0.1 mg/kg vekuronium bromür verildi ve temporal kraniotomi ile beyinler usulüne uygun şekilde çıkarıldı. Beyinler %10 luk formalin solüsyonuna koyuldu; uygun histopatolojik ve steriolojik inceleme için değerlendirmeye alındı.

Histopatolojik skorlamaya göre Grup K'da tüm deneklerde iskemi mevcuttu. Grup D'de 4 denekte, Grup T'de ise 3 denekte serebral iskemi yoktu. Yine Grade 3 serebral iskemi Grup K'da 3 denekte, Grup D ve Grup T'de sadece bir denekte saptandı. Histopatolojik skorlar açısından Grup D ile Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak Grup K ile Grup D ($p<0.05$) ve Grup K ile Grup T ($p<0.01$) arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Stereolojik olarak, ortalama nekrotik nöron sayısal yoğunluğu kontrol grubunda çok yüksek (0,00047 n/µm^3), deksmedetomidin kullanılan grupta (0,00044 n/µm^3) ve tiopental kullanılan grupta ise daha az (0,00044 n/µm^3)olarak gözlendi. Bununla beraber, sağlam nöron sayısal yoğunluğu deksmedetomidin kullanılan grupta (0,00055 n/µm^3) ve tiyopental kullanılan grupta (0,00053 n/µm^3) iken, kontrol grubunda grupta ise (0,00038 n/µm^3) olarak daha az oranda gözlendi.

Sonuç olarak, ratlarda deneysel fokal serebral iskemi modelinde, deksmedetomidin ve tiyopental'in histopatolojik olarak serebral koruyucu etkileri olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: Serebral iskemi, Deksmedetomidin, Tiyopental, rat

SUMMARY

A Comparison of the Histopathological Protective Effects of Dexmedetomidine and Thiopental in a Model of Focal Cerebral lschemia in Rats.

This study was designed to investigate if Dexmedetomidine and Thiopental have cerebral protective effects after focal cerebral ischemia in rats.

Thirty male Sprague Dawley rat s were randomly assigned to three groups: Control Group (Group C, n=10), Group Dexmedetomidine (Group D, n=10), Group Thiopental (Group T, n=10). After all rats were anesthetized in a beli jar with 5% isoflurane, they were intubated, then mechanically ventilated. Up to the end of the ischemia all rats were recieved 2% isoflurane, 70% nitrous oxide and 30% O_2. A catheter was inserted into the right femoral arter for continuous mean arterial pressure (MAP), physiological parameters and blood sampling at baseline, 5.min after occlusion and 20.min after reperfusion. A catheter was inserted into the left femoral ven for drug administration. Right common carotid arter of each rat was isolated and clamped for 45 minutes. At the end of the duration common carotid arter were unclamped and the brain reperfusion was achieved for 90 minutes. Dexmedetomidine was administered for Group D iv infusion of a doze of 9 µg/kg/h. Group T received iv Tiyopental of a doze of 140 µg/kg/h.

Afterwards, rats were decapitated by vecuroniume bromide of 0.1mg/kg the end of reperfusion. The CA 1 (Cornu Ammonis 1) area was evaluated for both histopathologic and Stereological examination and it was graded on a scale O to 3 according to ,the frequency of ischemic neurons. According to histopathologic scores cerebral ischemia was evaluated in all rats in Group K, but no ischemia was evaluated in three rats in Grup T and in four rats in Grup D. Gade 3 serebral ischemia was evaluated in three rats in Group K, only in one rat in Group T and D. For histopathologic grades the difference between Group T and Group D was not significant (p>O.05). But the differences between Group K and Group T (p<O.05) and Group K and Group D (p<001) were statically significant.

In Stereological examination, numerical density of mean necrotic neuron was significantly greater in Group K (0,00047 n/µm^3), compared to Group D (0,00044 n/µm^3) and GroupT (0,00044 n/µm^3) (p<0.05). Contrary to, numerical density of mean healty neuron was significantly lower in Group K (0,00038 n/µm^3)compared to Group

D (0,00055 n/μm^3)and GroupT (0,00053 n/μm^3)($p<0.05$).

In conclusion, We demonstrated that Dexmedetomidine and Thiopental have histopathologic cerebral protective effects experimental focal cerebral ischemia in rats.

Key words: cerebral ischemia, Dexmedetomidine and Thiopental, rats

KISALTMALAR

ACA	: Anterior Serebral Arter
MCA	: Orta Serebral Arter
CA	: Cornu Ammonis
CBF	: Serebral Kan Akımı
CBV	: Serebral Kan Volumu
CMR	: Serebral Metabolik Hız
$CMRO_2$	: Serebral Oksijen Tüketim hızı
CPP	: Serebral Perfüzyon Basıncı
CSF	: Serebro-spinal Sıvı
GABA	: Gaba Amino Butirik Asit
ICP	: İntrakranial Basınç
MAC	: Minimun Alveolar Konsantrasyon
MAP	: Ortalama Arter Basıncı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
HCT	: Hemotokrit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş batı ülkelerinde yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalarda serebrovasküler hastalıkların (SVH) tüm ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumlu olup, mortalite nedeni olarak kalp hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer aldığı gösterilmiştir[1,2,3]. SVHların yaklaşık %75'ini trombotik veya embolik orijinli serebral infarktlar oluşturmaktadır[2,4].

Klinikte en sık karşılaşılan SVH tipi olan fokal serebral infarktı temsil eden deneysel orta serebral arterin (OSA) oklüzyonu ile oluşturulan infarkt modeli yaygın olarak kabul görmüştür [2,4,5.]. Ratlar serebrovasküler anatomi ve fizyoloji açıcından insan beynine çok yakın benzerlik gösterirler ve serebral iskemi çalışmalarında sıkça kullanllırlar.[3] Bu serebral iskemi modellerinin geçerliliği, vücut ısısı, kan basıncı, kan gazları ve glukoz seviyeleri gibi sonuçlarda dalgalanmalara ve değişikliklere, neden olabilecek fizyolojik parametrelerin çok sıkı kontrolüne yüksek oranda bağlıdır.[4]

Halen klinik kullanımda, arzu edilen özelliklerin tümünü taşıyan ve serebral iskemide yeterli etkinlikte olan ideal ilaç yoktur [6.7]. Klinik ihtiyaca cevap vermek amacıyla, hayvan modellerinde, serebral iskemide yararlı etkileri olduğu düşünülen değişik kimyasal gruplardan çok sayıda ajan denenmekte ve serebral iskemi üzerindeki etkileri metodolojik olarak incelenmektedir [2,4]. Serebral iskemi fizyopatolojisi ile ilgili moleküler düzeydeki yeni bilgi donanımı, bu fizyopatolojik mekanizmalara etkili olduğu tahmin veya iddia edilen çok sayıda potansiyel terapötik ajanın deneysel çalışmalarda kullanılmasına yol açmıştır [8,9].

Barbitüratların ve bu sınıf içinde en çok anestezi pratiğinde kullanılan ajan olan tiyopental'in serebral kan akımı ve serebral metabolizma üzerine etkileri araştırılmış ve doza bağlı olmak üzere serebral metabolik hız ve serebral kan akımında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. EEG'de izoelektirisite oluşturan barbitürat dozunda serebral oksijen metabolizmasının %55-60 oranında azaldığı ,ancak serebral metabolizmanın devam ettiği ,kan barbitürat dozunun daha fazla artırılması ile nöronların fizyolojik fonksiyonunu ve hücre bütünlüğünü sağlamak için gerekli serebral bazal metabolizmanın deprese olmadığı görülmüştür.[10,11]

Barbitüratların nöroprotektif olup olmadığı hakkında değişik görüşler vardır. Post-travmatik fokal serebral iskemide ;serebral metabolik hızda derin depresyon yaparak hiperemiyi azalttığı ,akım metabolizma uyumunu iyileştirdiği ,düşük akımlı bölgede perfüzyonu artırdığı ve infarkt alanını küçülterek beyin koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir.[12,13] Tiyopental ve methoheksital yine ratlarda fokal serebral iskemi modellerinde farklı dozlarda çalışılmış (EEG'de burst supresyon oluşturan dozlarda infarkt volümünü azalttığı histopatolojik olarak gösterilmiştir.[14]

Deksmedetomidin anestezi pratiğinde popülarite kazanan yeni bir ilaçtır.α2 reseptör agonisti olan bu ilaç koopere sedasyon, anksiyolizis ve solunum depresyonu olmadan analjezi sağlamaktadır. Alpha 2 adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik vazokonstrüktif yanıta neden olur. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın serebral kan akımının kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir.

Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 mcg/kg) kortekste infarkt volümünü %40 azalttığı ;bunun yanı sıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir.[15] İnkomplet serebral iskemide ,deksmedetomidin uygulamasıyla plazma katekolamin düzeyinde düşme ile birlikte histopatolojik iyileşmenin doza bağımlı olarak kontrole göre daha iyi olduğu gözlenmiştir.[16]Yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15mcg/kg) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde kortekste %31 ,striatumda ise %20 oranında azalma olduğu bildirilmiştir.[17]Serebral iskemi sırasında sirkülasyondaki katekolaminler azalırken, beyindeki noradrenalin ve glutamat konsantrasyonlarının deksmedetomidinden etkilenmediği de bildirilmiştir.[18]Nöroprotektif etkiye yol açan alpha-2 adrenoreseptör subtipinin alpha-2a olduğu bildirilmiştir.[19]

AMAÇ: Bu çalışmada intravenöz anesteziklerden tiyopental ve deksmedetomidin'in ratlardaki fokal serebral iskemide serebral koruyucu etkilerinin olup olmadığını histopatolojik olarak incelemeyi amaçladık .

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEREBRAL FİZYOLOJİ

2.1.1.Serebral Metabolizma

Normal Serebral (Beyin) Metabolizma:

Total vücut ağırlığının %2'sini oluşturan normal erişkin bir insan beyni 1400-1500 gram ağırlığındadır ve $1.2xl0^{10}$ nöron ile bunun 8 katı kadar glial hücre içerir [20-22]. Beyin dokusunun Oksijen ve glukoz yedek rezervi bulunmaz. Metabolizması için gerekli oksijen ve glukoz beyine kan yoluyla gelir. Bu nedenle beyine kesintisiz kan gelmesi hayati önem taşır. Beyin dokusunun bütünlüğünün ve fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için, kalp dakika atım volümünün yaklaşık % 15' i kadar kan alabilmesi gerekir. Beyine gelen kanın 350-400 ml'si her iki karotis arterden, geri kalan 200-300 ml' si ise vertebral arterlerden beyne taşımr. Her 100 gr beyin dokusu için dakikada 50 ml kana gereksinim gösteren beyin, dakikada 750-1000 ml kan alır ve istirahat halindeki normal erişkin insan beyni, her 100 gr doku için dakikada 3.35 ml oksijen tüketir. 70kg'lık bir insan dakikada 250ml oksijen tüketirken, bunun 50ml'si (%20'si) beyin tarafından kullanılmaktadır [23,24].

Beynin Enerji Üretimi ve Tüketimi

Beyin dokusunun oksijen depoları iskemi durumunda yalnızca birkaç saniyelik süre için yeterli olduğundan, oksijenin beyine ulaşmaması halinde, hasta 10 saniye içinde bilincini kaybeder ve 20 saniyeden kısa süre içinde EEG izoelektrik hale gelir. 5 dakika içinde beyindeki tüm yüksek enerjili fosfat depoları tükenir ve irreversible hasar yani hücre ölümü oluşur [21,22, 24]. Nöronlar yüksek enerji metabolizmasına sahip hücrelerdir. Bunların biyoelektrik uyarılması ve iyon dengelerinin devamı için enerji şarttır. Vücudun diğer organlanndan farklı olarak nöronlar lipit, protein ve diğer karbonhidratları glukoza çeviremezler. Bu nedenle hızlı iletimin sağlanması, hücre içi organeller ile hücre zarının onarımı ve idamesi için kesintisiz glukoz ve oksijene gereksinimleri vardır. Bu yüksek metabolik aktiviteleri için yakıt olarak yalnız glukoz kullanıp, bu yakıtı bol oksijen ile metabolize ederek gerekli enerjiyi sağlarlar ve bu enerjinin %50' sini membranlardan iyon transportunu sürdürmekte kullanırlar. Nöronların kullandığı bu enerji ATP' den (adenozin trifosfat) sağlanır. Bu ATP büyük oranda mitokondriden oksidatif fosforilizasyonla, az oranda da sitoplazmadan

glikolizisle sağlanır [21,22]. Oksidatif fosforilizasyon metabolik yolu denilen ve "Glukoz + 60_2 + 38ADP + 38Pİ = $6C0_2$ + $6H_20$ + 38ATP" formülü ile gösterilen aerobik yol beyine gelen oksijen azalırsa çalışamaz ve fosfokreatin ilk 1 dakika içinde, depolanmış ATP ise 2 dakika içinde minimal düzeye iner. Bundan sonra beyin çok kısa bir süre için "anaerobik glikoliz" denilen ve "1 Glukoz + 2ADP + Pİ = 2ATP + 2 Laktat" formülü ile gösterilen yolu kullanarak enerji gereksinimini sağlamaya çalışır. Ancak bu ikincil yol çok sınırlı ve zararlı olup, oksidatif fosforilizasyonla enerjisinin ancak %5'i kadar bir enerji oluşturmaktadır.

Beyinde hem aerobik hem de anaerobik metabolizma için gerekli olan glukozun kan düzeyi 70-100 mg/1OOml dir. Bunun altına düştüğü zaman metabolik konfüzyon başlar. 20mg/100ml altındaki seviyelerde şuur kaybı ile koma oluşur. Kan akımının durduğu hallerde bol glukoz olması, anaerobik glikolizi hızlandıracağı için beyin iskemisini artırır. İskemik durumlarda hiperglisemi bu nedenle prognozu kötü etkilemektedir [21,22].

Bilindiği gibi beyin nöronlar ve bunlara destek olan glial hücrelerden oluşmuştur. Beyin, glukoz kaynaklı ürettiği enerjinin bir kısmını nöronların presinaptik bölge inhibitör ve eksitatör nörotransmitterlerin sentezlenmesi, paketlenmesi ve salınması için kullanır.[10, 25, 26]

Beyin enerjinin bir kısmını da Na+ ve K+ pompaların çalışması, Na-ATPase, K-ATPase enziminin ATP'yi hidrolize etmesi için kullanılır. [10, 25, 26]

Beynin ihtiyacı ile temin ettiği enerji arasında uyumsuzluk ya da temininde güçlük olursa, nörotransmitterlerin tükenmesi nedeni ile aksonal akım sürdürülemez, hücre membranındaki pompalama sistemleri çalışamaz, hücre permeabilitesi sürdürülemez ve sonuçta ölüme kadar giden hücre bütünlüğü ve metabolizmasının bozulması görülür.

Serebral metabolik hız (CMR) genelde O_2 tüketimini ($CMR0_2$) ifade etmek için kullanılır ve ortalama 3-3.8 ml/100 g/dk dır. $CMR0_2$'nin % 60'1 EEG fonksiyonları için, % 40'ı da serebral hücrenin bazal ihtiyacı (hücre bütünlüğünün sağlanması) için kullanılmaktadır.

Serebral metabolizma, sinir sisteminin fonksiyonel durumundan, anestetiklerden ve ısıdan etkilenmektedir. Uyku sırasında ve komada serebral metabolizmanın yavaşladığı, epileptik ataklar sırasında maksimal seviyeye çıktığı söylenebilir.

Serebral metabolizma ile CBF'ı arasında uyum vardır. Fizyolojik koşullarda motor ve sensoryal uyarılar ile ilgili beyin bölgesinde CMR'nın hızlandığı, CBF'nın arttığı görülür. Korteks ve neokorteks beynin en fazla kan alan bölgesidir ve burada CMR yüksektir. CMR ve CBF arasındaki uyumun gerçek mekanizması bilinmemesine rağmen NO, H+, K+, Ca+ ve membran fosfolipitlerinin bu mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir.[17]

Anesteziklerin serebral metabolizma üzerindeki etkileri ketamin hariç genel olarak metabolizmanın azaltılması şeklindedir.[27-30] Anesteziklerin, nöronların elektrofizyolojik fonksiyonları deprese ettiği, nöronların bazal metabolizmasında azaltma yapmadığı, EEG'de izoelektrisite oluşturan plazma dozunun maksimal metabolik depresyon yaptığı söylenebilir. [31,32] İzoelektrisite oluştan sonra anestezik doz artırılsa bile metabolizmada daha fazla depresyon görülmez.[32]

Özellikle hipoterminin serebral metabolizma üzerindeki etkisi klinik ve deneysel hayvan çalışmalarında araştırılmıştır.[31,33-35].Hipotermi hem elektrofizyolojik hem de hücre bütünlüğünün sağlanması için gerekli enerji ihtiyacını azaltır.

2.1.2. Beyin Kan Akımı

Temel fizyolojik anlamda, serebral kan akımı serebral arter basıncı ve serebral damarların direncine bağlıdır.Global ortalama serebral kan akımı 50-54 mlt/100 gr /dk' dır. Bu gri cevher de (kortikal) 80ml/100 g/dk, beyaz cevherde (subkortikal) 20ml/100 g/dk dır. 20 ml/100 g/dk altına düştüğünde iskemi, 10 ml/100 g/dk altına düştüğünde ise hücre ölümü görülmektedir. [36,37]

Beyin Kan Akımının Düzenlenmesi Ve Kontrolu

Beyin perfüzyon basıncı

Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arteriyel giriş basıncıyla venöz çıkış basıncı arasındaki fark olarak tanımlanır. Normal değeri 80-90 mmHg dir. Serebral perfüzyon basıncı ortalama arteriyel basınçtaki düşüşle veya kafa içi basıncındaki artışla azalır. [36,37]

Otoregülasyon:

Normal koşullarda global serebral kan akımı, perfüzyon basıncındaki değişimleri kompanse edecek olan serebrovasküler dirençteki aktif değişimleri içeren

otoregülasyonla sürdürülür. Bu otoregülasyon, ortalama arteriyel kan basıncının 60-160 mmHg dışındaki değerlerinde meydana gelir; 2 şekilde olabilir. Birincisi, kronik hipertansiyonda otoregülasyondur ki sınırları daha dardır. Kronik hipertansif hastada kademe kademe basınç düşüşünü takiben beyinin hipotansiyona toleransı daha iyi gelişir. Diğeri ise, intrakranial basınçta otoregülasyondur. Bunda, serebral damarlar, İKB taki artışa ortalama arteriyel basınçtaki artışa benzer biçimde cevap verirler. 30 mmHg üzerindeki İKB süresince normal akım, aktif serebral vazodilatasyon ile sürdürülür. Otoregülasyon düşmüş kan basıncı ile, yükselmiş İKB'ı benzer olarak etkiler. Serebral kan akımının bozulması veya otoregülasyonla müdahale ile olur. [36,37]

Otoregülasyon; sempatik uyarı volatil anestezik kullanılması gibi çeşitli akut beyin olayları sonucu bozulabilen, hasara çok duyarlı bir mekanizmadır. İskemi, travma, neoplastik olaylar gibi akut bir durumun oluştuğu alanda laktik asidoz, ödem, otoregülasyon ve karbondioksit reaktivitesinde bozulma olur. Eğer otoregülasyon ortadan kalkarsa serebral perfüzyon basıncı düşer. Bu da serebral kan akımında doğru orantılı bir düşüşe neden olur. Perfüzyon basıncı yeterli ise asidotik alanların perfüzyonu ile serebral venöz oksijen satürasyonu yükselir. [36,37]

Ekstrensek mekanizmalar respiratuar gaz basınçları.

$PaC0_2$ ve pH: $PaC0_2$'de düşme CBF'da azalmaya, $PaC0_2$'de artma CBF'da artmaya neden olur. $PaC0_2$ 20-80 mmHg arasında CBF'da meydana gelen değişiklik lineerdir. Bu limitler içinde $PaC0_2$'deki 1 mmHg değişiklik CBF'da %2'lik bir değişmeye neden olur. Bu Iimitlerin altında ve üstünde $PaC0_2$ değişikliğine CBF cevabı azalır. $PaC0_2$ 25 mmHg'ya düştüğünde CBF 20-25 ml/100g /dk'ya düşer. $PaC0_2$ basıncı 25 mmHg'nın altına düşse bile CBF'da daha fazla azalma beklenmez. $PaC0_2$ 60-100 mm Hg'nın üstüne çıktığında CBF'da artma olmaz CO_2'in serebral vazomotor tonusu etkileyerek CBF'ı artırdığı, bunu direkt etkiden ziyade perivasküler ekstrasellüler sıvının pH'sını değiştirerek yaptığı kabul edilir.[10,25]

Pa02: CO_2'in aksine Pa02'in CBF üzerindeki etkisi azdır. Hafif hipokside (Pa02=50 mmHg) CBF iki misli artar. Hiperokside CBF azalır. Bir atmosfer basınç altında hiperbarik hiperokside CBF'da % 10-15 azalma görülür. [10,25,38]

Isı, beyin kan akımı 1^0C değişiklikle % 5-7 oranında değişir. Hipotermi hem beyin kan akımını hemde beyin metabolizma hızını azaltırken, pireksi ters etki yapar. [36]

Viskosite, kan viskositesindeki değişikler beyin metabolizma hızınını pek değiştirmez. Klinik olarak, hematokrit kan viskositesinin, kan viskositesi de vasküler rezistansın en önemli belirleyicisidir. Viskosite, serebrovasküler rezistansın saptayıcısı ve otoregülasyonda etken olan faktördür.

Hemotokrit ile CBF arasında ters bir ilişki vardır. Hemotokrit azaldığında CBF artmakta, hemotokrit arttığında CBF azalmaktadır. Sağlıklı bir kişide hemotokrit %33-35 civarında iken CBF 'nda önemli bir değişiklik olmaz [10,36,39].

Anemide serebrovasküler rezistans azalır ve CBF artar. Bu, kanın O_2 kapasitesindeki azalmada da görülür. Hemodilüsyon ile CBF hızının arttığı transkraniyal doppler ile gösterilmiştir.[40]

Bazı ilaçlar, Sodyum nitroprussit, nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokerleri gibi hipotansiyon yapan ilaçların büyük bir kısmı serebral vazodilatasyon yapmakta, CBF'nı artırmakta veya prehipotansif seviyelerde sürdürmektedir.[10, 25]

Serebral Metabolizma

Beyinin primer enerji kaynağı glukozdur. Glukozun %90'ı aerobik olarak metabolize olur. Beyin vücut ağırlığının %3'ünü oluşturur. Vücutta tüketilen oksijenin %20'sini kullanır. Bazal metabolik hız oksijen için 3.3mlt/100gr/dk , glukoz için 4.5mgr/100gr/dk dır. Akut hipoglisemi, hipoksi kadar zararlıdır. Hiperglisemi serebral asidozu artırarak hipoksik beyin hasarını artırır. [36,37]

2.1.3. Serebrospinal Sıvı:

%80' i koroid pleksusdan salgılanır. Saatte 20ml, günde 150ml oluşur. Potasyum, bikarbonat ve glukoz konsantrasyonu plazmaya göre düşük olmasına rağmen izotoniktir. Pasif diffüzyon ve aktif transportla absorbe olur. Absorbsiyon oranı; serebrospinal sıvı/venöz basınç gradiyentine bağlıdır. Absorbsiyon, araknoid villuslar tarafından subaraknoid alandan majör dural sinüslere doğrudur. [36,37]

İntrakranial Basınç (İKB) :İstirahat serebrospinal sıvı basıncı değeri (İKB), serebrospinal sıvının oluşumu ve reabsorbsiyonu arasındaki denge ile saptanır. Normal ortalama basınç = 5-13mmHg dır .Basınç değişiklikleri intervertebral foramina boyunca jügüler ve venöz sistem tarafından iletilir. Arteriyel nabzın dalga amplitüdündeki artış, hastanın basınç/volüm eğrisinin bir göstergesidir. Serebropinal sıvı basıncı arttığında

amplitüd de artar. Normal şartlarda ortalama serebrospinal sıvı basıncı bütün alanlarda aynıdır. Ancak artmış İKB'de basınç gradiyentleri oluşur. Başlangıçtaki volüm artışları iyi tolere edilir. Ancak bir noktadan sonra İKB birden artmaya başlar. [36,37]

Artmış intrakranial volüm için kompansatuar mekanizmalar: Serebrospinal sıvı, torasik subaraknoid boşluğa şant edilir. Serebrospinal sıvının absorbsiyonu artar. Düşük başınçlı venöz sistemin kompresyonu ile serebral kan volümü azaltılır .

İntrakraniyal Basınç/Volüm Eğrisi

Beyinde yer kaplayan oluşum meydana geldiğinde basınç/volüm ilişkisi lezyonun büyüklüğü ile değişir. Sistolik arter basıncının yükselmesi veya subaraknoid mesafenin ani oklüzyonu eğriyi sola kaydırır. Mannitol veya steroidle tedavi İKB'yi düşürmez, ancak kompliansın artışı ile eğriyi sağa kaydırır. Hiperventilasyon, serebral kan volümünü azaltarak İKB'ı düşürür. Ağrılı uyaran eğriyi sola kaydırır.

Kan-Beyin Bariyeri

Beyin ve serebrospinal sıvıyı kandan ayırır. Kan -beyin arasındaki madde alışverişini düzenler. Beyin kapillerleri, koroid pleksus kübik epiteli ve subaraknoid membrandan meydana gelir. Tight junctionlar serebral kapillerdeki endotelyal hücrelerin membran füzyonlarından oluşur.Yağda çözünen maddeler kan-beyin bariyerini rahat geçerler. Buna karşın elektrolitler, yağda çözünmeyen maddeler ve proteinler kandan beyine diğer dokulara oranla çok yavaş geçerler.

Ayrıca serebral endotel hücrelerde sentez edilen MAO ve COMT gibi enzimler katekolaminleri yıkarak bu maddelerin beyine girişini ve S. S. S üzerindeki etkisini engeller. [10,38]

2.2. ANESTEZİK İLAÇLARIN SEREBRAL KAN AKIMI VE SEREBRAL METABOLİZMA ÜZERiNE ETKiLERİ

İnhalasyon Ajanlarının Etkileri: CMR (Cerebral metabolik rate)üzerine etkiler: Halotan, enfluran, desfluran, sevofluran ve isofluran CMR'de doza bağımlı bir azalmaya neden olur. İsofluran ve enfluran en büyük azalmayı oluştururken (% 50'nin üzerinde),en düşük etkiyi halotan oluşturur (% 25'ten az düşme). Desfluran ve sevofluranın etkisi ilk 2 ajana benzer. Hipoterminin aksine, EEG izoelektrik hatta ulaştıktan sonra CMR'de daha fazla azalma meydana gelmez. Ayrıca, azalma beynin her yerinde aynı değildir. isofluran CMR'i ana olarak neokortekste azaltır. Enfluranın CMR üzerine depressif etkisi EEG'de epileptik aktivite precipite olursa tersine döner.

SKA ye SKV üzerine etkiler: Volatil ajanlar serebral damarlar dilate ederler ve doza bağımlı bir şekilde otoregülasyonu bozarlar. SKA'na en fazla etkilisi olan halotan % 1 üzerindeki konsantrasyonda serebral otoregülasyonu bozar. Üstelik, kan akımındaki artış beynin tüm kısımlarında jeneralizedir. Eşdeğer MAC ve kan basıncı değerlerinde, halotan SKA'nı % 200 artırırken, bu oranlar enfluranda % 40, isofluranda % 20'dir. Halotanın aksine isofluran SKA'nı primer olarak subkortikal alanlar ve arka beyinde arttırır. Kalitatif ve kantitatif olarak desfluran ve sevofluran isoflurana yakın olabilir. Volatil ajanlann SKA üzerine etkileri zamana bağımlıdır. Çünkü, devamlı kullanımla (2-5 saat) SKA'ı normale dönmeye başlar.

Serebral damarların C02'e cevabı genellikle, tüm volatil ajanlarla ortadan kalkar. Bu nedenle, hiperventilasyonla (hipokapni) SKA üzerine başlangıç etkileri ortadan kaldırabilir. Hiperventilasyonun zamanlaması önemlidir. Çünkü bu etki sadece, eğer hiperventilasyon halotan ve enflurandan önce başlatılırsa gözlenir. Aksine, aynı anda hiperventilasyon ve isofluran yada sevofluran kullanımı iKB artışını önleyebilir. Hipokapni İKB'i azaltmada desfluranda diğer volatil ajanlara kıyasla daha az etkindir.

SKV'deki artışlar (% 10-12), genelde SKA'daki artışlarla paraleldir, fakat ilişki lineer değildir. intrakraniyal kompliyansı azalmış hastalarda, SKV artışı İKB'ta belirgin artışa yol açar. Çalışmalar tüm volatil ajanların, serebral venöz kapasitansı farklı derecelerde etkilemelerine rağmen, SKV'nı aynı oranda arttırmadığını göstermektedir.

Volatil ajanlar, nöronal metabolik ihtiyacı (CMR) düşürürken, metabolik desteği (SKA) arttırmaktadır. Bu kombinasyon lüks perfüzyon olarak adlandırılır. Bu durum, hipotansiyon ve volatil desteği gerektiği durumlarda (özellikle isofluranla) istenebilir.

Global iskemide bu yararlı etkinin aksine, fokal iskemide zararlı sirkulatuar çalma fenomenine neden olabilirler. Volatil ajanlar normal beyin alanlarında SKA'nı arttırırken, arteriollerin maksimum dilate olduğu iskemik alanlarda arttıramaz. Sonuçta kan, iskemik alanlardan normal alanlara redistrübe olur.

Serebrospinal Sıvı Dinamiklerine Etkiler: Volatil ajanlar hem BOS yapımını hem de absorbsiyonunu etkiler. Enfluran, BOS oluşumunu arttırıp absorbsiyonunu azaltarak, intrakraniyal kompliyansı azalmış kişilerde intrakraniyal basıncı arttırırlar. Halotan, BOS absorbsiyonunu azaltırken, BOS oluşumu üzerine minimal etkide bulunur. İsofluran, ilaveten BOS absorbsiyonunu arttırır ve serebrospinal sıvı dinamiklerine etkiler açısından en uygun volatil ajandır.

İntrakranial Basınca Etkiler: Volatil ajanların intrakraniyal basınç üzerine net etkileri; serebral kan volümündeki ani değişiklikler, serebrospinal sıvı dinamiklerine gecikmiş etkiler ve PaCO2'nin sonucudur. Bu faktörler temel alındığında, isofluranın, intrakraniyal kompliyansı azalmış hastalarda en uygun volatil ajan olduğu görülmektedir. Hayvan çalışmaları, desfluranın intrakraniyal basıncı diğer volatil ajanlardan daha fazla arttırdığını göstermiştir.

Epileptik Aktiyiteye Etkiler: % 1-1.5 MAC'ta enfluran EEG'de epileptik paterne neden olabilir (özellikle hipokapni sırasında).

2.2.1. İnhalasyon Anestezikleri

Doza bağlı olmak üzere inhalasyon anestezikler serebral damarlarda vazodilatasyonla CBF'nl artırır. $CMR0_2$ ve glukoz metabolizmasını azaltır, CBF ve serebral kan volümündeki artış sonucu ICP da artar.

Halotan: Halotan, enfluran ve izofluran ile karşılaştırmalı olarak CBF ve $CMR0_2$ ve ICP ölçümlerinin araştırıldığı, eşit MAC değerlerinde (0.5-1-1.5 MAC) her üç ajanın da doza bağlı olmak üzere CBF'nı artırdığı, $CMR0_2$'nı azalttığı, ancak etkinin potensine bakıldığında halotanın en fazla, izofluranın en az etkili olduğu tespit edilmiştir. (Halotan> Enfluran>izofluran)[30, 45, 46]

Halotanın CBF'nda meydana getirdiği global ,artışın dışında bölgesel CBF'da da artışa neden olduğu, 1 MAC halotanın global CBF'nda kontrole göre %145 artış, bölgesel kan akımında ise kontrole göre %165 artış yaptığı, bu artışın izofluranın yaptığı artışa göre oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir.[29,46]

Halotanın CBF'da meydana getirdiği farklı artışa karşın CMR'da meydana getirdiği azalma, izofluran ve enfluranın gerisindedir. İzofluran ile $CMR0_2$'daki azalma daha fazladır. Halotan ile $CMR0_2$'da %25 azalma olurken enfluran ve izofluran ile $CMR0_2$'da %50 azalma görülmüştür.[28,30]

İzofluran: Izofluranın kortikal elektriksel aktivite kaybolunca kadar diğer bir ifade ile EEG'de izoelektrisite oluşuncaya kadar $CMR0_2$'nl azaltmaktadır. EEG'de izoelektrisite oluşturan izofluran dozu % 2.4-%3 olarak belirtilmiştir [31,32]. İzoelektrisite sağlandıktan sonra doz iki misline artırılsa bile CMR'da daha fazla azalma görülmez.

Izofluranın normal oksidatif fosforilasyonu bozmadığı, serebral ATP ve fosfokreatinin seviyesini sabit tuttuğu, laktat seviyesinde hafif artış yaptığı bu sonucu ile serebral toksisiteye neden olmaksızın CMR'ı deprese ettiği belirtilmiştir.[33]

$CMR0_2$'nl deprese ederek barbitüratlara benzer şekilde serebral koruma yaptığı, inkomplet global iskemide ve kritik CBF'ında (karotid endarterektomi cerrahisinde) serebral enerji metabolitlerini diğer anestetiklere göre daha yavaş azalttığı belirtilmiştir. [47]

Sevofluran: Yeni inhalasyon anestetiklerinden sevofluranın N_20 ile birlikte ve N_20 olmaksızın orta serebral arterde CBF hızı, serebral CO_2 cevabı, ve otoregülasyon üzerine etkisi transkranial dopler ultrasonografi ile araştırılmıştır. 1, 2 MAC sevofluran'nın uyanık hastada orta serebral arter akım hızını azalttığı ancak N_20 ilave edildiğinde hızı artırdığı, CO_2 cevabı ve oto regülasyonu etkilemediği bildirilmiştir.[48]

Desfluran: kortikal elektriksel aktiviteyi deprese ettiği, epileptiform aktiviteye neden olmadığı, serebral metabolizma üzerinde belirgin etkisinin olduğu, N_20 ile birlikte EEG aktivitesini önemli oranda deprese ettiği, statik ve dinamik otoregülasyonu koruduğu bildirilmiştir.[49] Mielck ve arkadaşları[50] 1 MAC desfluranın, insanlarda CMR ve CBF üzerine etkilerini incelemişlerdir. 1 MAC desfluranın, $CMR0_2$'nl ve glukoz metabolizmasını ve CBF'nı azalttığı, serebral venöz O_2 saturasyonunu arttırdığını göstermiştir. Desfluranın inkomplet serebral iskemi oluşturulan ratlarda nörolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir.[9]

Enfluran: Halotana göre daha düşük potensli serebral vazodilatördür.

İnsanlarda ve hayvanlarda CBF ve ICP'i artırdığı, CMR'nl azalttığı bildirilmiştir. Enfluran verilmeden önce hipokapni oluşturulması ve yüksek doz

verilmesi ile epileptik hastalarda epileptiform odakları stimüle eder. [31,45,46]

Azotprotoksit: N_20 anestezisi klinikte yaygın kullanılmasına karşın serebral etkileri hakkında çelişkili bilgiler vardır. Nedeni N_20'in genelde diğer anestetik ajanlarla birlikte kullanılması ve çalışmaların insan ve değişik hayvan türlerinde yapılmış olmasıdır.

Yeni doğmuş kuzu yavrusunda %50 N_20'in tek başına veya fentanil ile birlikte verilmesi ile CBF ve $CMR0_2$'da değişiklik olmadığı belirtilmiştir.[51]

Düşük (% 1.4) ve yüksek (%3.1) izofluran konsantrasyonuna %70 N_20'in ilavesi ile CBF ve $CMR0_2$ araştırılmış ve düşük doz izoflurana N_20 ilavesi ile CBF'nın arttığı ancak $CMR0_2$'nın değişmediği, yüksek doza ilave edildiğinde değişiklik olmadığı, ancak kaybolan EEG aktivitesinin N_20'in ilavesi ile tekrar göründüğü belirtilmiştir.[52]

Insanlarda doppler ultrasonografi ile %30 ve %60 N_20'in CBF'nı artırdığı, otoregülasyonu bozmadıgl, %60 çocuklarda %70 N_20'in CBF hızında artış yaptığı, serebral vasküler rezistansı değiştirmediği, CBF'ndaki artışın N_20'in yaptığı mitokondrial aktivasyondan ileri gelebileceği bildirilmiştir.[51,53]

Intravenöz anesteziklerle birlikte kullanıldığında serebral etkilerinin baskılanabileceği; barbitüratlarla,[54] narkotiklerle (fentanil),[51,55] benzodiazepinler (midazolam) ve propofol gibi intravenöz anestetiklerle birlikte verilmesi ile CBF, CMR ve ICP değişikliklerinin baskılanabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak N_20'in tek anestetik olarak veya inhalasyon anestetikleriyle birlikte kullanıldığında CBF'nl, CMR'ı ve ICP'ı artırdığı, CBF'nda meydana getirdiği artışın vazadilatasyona bağlı olduğu, beyin cerrahisinde intrakraniyal kompliyansı azalmış hastalarda azot protoksitin güvenli olmadığı, intravenöz anestetiklerle birlikte bu etkilerinin inhibe olduğu söylenebilir.

Nitroz Oksit: Nitroz oksitin etkileri genellikle hafiftir ve diğer ajanlar ve PaCO2 değişiklikleriyle kolaylıkla ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle, intravenöz ajanlarla kombine edildiğinde nitröz oksitin; SKA, CMR ve iKB üzerine minimal etkisi vardır. Bununla birlikte, volatil ajanlara nitroz oksit ilavesiyle daha fazla SKA artış meydana gelir. Nitroz oksit yalnız başına verildiğinde, hafif serebral vazodilatasyona neden olur ve İKB'ı arttırabilir.

2.2.2. İndüksiyon Veya İntravenöz Ajanların Etkileri

Ketamin dışında tüm intravenöz ajanların CMR ve SKA'na etkileri azdır ya da azalma oluştururlar. Bazi istisnalar dışında, kan akımı ve CMR'e etkiler genellikle paraleldir. Serebral otoregülasyon ve C02 cevabı tüm ajanlarla korunur.

Bugüne kadar birçok sınıflandırma yapılmakla birlikte, bugün en geçerli sınıflama etki şekli ve kimyasal yapılarına göre yapılmaktadır [56, 57]. Buna göre:

1- Barbitüratlar (Tio ve metil türevleri). İntravenöz anestetiklerin barbitüratlar grubunda bulunan ilaçlar olan barbitürik asitin suda çözünen sodyum tuzları şunlardır: Tiyopental sodyum (Pentothal),Metoheksital sodyum, Tiamilalsodyum (Surital), Heksobarbitalsodyum (Evipan), Tiyobarbital sodyum (kemithal).

2- Narkotik analjezikler (Morfin, dolantin, fentanil, alfentanil, sufentanil) 3- Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (Butirofenon ve benzodiazepinler)

4 Steroidler (Altezin, Minaksolon)

5- Aromatik bileşikler (Öjenol ve Fensiklidinler)

6- Diğerleri (Etomidat,α-agonistler (deksmedetomidin, klonidin). Propofol, Alkol, hemicurium, GABA)

Barbitüratlar: Barbituratların SSS'ne 4 major etkileri vardır: 1) hipnozis, 2) CMR depresyonu, 3) serebral vasküler rezistans artışı nedeniyle SKA'da azalma ve 4) antikonvülsan aktivitedir. Bu özellikler nedeniyle, özellikle tiopental, nöroanestezide en yaygın olarak kullanılan induksiyon ajanıdır.

Barbitüratlar aynı zamanda BOS absorbsiyonunu da arttırırlar. SKA ve SKV'de oluşan azalmayla beraber BOS'da azalma oluşumu, barbitüratları iKB'ı azaltmada oldukça etkili kılar. Antikonvülsan etkileri ile de, konvulziyon riski olan nöroşirurjik hastalarda avantaj sağlar. Küçük dozlarda methohexital epileptik hastalarda epileptik odağı aktive edebilir, fakat daha yüksek konsantrasyonlarda diğer barbituratlar gibi antikonvülsan etkilidirler.

Barbitüratların diğer olası etkileri; sodyum kanal blokajı, intraselüler Ca++ girişinin azalması, serbest oksijen radikallerinin supresyonu yada temizlenmesi ve iskemik beyin hasarında oluşan serebral ödemin geriletilmesidir. Tüm bu etkiler, barbituratların beyin korunmasında kullanımını destekler. Çalışmalar, fokal iskemide (global iskemide değil) beyin hasarının önlemesi, amacıyla barbitürat proflaksisinin etkili olduğunu göstermektedir.

Barbitüratlar, doza bağlı olmak üzere CMR ve CBF'nda azalmaya neden olur.

Barbitüratların nöroprotektif olup olmadığı hakkında değişik görüşler vardır.

Post-travmatik fokal serebral iskemi de CMR'da derin depresyon yaparak hiperemiyi azalttığı, akım, metabolizma uyumunu iyileştirdiği, düşük akımlı bölgede perfüzyonu artırdığı ve infarkt alanını küçülterek beyin koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir.[60,61]Ön beyin iskemisi oluşturulan ratlarda, etomidat ile tiyopentalin nöroprotektif etkilerini araştıran bir çalışmada, preiskemik dönemde verilen barbitürat ve etomidatın komplet iskemide iskemik hasarı azalttığı, ancak bu koruyucu etkinin büyüklüğünün sanıldığı kadar olmadığı, beynin belirli yapılarında bu etkinin daha bariz olduğu, tiyopentalin endorhinal korteksde, etomidatın ise ventral hipokampusda hasarı azalttığı bildirilmiştir.[61]

Opioidler: Genellikle tüm opioidlerin (solunum depresyonuna bağlı PaCO2 yükselmesi olmadığı sürece); SKA, CMR ve iKB üzerine minimal etkileri vardır. İntrakranial tümörlü hastalarda, sufentanil daha az olarak ta alfentanil verilimi sonrasi IKB artışı olduğu bildirilmiştir. Muhtemel mekanizma, kan basıncındaki ani düşme sonrasi oluşan refleks vazodilatasyon ile IKV ve IKB artmasıdır. Morfin, düşük lipid solubilitesi nedeniyle nöroanestezide kullanımı pek uygun değildir

Etomidat: Etomidat, CMR, SKA ve IKB'i tiopentale benzer şekile azaltır. CMR üzerine etkiler üniform değildir. Kortekste etkiler beyin sapından daha fazladır. Beyin sapındaki sınırlı etkiler nedeniyle, barbituratlarla kıyaslandığında stabil olmayan hastalarda daha iyi hemodinamik stabilite sağlanır. Etomidat aynı zamanda BOS üretimini de azaltır. Maalesef, adrenal supresyon etkisi nedeniyle kullanımı sınırlıdır

Etomidatla indüksiyonda, nispeten yüksek oranda myoklonik hareketler izlenir. Fakat normal kişilerde EEG'de epileptik aktivite izlenmez. Etomidat epileptik nöbet tedavisinde kullanılır. Fakat epilepsi hikayesi olan hastalarda etomidat kullanımı sonrası epileptik aktivite izlendiği bildirilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda etomidattan kaçınılmalıdır. Gerçekten de, küçük doz etomidat epileptik hastalarda nöbetleri aktive edebilir.

Etomidatın köpeklerde oligemik hipertansiyon sırasında laktat birikimini ve yüksek enerji metabolitlerinin yıkılım hızını azalttığı belirtilmektedir. [61]

Propofol: Propofol, CMR ve SKA'nı barbitüratlar ve etomidata benzer şekilde azaltır. Bununla birlikte, SKA'daki azalma daha fazladır. Propofol IKB'ı düşürmede de

yararlı bir ilaçtır. İnsanlarda serebral sistemde depresyon yaptığı, 'uyanık beynin glukoz metabolik tüketimini 29/mmol/100 g/dk'dan 13 /mmol/100 g/dk'ya düşürdüğü ortalama %57 oranında metabolizmayı azalttığı, ancak bu depresyonun homojen olarak dağılmadığı, beynin frontal, pariyetal ve oksipital loblarında daha fazla olduğu bildirilmiştir.[62]

Benzodiazepinler: Benzodiyazepinler SKA ve CMR'i düşürürler. Fakat bu düşme barbituratlar etomidat ve propofolden daha azdır. Benzodiyazepinlerin aynca yararlı antikonvülsan özellikleri de vardır. Kısa farmakokinetik profile sahip olan midazolam; seçilecek benzodiyazepindir. Yaşlı ve stabil olmayan hastalarda midazolam induksiyonu ile sıklıkla SPB'da belirgin düşme oluşur ve bazı vakalarda uyanma gecikebilir. SKA ve CMR üzerine etkileri narkotikler ile barbitüratlar arasında yer almaktadır.[63]

Ketamin: Ketamin, serebral damarları dilate edip SKA'nı arttıran (% 50-60) tek i.v anesteziktir. Bazı alanlarda selektif aktivasyon (limbik ve retiküler) etkisi, diğer alanlardaki depresyonla (sematosensoryal ve duyusal) kısmen dengelenir. Talamik ve limbik alanlarda epileptik aktivite de tanımlanmıştır. Ketamin aynı zamanda, BOS yapımını etkilemeden absorbsiyonu engelleyebilir. SKA SKV ve BOS volum artışı, intrakraniyal kompliyansı azalmış hastalarda ileri derecede iKB artışına yol açabilir. Anestezikler içinde CBF ve CMR'ı arttıran tek ajan ketamindir. Hayvan çalışmalarında ketaminin CBF ve $CMR0_2$'sını artırdığı gösterilmiştir.[64] CBF ve CMR'ı artırma mekanizması, kısmen metabolik hızın artmasına sekonder vazodilatasyon, kısmen de direkt etki ile izah ediliyor. Ketaminin serebral arterlerde transmembran Ca++ girişi ile etkileşerek vazodilatasyon yaptığı, CBF'nl artırdığı bildirilmiştir.[64] Ketaminin insanlarda CBF'ında % 60 artış yaptığı, rejiyonel CBF artışının frontal ve parietooksipital bölgede önemli oranda fazla olduğu, ketaminde görülen halüsinasyonların muhtemel nedeninin bu olduğu ifade edilmektedir.[25] CBF'ında meydana getirdiği artış skopolaminle bloke edilebilir ve CO_2 ve fizostigmin ile bu artış daha da agreve edilebilir. Sonuç olarak ketaminin serebral damarlar üzerindeki etkisi kolinerjik mekanizma ile olur.[25]

2.2.3.Yardımcı Anestezik Ajanlar

IV lidokain: CMR, SKA ve iKB'i düşürür. Fakat bu etki diğer ajanlara oranla daha azdır. Lidokainin en önemli avantajı hemodinamiyi bozmadan SKA'nı azaltmasıdır (Serebral vasküler direnci arttırarak). Sistemik toksisite ve epileptik aktivite riski, tekrarlanan dozlarda lidokain kullanımını sınırlar.

Droperidolun, serebral metabolizmaya etkisi çok azdir ve SKA'nı minimal etkiler. Eğer nörolept anestezide bir narkotikle beraber kullanılırsa sedasyon uzar. Narkotiklerin naloksanla, benzodiyazepinlerin flumazenille antagonize edilmesi SKA ve CMR'e yararlı etkileri ortadan kaldırabilir. Naloksan ile aşırı hipertansiyon izlenebilirken, flumazenilde bu etki yoktur.

Vazopressörler: Normal otoregülasyon ve sağlam bir kan-beyin bariyeri varlığında vazopressörler, AKB'nı (arter kan basıncı) 50-60 mmHg altında ve 150-160 mmHg üzerinde olduğu durumlarda SKA'nı etkiler. Otoregülasyon ortadan kalktığında, vazopressörler, SPB'nı arttırarak SKA'nı arttırırlar. CMR'deki değişiklikler genelde SKA'daki değişikliklerle paraleldir. Beta adrenerjik ajanların, kan-beyin bariyeri bozulduğunda, beyindeki etkileri artar. Santral beta-1 stimulasyonla CMR ve SKA'ı artar. Beta adrenerjik blokerlerin genelde CMR ve SKA üzerine direkt etkileri yok iken, alfa-2 adrenerjik agonistler serebral vazokonstruksiyona neden olur. Herhangi bir ajanla aşırı AKB yükselmeleri kan-beyin bariyerini bozabilir.

Vazodilatorler: Hipotansiyon yokluğunda, çoğu vazodilatör, serebral vazodilatasyona yol açarak doza bagımlı olarak SKA'nı arttırırlar. Bu ajanlar kan basıncını düşürdüğünde, SKA genelde devam eder hatta artabilir. Sonuç olarak intrakompliyansı düşük hastalarda SKA'daki artış IKB'da ciddi artışa yol açabilir. Bu grup ilaçlardan sadece trimetaphanın SKA ve SKV'ne minimal etkileri vardır.

Kas Gevşeticiler: Kas gevşeticilerin beyin üzerine direkt etkileri yoktur, fakat sekonder etkileri vardır. Kas gevşeticilerden sonra izlenen hipertansiyon çoklukla, direkt laringoskopi ve endotrakeal entubasyon sırasında yüzeyel anesteziye bağlı oluşur. Aynı zamanda, IKB'daki ani artışlar, uzamış hipoksi ve hiperkapniye bağlı da olabilir.

Pankuronyum: CBF ve $CMR0_2$ üzerinde etkisi yoktur. Kan basıncı ve kalp hızında meydana getirdiği artış, otoregülasyonu bozuk olanlarda CBF yönünden dezavantaj oluşturabilir.[10,25]

Atrakuryum: ICP, CBF ve $CMR0_2$ üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Metaboliti

olan laudanosinin kan beyin bariyerini geçtiği ve nöbete neden olduğu, klinik kullanım dozlarında ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir [26]

Vekuronyum, pipekuronyum: Bu kas gevşeticilerle ilgili ICP ve CBF hakkında olumsuzluk bildirilmemiştir.

Süksinilkolin: ICP'da meydana getirdiği artış nedeni ile bugün nöroanestezi pratiğinden kaldırılmıştır. Deneysel çalışmalarda süksinilkolin ICP'ı, artırdığı, EEG'de uyanıklığı ve CBF'nı artırdığı bildirilmiştir.

Genel anesteziklerin çoğu, elektriksel aktiviteyi azaltarak SSS üzerine olumlu etkilerde bulunur. ATP, ADP ve fosfokreatin şeklindeki enerji depoları artarken, karbonhidrat metabolizması azalır. Spesifik bir ajanın etkisini saptamak zordur. Çünkü, aynı anda verilen diğer ilaçlar, cerrahi uyarım, intrakraniyal kompliyans, kan basıncı ve C02 basıncı bu etkiyi değiştirebilir. Örrneğin, hipokapni yada önceden tiopental verilmesi, ketamin ve volatil ajanlarla oluşan SKA ve İKB artışlarını azaltır.

Narkotik/er: Önceki bilgiler morfinin CBF'nl artırdığı ancak bunun respiratuvar depresyona sekonder $PaC0_2$'deki artıştan ileri geldiği şeklindeydi.

Normokapnik köpeklerde morfinin CBF ve $CMR0_2$ azalma yaptığı, metabolik depresif etkisinin CBF'daki azalmaya eşlik ettiği ve bu etkinin morfin antagonisti ile geri döndürüldüğü gösterilmiştir. Morfin CBF ve $CMR0_2$ ve serebral glukoz metabolizmasını önemli ölçüde etkilemez.[65]

Fentanilin hayvan çalışmalarında N_20 ile anestezi zemininde CBF ve CMR'da azalma yaptığı, anestezi edilmemişlerde değişiklik oluşturmadığı, EEG'de nöbet oluşturacak yüksek dozlarda CBF ve $CMR0_2$'da artış yaptığı söylenebilir.[46]

Sufentanil ve alfentanilin, anesteziklerin bulunduğu zeminde fentanil gibi CBF ve $CMR0_2$'ni yavaşlattığı, yüksek dozların nöbet aktivitesi ile CBF ve $CMR0_2$ ve serebral glukoz metabolizmasının artırdığı söylenebilir. Literatürdeki narkotiklerle ilgili çelişkili sonuçlara rağmen genel olarak narkotiklerin klinik kullanım, dozlarında CBF ve CMR'ı orta derecede etkiledikleri, EEG'de nöbet aktivitesi oluşturacak yüksek dozlarda CBF ve $CMR0_2$ ve glukoz metabolizmasının arttırdığı söylenebilir (Tablo 1).[10,25]

Tablo 1. Anestezik ajanların serebral fizyoloji üzerine etkileri

Tablo 1. Anestezik Ajanların serabral fizyoloji üzerine etkileri.

AJAN	CMR	CBF	CSF	CSF	CBV	ICP
Halotan	↓↓	↑↑↑	↓	↓	↑↑	↑↑
Enfluran	↓↓	↑↑	↑	↓	↑↑	↑↑
Izofluran	↓↓↓	↑	±	↑	↑↑	↑
Desfluran	↓↓↓	↑	↑	↓	?	↑↑
Sevofluran	↓↓↓	↑	?	?	?	↑↑
Nitroz oksit	↓	↑	±	±	±	↑
Barbitüratlar	↓↓↓↓	↓↓↓	±	↑	↓↓	↓↓↓
Etomidat	↓↓↓	↓↓	±	↑	↓↓	↓↓
Propofol	↓↓↓	↓↓↓↓	?	?	↓↓	↓↓
Benzodiazepi	↓↓	?	±	↑	↓	↓
Ketamin	±	↑↑	±	↓	↑↑	↑↑
Opioidler	±	±	±	↑	±	±
Lidokain	↓↓	↓↓	?	?	↓↓	↓↓

↑= artma; ↓= azalma; ± = hafif veya değişiklik yok; ? = bilinmiyor;

CMR = serebral metabolik hız CBF = serebral kan ↓↑akımı;

CSF = serebrospinal sıvı; CBV = serebral kan volumu; ICP

2.3 TİYOPENTAL

Tiyopental barbitüratlar türündendir. Barbitüratlar, günümüzde en çok kullanılan intravenöz anesteziklerin eski bir grubu **,** barbitürik asidin sodyum tuzlarıdır [57], Barbitürat türevleri genellikle etki sürelerine göre gruplara ayrılır. Bugün için anestezide kullanılanlar çok kısa etkili olan tio ve metil türevleri olarak isimlendirilir. Tiopental bu grupda yer alır [57,66] ve pentobarbitonun sülfür analoğudur [67]. Tiopentalin rengi açık sarı , lezzetti acı ve hafif kükürt kokulu, higroskopik bir tozdur [66]. Sodyum tuzu suda kolaylıkla çözünür [57,58,66-68] . Solüsyon hazırlandığında stabilitesi kısa süreli olduğu için (yaklaşık 24 saat) kullanmadan önce taze hazırlanmalıdır [56,67]. Solüsyonun niteliklerini, atmosferik $C0_2$ mevcudiyetinde dahi koruyabilmesi için, % 6 NaHCO3 ilave edilir [66]. Preparat % 2,5 luk olarak hazırlanır, solüsyon pH'sı 10.5-10,6'dır [66,67].

Tiyopental sodyum, intravenöz anestezi amacıyla kullanılan barbitüratlardan en fazla deneyim elde edilmiş olanı olarak bilinir. Bu ajan, 60 yıldan uzun süre barbitürat anestezik grubunun temsilcisi özelliğinde olup, daha sonra keşfedilen diğer intravenöz ajanlarla karşılaştırmak için kullanılan standart bir indüksiyon ajanı işlevi görmüştür. Lundy ve Tovell İlk kez 1934'de tiopentali kullanmışlardır [66]. Tiopental modern intravenöz anesteziklerin ilki olarak kabul edilmekte ve bu ajan 1934'den beri en popüler intravenöz anestezik olma özelliğini korumaktadır [57].

Etki Mekanizması ve Metabolizması : İntravenöz yoldan anestezi indüksiyon dozunun (4-7 mg/kg) verilişinden 15-20 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) sonra bilinç kaybı olur. Beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi deprese ederek etki yapar. İlacın diğer dokulara (kas dokusu, yağ dokusu gibi) redistribüsyonu sonucu beyindeki ilaç düzeyinin düşmesi ile, 5-15 dakika içinde anestezik etkisi geçer, verilişinden 20-30 dk sonra ise bilinç geri döner. Şayet yüksek dozlarda verilirse birikim olacağından ayılma süresi uzar. Anestezinin derinliğini, süresini ve ayılmanın süresini kan pH, proteine bağlanma miktarı ve metabolizma hızı etkiler.

Karaciğerde metabolize olur. Oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının yıkılması ile oluşan metebolitlerinin çoğu inaktiftir, suda erir ve idrarla atılırlar. Metabolizma hızı yavaştır (saatte %10-15'i metabolize olur). Eliminasyon yarılanma ömrü 9-12 saattir

Sistemler Üzerine Etkisi:

Merkezi Sinir Sistemi

Anestezik dozda intravenöz olarak Tiopentalin verilmesini takiben 30-40 saniye, diğer deyişle bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde bilinç kaybolur [56,57,65,67,70,71]. Barbitüratların merkezi sinir sistemine geçişleri yağda eriyebilirliği derecesi ile korelasyon gösterir. Özellikle Lipid-kan eriyirlik katsayısı yüksek olduğu bildirilmiştir [67]. Etkisi ise beyin sapındaki retiküloaktivatör sistemin depresyonu sonucu ortaya çıkar [57,58]. Genelde etki iki yolla oluşur; birincisi inhibitör transmitterlerin sinaptik etkilerinin hızlandırılması, ikincisi ise eksitatör nörotransmitterlerin sinaptik etkilerinin blokajı ile olur [63].

Tiopentalin küçük dozlarda uygulandıktan sonra ortaya çıkan eksitasyon, bu dozlarda ilk olarak inhibitör merkezlerin deprese edilmesi ile hastanın daha yüksek kontrol mekanizmalarının etkisinden kurtulması sonucu meydana gelmektedir [57]. Tiopental etkisi altında pupiller küçük veya normal çapta, göz küresi sabit ve santral konumda, kirpik ve tendon refleksleri depresedir [57,72].

Hipnotik dozlarda verildiğinde beynin oksijen tüketimi yaklaşık olarak % 21 oranında azalır [73]. Klinik dozlarda uygulandığında ise kafa içi basıncını azaltır [57,66-68,74]. Mekanizması; beyin metabolizmasındaki azalma, oksijen tüketimini azaltır bu da beyin damarlarında vazokonstrüksiyona neden olur. Beyin kan akımındaki azalma sonucu beyin kan volümü azalır ve kafa içi basıncı düşer. Yani serebral metabolizma hızını, serebral kan akımını ve intrakranyal basıncı düşürür.Serebral metabolizmayı azaltmasıyla serebral oksijen tüketimini de azaltır. Serebral metabolizmanın azalması, tüm serebral koruyucu etkilerde rol oynar (serebral kan akımının, serebral oksijen tüketiminin, intrakranyal basıncın azalması gibi). Beyin kan akımındaki azalma sonucu beyin perfüzyon basıncı artırdığı için kafa içi basıncı artmış hastalarda kullanılması önerilmektedir [74].

Tiopentalin anestezik etkisine karşın analjezik etkisi yoktur. Subanestezik dozlarda veya büyük dozlardan sonraki ayılma döneminde ağrıya duyarlılığı arttırır.Akut olarak gelişen bir toleransa bağlanan bu fenomene antanaljezi veya hiperaljezi denmektedir [56,57,66,67,74] . Yapılan çalışmada subanestezik dozlarda, deneysel olarak oluşturulan ağrı üzerine hipoaljezik etkili olduğu da bildirilmiştir[75]. Küçük

dozlarda uygulanımda azotprotoksit veya dolantinin analjezik etkisini ortadan kaldırabildiği saptanmıştır[57]. Cerrahi uyarı altında, anestezi sağlamak için verilen ek doz uyarı kesildikten sonra, tehlikeli derecede solunum depresyonuna ve anesteziden uyanmanın gecikmesine neden olacaktır. Bu nedenle dozu artırmak veya tekrarlamak yerine, analjezikler veya N_2O-O_2 verilmesi aşırı dozajı ve uzun anesteziden korunmayı sağlayacaktır [57,67,68, 74].

Tiopentalin belirgin antikonvülsan etkisinden dolayı tedaviye cevap vermeyen status epileptikusun tedavisinde kullanıldığı da rapor edilmiştir [57, 66,73].

Antikonvülsan etkilidir.

Pupillerde miyozis yapabilir.

Göz küresi hareketsiz ve santral konumda kalır.

Kirpik ve tendon refleksleri deprese olur.

Küçük dozlarda hiperaljezi yapar (taşikardi, takipne, hipertansiyon, terleme ve midriyazis gibi sempatik uyarı bulgularına neden olur). Ratlarda ise hiperaljezi değil, nosiseptif hiperrefleksi indüklediği gösterilmiştir.

Kardiovasküler Sistem: Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri; vazomotor merkeze depresif, arteriyollere vazospazm ve total periferik damar rezistansını artırıcı yöndedir. Kalp kontraktilitesini ve kalp debisini azaltır, taşikardi oluşturabilir.Tiopentalin doza bağlı olarak myokard üzerine direkt depresan etkisi olduğu bildirilmiştir [57,67,72-74]. Koroner kan akımını, kalp hızını ve myokardın oksijen tüketimini arttırır (45). Bir çok çalışmada myokard üzerine olan direkt depresif etkiden dolayı kan basıncında geçici düşme, bu düşme hipertansif hastalarda daha belirgindir; kalp hızında artış [55,56,70,74] ve atım hacminde azalma meydana geldiği gösterilmiştir [57,73,74,72]. Bununla beraber, total periferik direnç üzerine çok az etkisi olduğu, venöz tonus da azalmaya bağlı olarak venöz dönüşde azalma olduğu bildirilmiştir. Damarlar üzerine olan bu etki hem merkezi sinir sistemi etkisi hem de venöz düz kaslar üzerine direkt etki ile meydana gelir [72-74]. Pulmoner kapiller wedge basınç, santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, kardiak indeksde hafif düşme meydana gelir [76].

Genellikle baroreseptörler etkilenmez ancak sempatik sistem aktivitesi azalabilir. Plazma katekolamin konsantrasyonunda artış olmaz ve kalbi adrenaline karşı sensitize etmez [72].

EKG'de (elektrokardiyografi), QT intervalinde önemli oranda bir uzama meydana getirmektedir.Bu intervalde uzama anestezi altında ani ölümlere yol açabilmektedir.

Özellikle konjenital veya kazanılmış QT uzamalarında çok dikkatli kullanılmalıdır. Ritm bozukluğu ancak hipoksi veya hiperkapni olduğunda görülür [57-59, 72].

Anestezi indüksiyonunda laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önleyememektedir. Laringoskopi ve trakeal entübasyonu takiben kalp hızı ve kan basıncında belirgin artış meydana gelmektedir [71,72,76,79].

Damar düz kaslarında kontraksiyon oluşturur. Tiyopental bu kontraksiyona sarkoplazmik retikulumdan Ca++ salınımı ile neden olur. (Ratların aortik düz kaslarında, dışarıdan Ca++ girişi olmadığı halde, sarkoplazmik retikulumdan Ca++ salınımıyla kontraksiyon oluşturduğu gösterilmiştir.)Yüksek dozda tiyopentalin ise intraselüler inhibitör etki ile vazodilatasyon yapabileceği de yine eksperimental çalışmalarla gösterilmiştir.

Hızlı enjeksiyon şiddetli hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve kardiyak arreste neden olabilir. Bu nedenle enjeksiyon çok yavaş yapılmalıdır.

Beyin kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır.

Gebe annenin dolaşımından plasentaya geçerek fötusta depresyona neden olur. Ancak, indüksiyon dozunda (4-7 mg/kg) kullanıldığında fötustaki depresyon çok az olur. İlacın umblikal venöz kandan hepatik atılımı, fötal dolaşımdaki geniş şantlar ve hızlı redistribüsyon da bunda oynar.

Yanlışlıkla ven dışına veya arter içine yapılırsa irritasyon, nekroz, arteriel spazm, tromboz ve kalıcı sinir hasarı gibi komplikasyonlara neden olur.

Solunum Sistemi: Tiyopentalin, doza bağlı olarak medüller merkezlere direkt depresan etki ile solunumun hem sayısını ve hem de derinliğini azalttığı bildirilmiştir [57,67,73], indüksiyon dozlarında apne gelişebilir [58,59,70,79]. Solunum merkezi üzerine güçlü depresan etkisi vardır. Bu merkezin CO_2'nin stimülan etkisine karşı duyarlılığını azaltır.Doza bağlı olarak, solunumun frekansında ve derinliğinde azalmaya, solunum depresyonuna neden olur. Anestezi derinliğine paralel olarak, solunum merkezinin CO2' de duyarlılığı azalır ve derin anestezi altında solunum, hipoksinin karotid cisme etkisi ile sürdürülür [57,67,72,73]. Cerrahi uyarı solunum şeklini etkiler, uyarı depresan etkiyi azaltır [72].

Yüzeyel anestezide öksürük, laringospazm ve bronkospazma eğilimi arttırır (kronik bronşitli ve astımlı hastalarda daha belirgin). Larinks refleksleri, tiopental anestezisi derin düzeylere ininceye kadar deprese olmaz [66,72], bu nedenle de anestezinin yüzeyel olduğu durumlarda yakın veya uzak bir uyarım larinks spazmına yol açabilir.Eğer kronik bronşit veya astım gibi hazırlayıcı bir neden varsa tiopental laringospazm veya bronkospazmı davet edebilir fakat tek başına böyle bir durum yaratmaz[66,72]. Tiyopentalin hava yolu irritabilitesini arttırdığı, bunun da ilacın sempatik sistemden çok parasempatik sistem üzerine olan etkisinin daha fazla olduğundan meydana geldiği ileri sürülmektedir [67,73].

Diğer Etkileri

Karaciğer fonksiyonları üzerine belirgin etkisi indüksiyon dozlarında görülmez. Aşırı miktarlarda ve uzun süreli kullanımlarda dahi hepatik fonksiyonlarda önemli değişiklik gözlenmemiştir[72]. Karaciğer klinik olarak tiopentalin detoksifikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna sahip bireylerde standard dozlarda etkisi belirgin şekilde uzamaktadır [73]. Atopik bünyeli kişilerde histamin deşarjı yapabilir.

Üriner sistem üzerine etkileri dolaylıdır. Kardiyovasküler depresyona bağlı olarak renal kan akımında ve renal fonksiyonda azalmaya neden olur. Üremi, anemi ve dolaşım yetmezliğinde barbitüratlara duyarlılık artar. Böbrek kan akımında azalma ve glomerüler filtrasyon hızında azalma normal dozlarda oluşmaktadır [73]. Antidiüretik hormon salgılanmasına neden olması ve antidiüretik hormonun dolaşım üzerine yaptığı etkiden dolayı, tiyopental anestezisi süresince idrar atılımı azalttığı ileri sürülmektedir [72,73].

Uterus kontraksiyonlarını tiyopentalin etkilemediği ancak, plasentayı geçerek fetüsda depresyona neden olduğu bildirilmiştir [57,74]. Depresyon derecesi anneye verilen doza, anestezinin başlaması ile bebeğin doğumu arasında geçen süreye ve bebeğin matüritesine bağlıdır [66,80].İnfantta depresyon ancak tekrarlanan dozlarda belirgin olduğu rapor edilmiştir [80.]

Tiyopental anestezinin başlangıcında iskelet kasında geçici, hafif gevşeme görüldüğü bildirilmiştir [72]. Benzeri etkide motor son plakta zayıf bir kürarizasyon da bulunur, fakat bu etki klinik olarak fazla belirgin değildir [66].

Enjeksiyondan 2-3 dakika sonra başlayan, 10. dakikada kaybolan plazma potasyum düzeyinde, bir düşmeye neden olması süksinilkolin kullanımında bir avantaj sağlar [57].

Bir miktar histamin salınımına yol açabilir Vücudun üst kısmında ürtiker tarzı döküntüler olabilir [57,67,68,74].

Göz içi basıncını düşürür [57-59,81,82]. Ancak entübasyondaki göz içi basınç artışını önleyememektedir [81,82].

Tiyopental' in vitro olarak yüksek dozlarda ACTH'ya kortizol cevabını inhibe etmektedir, fakat anestezide kullanımda cevap normaldir [83].

Damar dışına yanlış uygulanım sonucu %2,5'dan daha yoğun solüsyonların verilmesi şiddetli ağrı ve doku nekrozuna yol açabilir. Bu yanlış uygulanımın intraarteriyel şekilde olması halinde koldan omuza vuran çok şiddetli ağrılar hissedilebilir. Arteriyel spazm, kolun renginde solukluk, vazomotor kollaps, radial nabzın kaybolması, ve bilinç kaybı ilaç yoğunluğuna bağlı olarak gelişir. Bunun tedavisinde de iğne çekilmeden aynı yerden procain, papaverin veya tolazolin verilmesi öngörülmektedir. Brakial veya stellat ganglion blokajı yapılır. Heparinize edilmelidir. Çok nadirde olsa flebit veya tromboz gelişebilir [57,66-68,74]. Hıçkırık, öksürük, istemsiz kas hareketleri, bulantı-kusma, enjeksiyon yerinde ağrı ve postanestezik titremede az oranda görülebilir [57,69,70,71,79].

Dağılım-Metabolizma-Atılım

Tiyopental verildikten sonra dokulardaki dağılımı, o dokunun perfüzyonu ile ilişkilidir. Tiyopentalin uygulanmasından bir dakika sonra beyin, myokard, portal ve renal dokular gibi perfüzyonu fazla olan organlarda verilen dozun yaklaşık % 55'i bulunur, bunlar vücut kütlesinin yaklaşık % 6'sını oluştururlar. Geri kalan miktarın % 12'si plazmada, % 5'i yağ dokusunda, % 28'i kas, bağ doku, kemik, akciğer, cilt gibi düşük perfüzyonlu organlardadır. Enjeksiyondan 30 dakika sonra yüksek perfüzyonlu organları terkeden tiopentalin % 80'i düşük perfüzyonlu organlara, geri kalanı da yağ dokusuna redistrübe olur. Bir kaç saat sonra ilaç yağ dokuda büyük miktarlarda depolanır. Bu nokta tekrarlanan dozların klinik etkisini arttırması yönünden önem taşır [57-59,66]. Dolaşımda yüksek oranlarda plazma proteinlerine bağlanır [66-68, 74].

Tiyopentalin tamamı vücutta metabolize olur, sadece % 0,3'ünün idrarla değişmeden atıldığı bildirilmiştir [66,73]. Karaciğerde oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının tahribi ile çoğu inaktif, suda eriyen ve idrarla atılan metabolitlere yıkılır [57,66, 73,74.]

Klinik Uygulama ve Dozaj

İndüksiyon için % 2,5-5'lik solüsyondan 4-7 mg/kg, infüzyon için % 0,4-1 'lik solüsyondan veya diğer ilaçlara ek olarak % 0,1'lik solüsyondan klinik belirtilere göre verilir [57,66]. Hipnotik doz, anestezik dozun yaklaşık 1/3 ü, anestezik doz letal dozun 1/2 sine eşittir. Hipnotik doz 1-2 mg/kg dır [73]. Solüsyon yoğunluk, ısı ve ışık durumuna bağlı olarak beklemekle bozulur. Bulanık solüsyonlar atılmalıdır. Kuvvetli alkali olduğu için asitlerle dolayısıyla bir çok analjezik, fenotiazinler, adrenalin, noradrenalin ve kininle uyuşmaz. Süksinilkolin ile çökelti oluşturur [57].

Tiyopentalin indüksiyon dozunun yaşlılarda ve kadınlarda düşük tutulması gerekmektedir. Çocuklarda daha fazla ilaç gerekebilir. Enjeksiyon hızı önemlidir. Çok yavaş verilmesi sonucu eksitasyon ortaya çıkabileceği gibi, çok hızlı verilmesi halinde apne ve hipotansiyon yapabilir. En uygunu 30-45 saniye içinde enjeksiyondur. Uyanmanın gecikmemesi için total doz 1 gr geçmemelidir. Uyanma hızlı ve düzenlidir, ancak ağır bir girişimden sonra huzursuzluk görülebilir [57,58].

Anestezi indüksiyonu dışında, dengeli anestezide, regional anesteziye yardım amacıyla, narkoanalizde, elektrokonvülsif tedavide ve konvülsiyon tedavisinde kullanılabilir [57,66-68,74, 52]

Bir çok araştırıcı tarafından şiddetli kanama, şok, hipovolemi; şiddetli kardiak dekompensasyon veya periferik dolaşım yetmezliği: ağır üremi; porfiri; ağır pulmoner hastalık; barbitüratlara aşırı duyarlılık öyküsü; status astmatikus ve fenilketonüridir Tiyopentalin spesifik kontrendikasyonları olarak bildirilmiştir; [56,57,66-68,74]. Hipovolemi, anemi, üremi gibi etkisinin uzayabileceği durumlar, hipoproteinemi, myokard yetmezliği, adrenal korteks yetmezliği, myastenia gravis, miyotonik distrofi, ağır elektrolit dengesizliği, gebelik, debilite, malnütrisvon, bazı endokrin bozukluklar(addison, miksödem, ciddi diabetes mellitus) ve antabus kullanan kronik alkolikler gibi durumlarda dikkatli ve küçük dozlarda kullanılmalıdır; [56,57,66-68,74]

2.4. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, son zamanlarda anestezi kullanımına giren solunum depresyonu yapmaması, kooperasyonlu sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlaması (spinal ve supraspinal bölgede).[84-87], sempatolitik özelliklerinin bulunması nedeni ile anestezide giderek artan bir oranda kullanılmaya baslanan yüksek selektif α2-adrenoreseptör agonistidir. α2-agonistlerin sempatik etkilerinden dolayı, anestezik ihtiyacı azalttıgı ve intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sagladığı bilinmektedir. Sempatolitik özelliklerinden dolayı anestetik ihtiyacını azalttığı bilinmektedir.4 Bu klinik özellikleri nedeni ile deksmedetomidin, hem nöroanestezi hem de yogun bakım pratiğinde kullanımı giderek artan bir ajan olmaktadır. Ancak nöroanestezide kullanılan bir ajanda birçok özellik gereklidir. Bu özellikler; intrakranial homeostazı koruyabilme, perioperatif dönemde hemodinamik stabiliteyi koruyabilme, nörofizyolojik monitörizasyonla uyum, operasyon odasında nörolojik degerlendirmeye izin verecek hızlı derlenme sağlamasıdır. Bunlara ek olarak istenilen özellikler; serebral kan hacmini azaltma, serebral oksijen sunum ve tüketimi dengesinin iyilestirilmesi ve nöroproteksiyondur.

Dağılım:

Deksmedetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu oran kadın ve erkeklerde aynıdır. Proteine bağlanma oranı karaciğer yetmezliğinde azalır [88,89].

Metabolizma:

Neredeyse tamamen biotransformasyona uğrar. Çok azı değişmeden idrar ve feçes ile atılır. Biotransformasyon hem doğrudan glukuronidasyon ile hem de sitokrom P450 sistemi tarafından gerçekleştirilir. Majör metabolik yol N-glukuronidasyon ile gerçekleşir ve inaktif metabolitler ortaya çıkar. Kadın ve erkekler arasında metabolizma yönünden fark yoktur. Geriatrik hasta grubunda önemli bir farklılık mevcut değildir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Böbrek bozukluklarında metabolitlerin idrarla atılımı yavaşladığından bu metabolitler uzun süreli kullanımda birikebilirler, ilacın plazma klirensi hepatik bozukluklarda bozukluğun şiddetine göre azalır. Bu nedenle bu hasta grubunda doz azaltılmalıdır [88,89]..

Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık iki saattir. Radyoaktif işaretli deksmedetomidin ile yapılan çalışmalarda takip eden 9 günde işaretli molekülün %95'i idrar, %5'i nin ise feçesle atıldığı gösterilmiştir. Atılımın %85'i infüzyonu takip eden 24 saat içinde gerçekleşmektedir [90].

Kullanım Şekli Ve Dozu

Deksmedetomidin kontrollü infüzyon cihazları kullanılarak uygulanmalıdır. Doz ayarlaması hastaya göre yapılmalıdır. Yetişkin hastalar için deksmedetomidin genellikle 1 mcg/kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılır. Yükleme dozunu takiben 0.2-0.7 mcg/kg/saat'lik bir idame dozu ile devam edilir. Deksmedetomidin %0.9 NaCl ile dilüe edilerek kullanılır. Şeffaflığını yitiren ve 24 saatten fazla dilüe halde bekleyen çözelti kullanılmamalıdır.

Klinik Farmakoloji

α2- adrenoreseptörler, santral sinir sistemi içinde ve dısında yer alan noradrenerjik reseptör subgrubudur.

Anksiyolizis ve Sedasyon

Deksmedetomidin; anksiyolitik ve sedatif etkisini SSS (Santral Sinir Sistemi)'de major adrenerjik innervasyon sahası olan lokus ceruleus (LC)'da α2-adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. LC uyanma, uyku, anksiyete gibi önemli beyin fonksiyonları ve opioidler gibi SSS depresan ilaçlarla olusan çekilme sendromları için anahtar modulatördür. [91,93] Hastalar kolaylıkla uykudan uyanıklık haline geçebilir ve uyaran verilmezse tekrar uyku haline dönebilir. [92,94,95] Deksmedetomidin etkisini uyku uyanıklık ve anksiyete merkezi olan LC üzerinden gösterdigi için kognitif bozukluk daha az belirgindir. Hatta bazı çalısmalarda α2- agonistlerin prokognitif olabileceği ve beyin fonksiyonlarını artırdığı sonucu bulunmuştur[94,95].

Sedatif etkisi:

Deksmedetomidin, yoğun bakım hastalarının fizyolojik ve psikolojik ihtiyacı olan stabil bir sakinlik ve uyandırılabilirlik dengesi yaratır [96]. Yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen;iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlaması, bulantı,kusma yada konstipasyon yapmaması gibi kriterlere

deksmedetomidin teorik olarak tamamen uymaktadır [97]. Yoğun bakım ünitelerinde, cerrahi sonrası mekanik ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı gösteren hastalarda yapılan,iki farklı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, deksmedetomidinin etkinliği incelenmiş; 2 aşamalı intravenöz infüzyon uygulanmış (10 dakika 1mcg/kg yükleme dozunu takiben, 0,2-0,7 mcg/kg/st infüzyon). Ramsay sedasyon skorları > 2-3 olacak şekilde tutulmuştur. Her iki çalışmada klinik olarak etkili sedasyon düzeyi sağlanabilmiştir [98]. Dexmedetomidinin sedatif etkileri, selektif α 2-adrenoseptör antagonisti olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilmektedir [86.] Yapılan faz I, plasebo kontrollü bir çalışmada 24 saat dexmedetomidin infüzyonuyla (plazma konsantrasyonlan 0,3 , 0,6 ve 1,25 mcg/dk) sedasyonda doza bağlı artış bulunmuştur [98].

Analjezi

α2- agonistlerin belirgin analjezik etkileri olduğu bilinmektedir. Deksmedetomidinin opioid ihtiyacını %30-50 azalttıgı yapılan çalısmalarda gösterilmistir. [99,100] Spinal kord üzerindeki α2- reseptör subtiplerinin aktivasyonu, nosiseptif sinyallerin beyne geçisini azaltarak opioidlerin analjezik etkilerini artırır.[101] α2 adrenoreseptörlerin noradrenerjik transmisyonda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestezik koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Abdominal histerektomide yüksek dozlarda deksmedetomidin (0.6mcg/kg/saat) uygulaması ile endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonun baskılandığı ve anestetik gereksiniminde azalma olduğu saptanmıştır [102,104]. α2 adrenoreseptörler volatil anestetikler ve intravenöz anesteziklerin ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye de sahiptirler [105].

Kardiovasküler Etkiler

Deksmedetomidin'in hemodinamik etkileri periferal ve santral mekanizmaların sonucudur. α2- reseptörler damar düz kasında bulunur ve vazokontrüksiyona yol açar. Hızlı deksmedetomidin infüzyonuna ilk yanıt geçici hipertansiyon olabilir. [85,106] SSS'de α2- reseptörlerin aktivasyonu sempatik akımda azalmaya ve vagal aktivitede artısa yol açar. Buna ek olarak deksmedetomidin'in periferik sempatik postsinaptik ganglion blokeri olarak da etkisi vardır ve sempatolitik etkiyi artırır.[107] Sonuçta α2-adrenoreseptör dolaşımdaki katekolaminlerde belirgin azalma, kan basıncında ve kalp hızında orta dereceli azalma sağlar.[108,109] Yüksek vagal tonusa sahip genç hastalarda

bradikardi bildirilen bir diger durumdur. Deksmedetomidin, kalp bloğu tanısı olan hastalarda önerilmez.[110] Bu sınıftaki ilaçların sempatolitik etki ile titremeyi önledigi, ağrıyı ve anksiyeteyi azalttığı anlaşıldıktan sonra, α2- adrenoreseptör agonistlerinin myokardial koruyucu olarak yararlı olabileceği düşüncesi belirmiştir. Hayvan çalısmaları bu gruptaki ilaçların kardiyak sorunlara bağlı mortalite riskini belirgin olarak azalttığını göstermektedir.[111,112]. 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 infuzyonunun 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 [113]

Ventilasyona Etkileri

α2- adrenoreseptör agonistlerinin ventilasyon üzerine minimal etkisi vardır.[92,114] Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalarda, deksmedetomidinin yüksek dozlarda bile solunumu etkilemediği gösterilmiştir. [115] Yoğun bakım hastalarında plasebo ve deksmedetomidin alan hastalarda ekstübasyon sonrası solunum fonksiyonları arasında belirgin fark görülmemiştir.[116]

Deksmedetomidin köpeklerde düşük dozlarda dinlenmede ventilasyonu azaltırken yüksek dozlarda dinlenmede ventilasyonu arttırır [117].

Renal Etkileri

α2 reseptörler vazopressin salınımını azaltırlar ve renal tubullerdeki etkisini antagonize ederler. Ayrıca sıçanlarda renin salınımını azalttığı ve atrial natriüretik faktörün salınımını arttırdığı gösterilmiştir [118].

İntrakraniyal Basınç

İntrakraniyal basıçtaki (İKB) artışlar beyin cerrahisi girişimlerinde zararlı olabilir. Serebral perfüzyon basıncındaki azalma yaygın veya bölgesel iskemiye yol açabilir. İnternal basınç farkları beyin dokusunda intrakraniyal beyin herniasyonuna veya eksternal herniasyona yol açabilir. [119,120.]Yüksek doz deksmedetomidin grubunda

ise KB, arteriyel kan basıncındaki belirgin artışa rağmen değişmeden kalmıştır. Bu konudaki tek insan çalışmasında Talke ve ark.[121] transsfenoidal hipofizektomi uygulanan hastalarda deksmedetomidin verilmesi ile lumbar serebrospinal sıvı basıncı üzerine hiçbir etki gösterememişlerdir.

EEG Üzerine Etki

Perioperatif iskemi ve nöbet kontrolünde perioperatif uygun olan anestetik ajanların EEG üzerinde minimal etkisi vardır. α 2- agonistler yavaş dalga aktivitesini artırdığı gibi fraksiyonlar ile toplam EEG gücünde azalmaya yol açar.[121,122]. α 2-agonistler ile olusan EEG değisiklikleri, kalite olarak diğer ajanlarla oluşana benzese de etki mekanizmalarında önemli bir farklılık vardır. Nöbet eşiğini düsüren ajanlar nöbet yeri odağı için yanlış pozitif sonuç verebilirler. Aslında, bilinen epilepsisi olan hastalarda uyanık kraniyotomi için başarıyla kullanılmıştır. [123,124] Nöbet odak rezeksiyonu için uyku halindeki kraniyotomi sırasında elektrokortikografik yanıtlarla ilgili tek insan çalısmasında, oluşturulan nöroanestetik durum altında (deksmedetomidin ve sufentanil infüzyonu kombinasyonu ve volatil ajan kullanılmadan olusturulan hafif anestezi) preoperatif subdural EEG kayıtlarına göre belirgin elektrokortikografik zemin aktivitesi değisikliği gözlenmiş ve epileptiform aktivite suprese olmuştur. Küçük, tekrarlayan bolus etomidat dozları hastaların çoğunda epileptojenik korteks üzerinden epileptiform aktiviteyi ortaya çıkarmıstır.[125] Bunun aksine, uyanık EEG monitorizasyonu altındaki hastalarda epileptiform aktivite suprese olmaz ve hatta bazı hastalarda kolaylaşır.[126] Sonuçta, adjuvan anestetik ajan, uygulanan doz ve büyük olasılıkla uyanıklık durumu deksmedetomidin ile olan nöbet esiğini ve EEG'yi modifiye edebilir.

Uyarılmıs Potansiyeller Üzerine Etki

Ratlarda yapılan bir çalışmada klinik ve supraklinik konsantrasyonlarda deksmedetomidinin kortikal somatosensorial uyarılmış potansiyelleri koruduğu gösterilmiştir.[127] Gönüllü insanlarda yapılan bir çalısmada birçok anestetik ajanın tersine deksmedetomidinin kortikal yanıtı azaltmadığı gösterilmiştir.[128]

Nöroproteksiyon

Serebral iskeminin sebebi, dolaşımdaki ve ekstrasellüler alandaki katekolamin konsantrasyonundaki artıştır. Sempatik tonusu azaltan boluslar nörolojik sonucu iyileştirir.[129,130] Bu yüzden beyinde norepinefrin salınımını azaltan ajanlarla yapılan tedavi (örn: α2- agonistler) serebral iskeminin hasarlayıcı etkisine karşı koruyucu olabilir. Yapılan bir çok çalısmada deksmedetomidinin ratlarda geçici global veya fokal iskemide nöronal yaşamı iyilestirdiği gösterilmiştir.[16,131-132] α2 - agonistlerin nöroprotektif etkisinin mekanizması tam olarak belli değildir. Engelhard ve ark. Deksmedetomidinin iskemi sırasında serebral ekstrasellüler katekolamin artışını baskılamadığını göstermiş ve deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin proapopitotik ve anti apopitotik proteinler arası dengenin modülasyonunun sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir.[133,134] Birçok çalısma α2 - adrenoreseptör agonistlerin exitatör nörotransmitter salınımını (örn: glutamat) azalttığını göstermiştir.[135,136] Bilindiği gibi yüksek glutamat düzeyleri nöronal membranı depolarize eder ve kalsiyumun hücre içine girmesine izin verir. Bu da hücresel hasara yol açan bir seri olayı tetikler. Bu yüzden glutamat salınımını azaltan ajanlar nöroprotektif olarak düşünülmektedir.

Klinik Kullanımı

Fonksiyonel Nörocerrahi

Deksmedetomidin sedasyon ve analjezi sağlayarak anestezik madde kullanımını azaltır. Düşük doz infüzyonu sedasyon sağlar ama hasta sözel uyaranla kolaylıkla uyanır. Bekker ve ark.[124] sol temporal tümör rezeksiyonu yapılan bir hastada intraoperatif dil haritalandırmasında deksmedetomidini uyku-uyanık-uyku tekniğinde kullanmışlardır. Deksmedetomidin bu girişimin uyanık kısmında kullanılan tek ajandır. Deksmedetomidinin farmakolojisi arastırmacıları gerekli nöropsikiyatrik testleri tamamlayabilmesine izin verecek kadar hafif bir sedasyon ancak tümör rezeksiyonu yapılmasına izin verecek kadar analjezi sağlamıştır. Son zamanlarda üç merkezde

uyanık kraniyotomi sırasında deksmedetomidin kullanımı ile ilgili avantajları, komplikasyonları ve hemodinamik değişikliklerle ilgili çalısmalar yayınlanmıştır. [137,138,139]. Bu serileri yapan arastırmacılar deksmedetomidinin düşük doz infüzyonunun (0.1- 0.3 µg/kg/sa) sedasyon ve hafif analjezi gerektiren girişimlerde intraoperatif fonksiyonel testte yardımcı olabileceğini söylemektedir. Deksmedetomidin hareketi önleyecek kadar derin sedasyon, solunumu etkilemeyecek kadar güvenli olması ile iyi bir alternatiftir. Ayrıca uyanık karotid endarterektomi uygulanan hastalarda intraoperatif nörolojik muayeneye izin vermesi nedeniyle sedatif olarak başarıyla kullanılmıştır.[139]

İntrakraniyal Prosedürler

Kraniyotomi ile olan yoğun cerrahi uyarı genellikle sempatik aktivasyona yol açar ve sistemik kan basıncında, SKA ve İKB'da belirgin değişiklik görülür. Serebrovasküler yanıtlar özellikle otoregülasyonu ve serebral kompliansı tehlikedeki hastalarda IKB yükselmesi ve serebral perfüzyon basıncında azalma olarak kendini gösterir. Nörocerrahi hastalarında perioperatif hipertansiyon, intrakraniyal kanamaya yol açar ve hastanede kalış süresini uzatır.[140] Bu yüzden, nosiseptif uyarıya hemodinamik yanıtın önlenmesi ve kontrollü nörocerrahi hastalarında serebral homeostazı korumada en önemli noktadır. Nöroanestezi yönetiminde özellikle hipertansif hastalarda hemodinamik stabiliteyi sağlama oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada klonidin ile oral premedikasyon plasebo ile karsılastırılmış ve entübasyon veya çivili baslık uygulaması sırasında olusan hipertansif yanıtı baskıladığı [141,142] ama yaşlı hastalarda indüksiyon sonrası hipotansiyon insidansını artırdığı bulunmuştur.[143]

Spinal Cerrahi

Spinal füzyon sonrası olabilecek bir nörolojik defisiti tespit edebilmek için postoperatif nörolojik değerlendirme oldukça önemlidir. Deksmedetomidin; nörocerrahide entübe hastada nörolojik değerlendirmeye izin verdiği, opioid kullanımını azalttığı, solunum depresyonuna minimal yol açtığı ve sözel uyaranla kolaylıkla uyandırılabildiği için avantajlıdır. Yapılan bir çalışmada iki çok seviyeli servikal girisim geçiren hastada deksmedetomidin infüzyonu eşliğinde (infüzyon hızı 0.2 µg/kg) postoperatif nörolojik muayene başarıyla tamamlanmıstır. [144]

Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım

Deksmedetomidin yoğun bakımda da sedatif analjezik olarak kullanıma sunulmuştur. Yapılan birçok çalışma diger sedatif ve analjeziklere olan ihtiyacı belirgin olarak azalttığını, hemodinamik stabilite sağladığını ve solunum fonksiyonları üzerine hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Ayrıca, deksmedetomidin farklı kalitede sedasyon sunar ve bu normal uykuya benzer olarak tanımlanabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada arastırmacılar hastaların sakin rahat bir halde durduğunu ama anlayabildiklerini ve hastane personeli ile sözel olarak ihtiyaçları hakkında iletişim kurabildiğini (kağıt kalem kullanarak da dahil) belirtmişlerdir.[15] Deksmedetomidinin yoğun bakımda kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olsa da nörocerrahi hastalarında kullanımını değerlendiren özel bir çalışma yoktur. Travmatik beyin hasarlı hastalarda deksmedetomidin ile sedasyon ile ilgili sadece bir çalışma mevcuttur.[145] Travmatik beyin hasarlı çok ajite ve anksiyetik üç hastada deksmedetomidin infüzyonu güvenle kullanılmıştır.

Kontrollü hipotansiyon ve deksmedetomidin

Deksmedetomidin kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını (OAB) azalttığı için kontrollü hipotansiyonda faydalı bir ajan olabilir. Refleks taşikardiye yol açmaması ve sempatik sistem yanıtını bloke etmesi avantajlarıdır. Tobias ve ark. 14 yaşındaki bir olgunun spinal füzyon operasyonunda kontrollü hipotansiyon amacıyla deksmedetomidin uygulamışlardır. Başlangıçta 0.2 µg/kg/saat başlayan infüzyon OAB 55-65 mmHg olacak şekilde 0.5-0.7 µg/kg/saat'e çıkarılmıştır. Deksmedetomidin infüzyonu ile kalp atım sayısı 90-100/atım/dk'dan 70-80 atım/dk'ya, OAB ise 75-80 mmHg'dan 55-60 mmHg'a düşmüştür [146.]

Pediyatrik olgularda deksmedetomidin

Çocuklarda (1-7 yaş) MRI çekiminde deksmedetomidinin sedatif, hemodinamik ve respiratuar etkileri midazolam ile karşılaştırılmıştır. Deksmedetomidin grubunda yükleme dozunu takiben 0.5 µg/kg/saat infüzyon, midazolam grubunda 0.2 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 µg/kg/dk infüzyon uygulanmıştır. MRI çekimi sırasındaki sedasyon düzeyinin deksmedetomidin grubunda midazolam grubundan daha iyi ve daha kısa süreli olduğu, ek ilaç gereksiniminin daha az ve deksmedetomidinin hemodinamik

veya respiratuar etkilere yol açmaksızın iyi bir sedasyon sağladığı belirtilmiştir[147].

Çocuklarda (1-10 yaş) sevoflurana bağlı ajitasyonun engellenmesinde indüksiyondan 10 dk. sonra uygulanan 0.3 µg/kg deksmedetomidinin etkili olduğu ve postanestetik ajitasyon oranının %37'den %10'a düştüğü gösterilmiştir [148].

Bununla birlikte, pediyatrik yaş grubunda rutin kullanımı henüz yaygın değildir ve yeterince değerlendirilmesi için daha fazla bilgiye gereksinim vardır.

Geriyatrik olgularda deksmedetomidin

Yaşlı olgularda, deksmedetomidinin (0.5 µg/kg) trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiovasküler değişiklikler, ekstübasyon kalitesi ve uyanma süresi üzerine etkisi salin ile karşılaştırılmıştır. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ekstübasyondan önce, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra kaydedilmiştir. Trakeal ekstübasyon öncesi bolus olarak uygulanan deksmedetomidin ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişikleri azalttığı ve ekstübasyon kalitesini arttırdığı belirtilmiştir[149].

Zor ekstübasyonda deksmedetomidin

Miyokard İnfarktüsü (MI) nedeniyle tekrarlayan ekstübasyon girişimleri olan bir olguda, deksmedetomidin spontan solunumun korunması ve sempatik blokaj nedeniyle kullanılmış, başarılı bir ekstübasyon gerçekleştirilmiştir[150].

Bulantı kusma ve deksmedetomidin

Deksmedetomidin, siklik kusma sendromu (CVS) bulunan üç pediatrik olguda sedasyon, anksiyolizis, analjezi ve sempatik sinir sistemi yanıtını baskılayarak kusmayı engellemiştir[151].

Minör jinekolojik cerrahide tek doz deksmedetomidin uygulaması derlenme döneminde VAS değerlerinde ve bulantı insidansında azalma sağlamıştır[152]. Ünlügenç ve ark.[153] yapmış olduğu çalışmada preanestetik deksmedetomidin uygulaması + morfin-HKA uygulaması ile tek başına morfin-HKA arasında bulantı ve kusma açısından bir fark olmadığı saptanmıştır. İntrakranial tümör cerrahisinde de deksmedetomidin-remifentanil ve propofol-remifentanil karşılaştırıldığında bulantı ve kusma insidansı iki grupta benzer bulunmuştur[154].

Diğer etkileri:

Deksmedetomidinin önemli bir özelliği, opioidler, yada benzodiazepinler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında, minimal solunum depresyonu yapmasıdır. Buna ek olarak, anksiyolitik etkiside vardır [96,155].

Gönüllü erkeklerde yapılan bir çalışmada, transkraniyal doplerle yapılan ölçümlerde, serebral kan akım hızını, doza bağlı ve geçici olarak azalttığı bulunmuştur. Bu, iskemik hasardan korunma açısından önemlidir. Deneysel modellerde nöroprotektif etkisi gösterilmiş olmakla beraber, geçici global iskemi sonrası dexmedetomidin, eksitatuar aminoasitlerin artışını önleyememiştir [96].

Yan Etkiler

Deksmedetomidin uygulanan hastalarda en sık karşılaşılan yan etkiler; hipotansiyon (%28), hipertansiyon (%16, bolus infuzyon sırasında), bulantı (%11), bradikardi (%7), ateş (%5), kusma (%4), hipoksi (%4), taşikardi (%3) ve anemi (%3)'dir. Deksmedetomidin ile oluşabilecek yan etkiler Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Deksmedetomidin ile görülebilecek yan etkiler

Deksmedetomidine infuzyonu sırasında görülebilecek yan etkiler (<%1)	
Vücut sistemi	Yan etkiler
Tüm vücut	Ateş, hipovolemi, hafif anestezi,ağrı
Kardiovasküler bozukluklar	Kan basıncında dalgalanma, kalp yetersizliği, hipertansiyonda şiddetlenme
Merkezi ve periferik sinir sistem bozuklukları	Baş dönmesi, başağrısı, nevralji, nörit, konuşma bozukluğu
Gastrointestinal sistem bozuklukları	Karın ağrısı, diyare, kusma
Kalp hızı ve ritm bozuklukları	Ventr. aritmi, AV blok, kardiyak arrest, ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon, T(-), taşikardi, supraventriküler ve ventriküler taşikardi
Karaciğer bozuklukğu	Artmış GGT, artmış AST, artmış ALT
Metabolik ve nutrisyonel bozukluklar	Asidoz, respiratuar asidoz, hiperglisemi, hiperkalemi, artmış ALP, susama
Eritrosit, trombosit, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları	Anemi, başka bir neden belirlenemeyen hemoraji
Psikiyatrik bozukluklar	Ajitasyon, konfuzyon, deliryum, halüsinasyon, illüzyon, insomnia, somnolans
Solunum sistemi bozuklukları	Apne, bronkospazm, dispne, hiperkapni, hipoventilasyon, pulmoner konjesyon, hipoksi
Deri ve eklerinin bozuklukları	Pruritis, döküntü, terleme
Üriner sistem bozuklukları	Hematüri, oligüri, üriner retansiyon,

2.5 BEYİN İSKEMİSİ VE DENEYSEL BEYİN İSKEMİ MODELLERİ

Serebrovasküler hastalıklar özellikle batı ülkelerinde görülme sıklığı açısından kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırayı almaktadır. Serebrovasküler hastalıkların hemen hemen yarısında klinik tabloyu iskemik değişikliklerin belirlediği bilinmektedir. Klinikte iskeminin etkisi fonksiyonel ve geçici olabildiği gibi, iskeminin süresine, derecesine bağlı olarak yapısal ve kalıcı da olabilir [156.157].

Serebral iskemi, beyin kan akımının kritik olarak azalmasına bağlı, irreversibl beyin hasarının çok iyi bilinen ve sık rastlanan bir sebebidir [158,159]. Anoksi, kardiyak arrest, strok, asfiksi, travma, neoplazmlar, enfeksiyonlar gibi farklı patolojik olaylar sonucu gelişebilir [160.161].

Serebral kan dolaşımı, metabolizması, iskemik anoksik hasar patogenezi konusunda son yıllarda bir çok görüşler bildirilmiştir.[160.161]

1.Beynin homojen bir görünümü olmasına karşın, sadece anatomik olarak değil, örneğin vasküler yapısı [22], aynı zamanda dolaşımı ve metabolizması yönünden de belirgin olarak homojen değildir. Bu nonhomojenlik, beyin dolaşımını ve metabolizmasını ölçebilen invaziv ve noninvaziv izotopik tekniklerle isbat edilmiştir. [162]

2. Beyinde metabolik yetersizlik olmaksızın iskemik hasar anında veya sonrasındaki iyileşme döneminde de elektriksel ve nörolojik bozukluklar oluşabilir [163]. İskemi sonrası oluşan nörolojik bozukluklar, beyin dokusunda meydana gelen histolojik değişiklikler, nörotransmitter fonksiyonu veya sinaptik transmisyon yetersizliğinin bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir.

3. Nörotransmitterlerin sinaptik geçişteki rollerinden başka beyin dolaşımı, metabolizması ve membran fonksiyonu üzerinde de etkilerinin varlığı bilinmektedir. Patolojik durumlardaki beyin dolaşımı ve metabolizması arasındaki aykırı durum, nörotransmitterlerin disfonksiyonuna bağlanmıştır. [161.]

4.Nörotransmitterlerin fonksiyonlarını anlamamızdaki hızlı gelişmeler ve nörotransmitterlerin beyindeki diffuz dağılımı, biojenik aminlerin yalnız sinaptik transmisyonda değil, aynı zamanda uyanlara karşı nöronal reseptiviteyi düzenlemede de rolleri olduğu sanılmaktadır. [161]

5.Fokal veya global beyin iskemilerinden sonra verilen barbitüratların nörolojik defisitleri düzeltmede etkili olduklarının gösterilmesiyle, sonuçta oluşan nörolojik defisitlerin önemli bir kısmının dolaşımın düzelmesinden sonra oluştuğunu

düşündürmektedir. Keza barbitüratların etkinliği, artmış intrakranial basıncın tedavisinde ve Reye sendromlu hastalarda ispatlanmıştır [161].

Serebral iskemide enerji sağlanmasının kesilmesi ile birlikte sonuçta nöron dejenerasyonuna yol açan bir dizi olay aynı anda başlar. Bunlar 5 ana başlık halinde toplanabilir.

a. Dolaşım bozuklukları
b. Biyokimyasal ve metabolik değişiklikler
c. Serebral vasküler yatakta oluşan değişiklikler
d. Kan-beyin bariyeri ve intrakranial basnç değişiklikleri
e. Histolojik ve histokimyasal değişiklikler

2.5.1. Serebral İskemide Dolaşım Bozuklukları Fokal Serebral İskemî

Fokal serebral iskemi, fokal (bölgesel) serebral kan akımının beynin oksidatif fosforilizasyonunu bozacak derecede azalması demektir. Fokal iskeminin 3 dakika gibi bir sürede irreversibl hasara neden olduğu inancı, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla çürütülmüş; beynin fokal iskemiye çok daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir [164]. Ortalama 50ml/100grbeyin/dk. olan bölgesel kan akımının azalmaya başlaması ile nöronal faaliyetlerde bozulmalar başlar. 35-34 ml/100 gr/dk'lık serebral akım seviyelerinde klinik olarak bir bozukluk görülmese de, bu akım seviyelerinin uzun süreli devamı beyin protein sentezini azaltarak vasküler demans oluşmasında etkili olmaktadır. 15-18ml/100gr/dk'lık fokal serebral kan akımı seviyesinde, beyin fizyolojisinin göstergesi olan elektiriksel faaliyet bozulup; EEG dalgalarında yavaşlama, yüksekliklerinde azalma (düzleşme) ve beyin uyarılmış potansiyellerine cevapsızlık başlar [165,166]. Bu akım seviyesi beynin fizyolojik faaliyetini yapamadığı, ancak morfolojik olarak sağlam olduğu kritik akım seviyesidir (iskemik eşik). Eğer kan akımı bu düzeydeyken, sirkülasyon yeniden normale döndürülebilirse defisitler düzelebilir. Fokal serebral akım daha da düşüp 8-10 ml/100 gr/dk seviyesine indiği zaman bozulma çok yönlü hale gelir ve fonksiyonel bozukluk artık geri dönüşümsüz hale gelir ve enfarkt oluşur (enfarkt eşiği) [166,167].

Hayvan deneylerinde tek arterin (genellikle OSA) oklüzyonu ile oluşturulan fokal infarktlar, süre açısından geçici *(transient)* veya kalıcı *(permanent)*, kan akımı

düzeyi açısından *komplet* veya *inkomplet* olabilir. Her birinde nöronal iskemik zedelenme farklı mekanizmalarla olur.

Transient fokal serebral iskemide serebral arterlerden biri tıkandıktan kısa bir süre sonra embolinin veya trombusun parçalanması ile reperfüzyon olur, *gecikmiş tip nöron ölümü* görülür. Permanent fokal serebral iskemide rekanalizasyon olmaz (no-reflow fenomeni) veya nekrozdan sonra olur, iskemi başlangıcından 6-24 saat sonra nöronlar dejenere olurlar yani *akut eksitotoksik nöron ölümü* görülür [167,168].

İnkomplet serebral iskemide kan akımının azalma derecesi kollateral damar yoğunluğu ve lokal perfüzyon basıncına bağlıdır [168,169]. Normalde 100 gr beyin dokusu için 55-60 ml/dk olan kan akımı yaklaşık **16-20 ml/lOOgr/dk** düzeyine inince nöronal düzeyde sinaptik transmisyon durur. Canlı fakat inaktif durumdaki bu nöronların bulunduğu bu bölgeye Astrup ve ark. 1981'de *"penumbra alanı"* adını [168-171]

Komplet serebral iskemide ise kan alamı **6-8 ml/100 gr/dk** düzeyindedir ve bu noktadan itibaren nöronal membran forksiyonlan durur. K^+ iyonları dışarı sızarken Na^+, Cl" ve Ca^{+2} hücre içine girer; membranda devamlı depolarize olur ve eksitotoksik mekanizmalar çalışmaya başlar[170,171].

2.5.2.Serebral İskemide Biyokimyasal Ve Metabolik Değişiklikler İskemide Enerji Kaynaklarının Yetmezliği

İskeminin başlaması ile birlikte oksijen ve glukoz sağlanması durur, ATP süratle azalır[26،36،38]. Enerji kaynaklarındaki yetmezlik nöronun irreversibl hasarına yol açan zincirleme olayları başlatan temel patolojidir.[172-174].

Sellüler Laktik Asidoz Oluşumu

İskemi sırasında aerobik glikoliz anaerobik glikolize geçer. Bu yol için gerekli substratlar damarların içinde kalan kandaki glukoz ile intrasellüler glukoz ve glikojen ile sınırlıdır. Beyin dokusunda iskemiden 2-3 dakika sonra laktat düzeyi maksimum düzeye çıkar. Doku laktat düzeyi 16-20 umol/g veya daha yüksekse direkt nöron hasarına yol açar. Bu nedenle sellüler laktik asidoz, iskemik nöron ölümünde belirleyici bir faktör olarak kabul edilir ve iskemi öncesi doku glukoz düzeyi ile yakından ilişkilidir[173].

Nöronal İskemide İyon Değişiklikleri

İskemi sırasında membran fonksiyonları bozulduğundan intra-ekstrasellüler iyon dengesi bozulur. Nöronal iskemik hasarlanmada Ca^{+2}, Na^{+}, K^{+} ve Cl" iyonları önemli rol oynar fakat bunlarda tek başına veya birlikte görülen dengesizlikler sonuçta Ca^{+2} homeostazisini bozarak, nöronal dejenerasyona giden olaylar zincirini başlatır. Bu nedenle Ca^{+2} dengesizliği nöronal iskemide *"son ortak yol"* olarak kabul edilir[173].

K,Na^{+} ve Cl^{-}Akımları

İskeminin başlangıcıyla birlikte membran depolarizasyonuna bağlı olarak saniyeler içinde hücre dışına devamlı ve progresif K^{+} akımı başlarken, Na^{+} kanallarıda da açılır ve yüksek gradient nedeniyle hücre içine doğru hızla Na^{+} girişi olur. İskemi sonrası Na^{+} iyonunun hücre içine girişi ilk 2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır.[175] Hücre içine giren Na^{+} miktarı çıkan K^{+} miktarından 2-3 kat fazla olduğundan, elektronötralizasyon kuralı gereği Na^{+} hücre içine girerken Cl^{-} iyonunu da beraberinde sürükler. Sonuçta hücre içi osmotik basınç giderek artar, ekstrasellüler sıvıdan hücre içine doğru sıvı şifti olur ve iskemik nöron şişmesi meydana gelir.[176].

Ca^{+2} akımı

İstirahat halindeki normal nöronlarda hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu (<0.1 uM) hücre dışındakinden 10 000 kat düşüktür (ekstrasellüler Ca^{+2} >1.0 mM). Bu yüksek gradient nedeniyle Ca^{+2} kanallarının açılmasıyla sitoplazmadaki Ca^{+2} iyon konsantrasyonu hızla artar. Membran depolarizasyonundan sonra hücre içinde Ca^{+2} düzeyinin yükselmesi 2-3 dk alır [175,176]. Ca^{+2} iyonunun hücre içine girişini başlatan esas mekanizma membran depolarizasyonudur[41].

Nörotransmitter Salımının Artması

İskemi nedeniyle oluşan membran depolarizasyonu sonucu hem salınım artmasına hem de uptake'in bozulmasına bağlı olarak ekstrasellüler mesafede eksitatör nörotransmitter seviyeleri (Glutamat ve Aspartat olmak üzere, Dopamin, Noradrenalin ve Serotonin) giderek yükselir [167,177]. Nöronal iskemide sinapslardan salınan eksitatör aminoasitler içinde en önemli rolü glutamatın oynadığı sanılmaktadır. İskemik koşullarda glutamat salınımı, nörotoksik düzeye erişene kadar devam eder [167,178]..

Serbest Radikal (SR) Formasyonu

Normal koşullarda oluşan serbest radikaller, mitokondri elektron transport zincirindeki sitokrom oksidaz enzimlerinin aktivitesi ile redüksiyona uğrar ve elimine edilir. İskemide bu enzimlerin inhibe olması nedeniyle elektron transportu yavaşlar, buna karşın değişik yollarla serbest radikal formasyonunda artış olur [179-182]. Serebral iskemide rol oynayan SR'ler ***superoksid*** ve *hidroksil* radikalleridir [181]. İskemide hangi sistem veya sistemlerin doğrudan etkili olduğu konusunda fikir birliği olmamakla birlikte son bilgilerimize göre bilinen serbest radikal kaynaklan Şekil l'de gösterilmiştir.

Endotelyum Kaynaklı Vazoaktif Maddeler

Trombositler, monositler ve polimorfonükleer lökositlerden salman PAF'ın intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunu sitotoksik düzeylere yükselterek ve serbest radikal oluşumuna yol açarak direkt olarak iskemik nöron zedelenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir [183]. Gerbil global iskemi modellerinde, PAF antagonistlerinin -örn. *Ginkgolid B*- iskemiye karşı koruyucu etkilerinin saptanması bu görüşü doğrulamıştır.[167, 184]

2.5.3. Serebral Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler

Deneysel OSA oklüzyonundan sonra, iskemik alanda kan akımının durmasıyla oklüzyonun distalindeki arter ve venlerin içinde eritrosit agregatları (rulo formasyonu) oluşur ve lokal kan vizkozitesinde artışa neden olur. Diğer yandan iskemik dokuda anaerobik glikoliz sonucu asit metabolitler ve adenozin K^+, H^+ ve CO2 gibi güçlü vazodilatatör maddeler birikmeye başlar ve yaklaşık 1 dakika içinde vazoparaliziye neden olur [168]. İskemik alandaki venöz rezistans kan vizkozitesindeki artış nedeniyle yükselir[185].

2.5.3. Beyin Ödemi, Kan-Beyin Bariyerinde Bozukluk ve İntrakranial Basınç Artışı

İskemi sonrası ilk saatlerde nöron membranındaki iyon pompalarının bozulması ile K^+ iyonunun hücre dışına çıkışı ve hücre içine masif Ca^{+2}, Na^+, Cl^- iyonu girişi nedeniyle ve metabolitlerin birikimi sonucu nöronlarda intrasellüler ödem olur. Buna "sitotoksik ödem" denir. İskemiden sonra, biriken metabolitlerin oluşturduğu vazoparalizi ve vasküler permeabilitedeki bozukluk nedeniyle protein sızıntısı olur, Na^+ ve su retansiyonu başlar ve 12-48 saat sona maksimuma ulaşır. Bu olay iskemik beyin ödeminin ikinci safhasıdır ve "vazojenik ödem" olarak adlandırılır [167,186]. Kan beyin bariyerinden olan protein sızıntısı infarkt alanının büyüklüğü ile orantılı olarak iskemiden 4 saat sonra başlar, 4-7 günde maksimuma çıkar ve 20 gün kadar devam eder[55]. İskemiden sonra intrasellüler ödem ve damar yatağındaki kan göllenmesine bağlı olarak beyin volümünde ve intrakranial basınçta artış olur [186].

Histopatolojik Değişiklikler

İskemik nöronda ışık mikroskobu (İM) ile görülen ilk değişiklik mikrovakuolizasyondur. Sitoplazma içinde ve dendrit ve aksonların proksimal kısımlarında içi boş küresel cisimcikler ve mikrovakuoller görülür. Elektron mikroskopta (EM) bunların genişlemiş mitokondriler oldukları saptanmıştır. Bu bulgu iskemi sonrası 4. saate kadar devam eder [188,189]. İkinci aşama nöron somasının büzülmesidir ve akson ve dendritlerin proksimal kısımlarını da kapsar. Nissl cisimcikleri dağınık ve çok küçük granüller halinde, nükleus üçgen şeklinde, görünür, nukleolus tamamen kaybolmuş olabilir. İnsan beyninde bu safha en az 6 saat boyunca devam eder [1787188]. İnkustrasyon safhasında sitoplazma ileri derecede büzülür hatta kaybolur, koyu boyanan büzülmüş nukleus perifere itilmiş olarak görülebilir. Küresel veya düzensiz şekilli tipik inküstrasyonlar hücre yüzeyine veya apikal dendrit yakınında görülürler. Son aşama hücrenin homojenizasyonudur. Sitoplazma, içinde debris içeren dens mitokondriler dışında oldukça homojen görünür [187-189].

2.5.4. Deneysel Serebral İskemi Modelleri

Serebral iskeminin patofizyolojisi temelde eksperimental çalışmalara bağlıdır. Klinik uygulamada iskeminin önemi, beyin iskemisi için araştırmacıları deneysel modeller oluşturmaya ve geliştirmeye itmiştir. Uygulanan çeşitli modellerde; tüm ya da bölgesel, tam ya da tam olmayan, kalıcı ya da geçici iskemiler oluşturulmuştur [190,191].

Deneysel serebral iskemi çalışmalarında yaygın olarak kullanılan ratlarda amaca göre çok çeşitli global ve fokal serebral iskemi modeli oluşturulmuştur. Bugüne kadar yapılan yayınlardan elde edilen bilgilere göre deneysel serebral iskemi modelleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

a. Rat Global Serebral İskemi Modelleri

*Ön beyin iskemisi için 2 arter oklüzyon modeli (2-VO modeli)

*Ön beyin iskemisi için 4 arter oklüzyon modeli (4-VO modeli)

*İntrakranial basıncın yükseltilmesi ile kombine iskemi modelleri

b. Rat Fokal Serebral İskemi Modelleri

*Orta serebral arter oklüzyonu ve modifiye şekilleri

*Spontan hipertansif sıçanlarda strok modelleri

*Fotokimyasal indükleme ile oluşturulan fokal serebral iskemiler

*Çeşitli serebral emboli ve tromboz modelleri

Serebral iskeminin eksperimental verilerinin yorumu için verilerin hangi şartlarda ve hangi serebral iskemi modeli ile toplandığı ayrıntılı olarak bilinmelidir.

Serebral iskeminin patofizyolojisi göz önüne alındığında kan akımının azaltılması üç ana kategoride oluşturulmaktadır. Bunlar:

1- Fokal serebral iskemi

a-Intrakranial Vasküler Oklüzyon

b- Mikrosirkülatuar Oklüzyon

c- Ekstrakranial Vasküler Oklüzyon

2- Global serebral iskemi

a- Kardiak Arrest

b- Komplet Beyin Iskemisi

c-Inkomplet Beyin Iskemisi

3- Mikroembolizm

Fokal Serebral iskemi

a- *intrakranial Vasküler Oklüzyon:* Klinik olarak deneysel hayvan çalışmalarında en yararlı stroke modeli middle serebral arter (MCA) oklüzyonudur. Bu damara transkranial, postorbital veya transorbital yaklaşımla ulaşılabilir ve cerrahi mikroskop altında kliplenebilir veya bağlanabilir. Bu yaklaşım için cerrahi prosedürler kedi, maymun, köpek ve ratlar için tariflenmiştir. Son yıllarda oklüzyon amacı ile MCA'in cerrahi olarak eksplore edilmesinin yerini geniş bir şekilde akım ile obstrüksiyon oluşturacak maddelerin intraluminal yerleştirilmesi almıştır. İlk girişimlerde metal topları veya slikon lastikleri içeren kalıcı veya geri çekilebilen mikroemboliler kullanılmıştır. Daha sonraları ucu slikonla kalınlaştırılmış ince naylon iplikler (özellikle ratlarda veya farelerde) uygulanmıştır. Eksternal karotid arterden yerleştirildiğinden dolayı kraniotomi ihtiyacı yoktur. Bunlar, geçici fokal iskemi oluşturmak için kolaylıkla geri çekilebilirler. Bu ip tekniğinin dezavantajları ise; yerleştirilmenin yapılmasındaki güçlük, vasküler yapıları delme riski, MCA ve ACA'lerin (her ikisinin orijini de oklüze edildiğinden) geniş infarkt miktarıdır.

b- *Mikrosirkülatuar Oklüzyon:* Sabit büyüklükte iskemik lezyon oluşturmak amacı ile fokal kortikal fototrombozis modelinde rose-bengal boyası intravenöz olarak infüze edilmekte, bunu lazer ışığı ile serebral korteksin fokal aydınlatılması izlemektedir. Rose bengal boyasının güçlü fotosentez edici özelliği olduğundan lazerle aydınlatılmış dokuda masif mikrosirkulatuar koagülasyon oluşur. [194]

c- *Ekstrakranial Vasküler Oklüzyon:* Intrakranial vasküler oklüzyonlarda karşılaşılan teknik zorluklar a. carotis communis'in ekstrakranial oklüzyonu ile fokal beyin iskemisi oluşturmak için bir çok girişimlere yol açmıştır. Bununla birlikte, birçok türde böyle bir oklüzyon serebral iskemi oluşturmaz. Çünkü Willis halkası oklüze olmayan diğer boyun damarlarından yeterli kollateral kan sunumunu sağlar. Bunun tek istisnası Willis halkasının inkomplet olduğu Mongolian gerbillerdir.[195] Bunlarda dahi iskemi oluşumu kesin değildir. Gerbillerde bir karotid arterin ekstrakranial olarak bağlanması hayvanların sadece %30'da infarkt oluşturur. Bu oran bilateral karotid arterin oklüzyonu ile % 70'e ulaşabilir. Ratlarda karotid arter oklüzyonu intrakranial

hipertansiyon ile kombine edilir.[196] Ekstrakranial vasküler oklüzyonu takiben, iskemi oluşumunu artırmak için farklı bir yol da respiratuar hipoksi veya karbonmonoksit zehirlenmesini eklemektir.

Global iskemi

a- *Kardiak Arrest:* Global beyin iskemisi total CBF'nın azaltılması veya kesilmesidir. Klinik olarak en uygun model deney hayvanlarında ventriküler fibrilasyon veya intrakardiak kardiyopleji ajanının uygulanması ile kolaylıkla oluşturulabilen kardiak arrest modelidir. Teknik olarak kolay ama oldukça travmatik olan Karbatchev'in [197] intratorasik kompresyon modelinde toraksın duvarına büyük mediastinal damarları sıkıştırmak için bir halka yerleştirilir. Kardiak arrest aynı zamanda deneklerde asfiksi oluşturarak[9]?, veya denekleri boğarak da oluşturulabilir. Kardiyo-sirkulatuar yetmezlik, sadece beyni değil aynı zamanda değişik yollarla beynin iskemik iyileşmesini engelleyebilecek vücudun diğer organlarını da etkilemektedir. Bundan dolayı sadece CBF'nı kesecek veya azaltacak yada vücudun diğer organlarını çok az etkileyecek (veya etkilemeyecek) modeller geliştirilmiştir.

b- *Komplet Beyin İskemisi:* Komplet global beyin iskemisine örnekler şunlardır: Boyunda kan damarlarının bağlanması veya bir pnömotik kafın şişirilmesi ile kompresyon; her iki karotid arter ve vertebral arterlerin kan sunumunun kesilmesi ile sonuçlanan innominate ve sol subclavian arterin intratorasik oklüzyonu; sisterna magna içine yüksek basınç altında sıvı infüzyonu; intrakranial basıncı kan basıncının üzerine çıkarmaktır. [200. 201]. Bütün bu iskemik modellerde ortak patojenik faktör, serebral kan akımının global olarak kesilmesidir. Ancak bu durumda önemli derecede patofizyolojik farklılıklar ortaya çıkar. Arterial kan sunumu eş zamanlı olarak venöz dönüş bloke edilmeksizin kesildiğinde kanın çoğu beyni terk eder ve anemik iskemiye neden olur. Venöz dönüş kesildiğinde ise (strangülasyon iskemisinde olduğu gibi) masif konjesyonlu hiperemik iskemiye neden olur. Durgun kanın artmış viskositesi anemik iskemiye göre daha çok reperfüzyon ihtiyacı gösterdiğinden iskemi sonrsı resirkülasyon için bu farklılığın önemi büyüktür.

c- *inkomplet Beyin iskemisi:* Inkomplet global iskemi (oligemi), bilateral karotid arter oklüzyonuyla birlikte arterial kan basıncını düşürerek veya intrakranial basıncı kan basıncının hafif altına kadar yükselterek karotid ve vertebral arterlerin

ekstrakranial ligasyonu ile oluşturulur.

Oligemi, mikrosirkülatuar seviyelerde akım azaldığı halde oluşmayabilir. Tam tersi olarak beynin bazı bölgelerinde lokal kan akımı, düşük kan akım oranları ile fazlası ile değişebilirken; bazı bölgelerinde ise nispeten yüksek kan akım oranları ile farklılık arz edebilir.

Ratlarda iki damar oklüzyon yönteminde a. carotis communis'ler reversibi olarak tek cerrahi evrede oklüze edilir. Bu durumda hipotansiyon gereklidir ve oklüzyon sırasında anestezi gerektiği için sonuçların yorumu karışık olabilir.

Mikroembolizm

Klinik şartlada hakim olan patoloji olmamasına rağmen bazı eksperimental metotlar bu özel patofizyolojik çalışmalar için geliştirilmiştir. En yaygın metot sayısı ve çapı standardize edilebilen kalibre edilmiş mikrosferlerin intrakarotid enjeksiyonudur.[172] Mikroembolizmin diğer modelleri hava kabarcıklarının intrakarotid injeksiyonu,[195] platelet agregasyonu yapmak için adenozin difosfat, [203] araşidonik asit,[204] veya forbol-myristat-asetat[205] infüzyonudur. Mikroembolizm ile iskeminin diğer formları arasında en önemli patofizyolojik fark, mikroembolizm sonrası kan beyin bariyerinin hemen bozulmasıdır.[202] Bariyer hasarı saf iskemik şartlar altında sadece birkaç saat sonra bozulduğundan, iskemik hadisenin değil, muhtemelen vasküler duvar iritasyonunun sonucudur .[206]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının oluşturduğu etik komiteden izin alınarak Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (ATADEM) gerçekleştirildi. 250-300 gr ağırlığında ve beş aylık Sprague Dawley tipi 30 adet erkek rat ATADEM 'den temin edildi.

Araştırma sonuçlarının güvenilir ve sağlıklı olması için deneklerin seçiminde;

1-Daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış ve herhangi bir ilaca maruz kalmamış olmalarına,

2- Daha önce ve deneylerimiz sırasında geçirilmiş veya geçirilmekte olan herhangi bir hastalıklarının bulunmamasına ve tam sağlıklı olmalarına özellikle dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklere çalışma öncesi 12-16 saat içinde herhangi bir yiyecek verilmeyerek aç kalmaları sağlandı. Bu sürede tüm deneklerin ağırlıkları belirlenip kaydedildi. Daha sonra rastgele üç gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu (Grup K) (n=10)

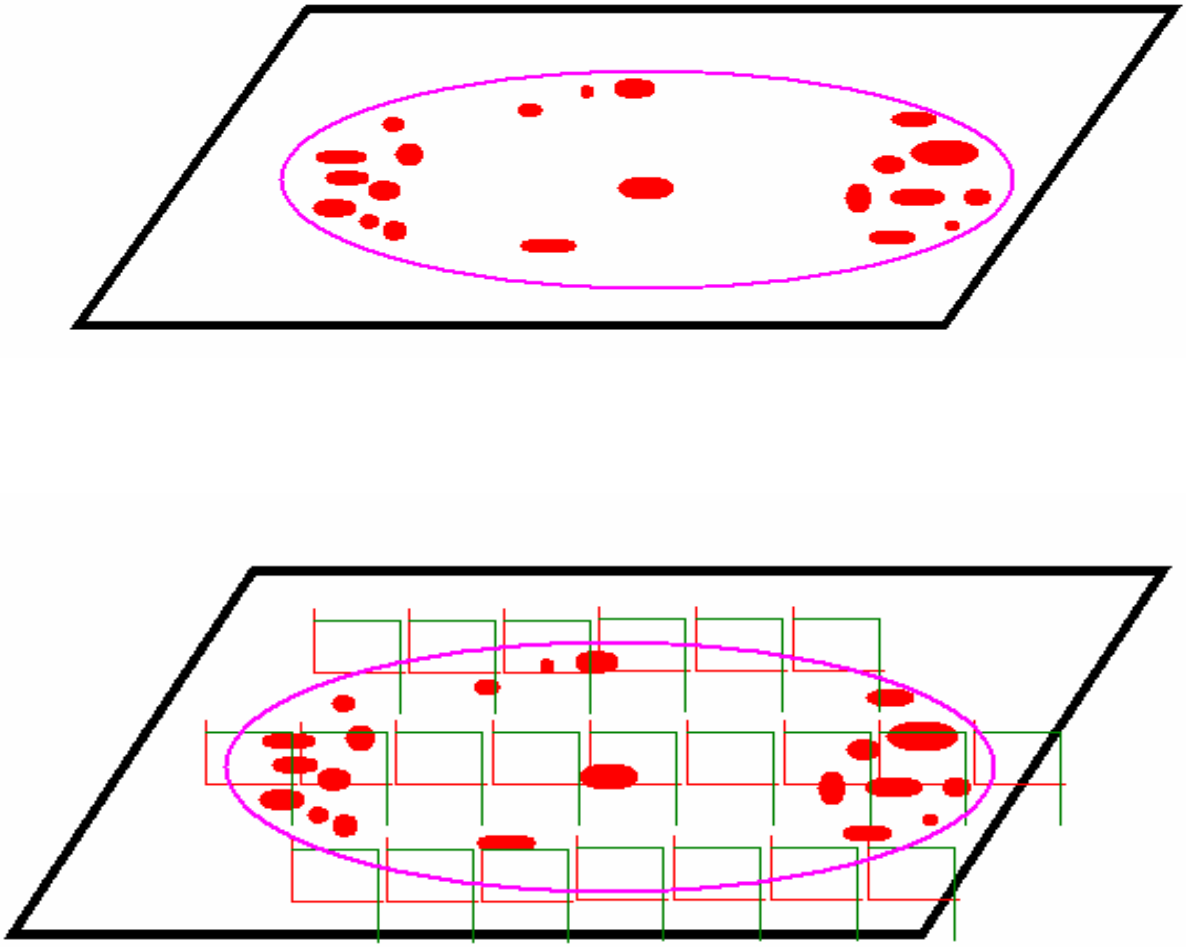
Deksmedetomidin Grubu (Grubu D) (n=10)

Tiyopental Grubu (Grup T) (n=10)

İskemik Çalışma:

Tüm denekler ATADEM çalışma labaratuarında bulunan anestezi makinası vasıtasıyle cam fanus içinde % 5 izofluran (Forane, Abbott, Istanbul, Türkiye) ile anestetize edildi. Supin pozisyondaki deneklerin boyun bölgesi traş edildi ve cerrahi alan sterilizasyonu sağlandı. Baş hafif extansiyona getirildi ve midline pretrakeal cerrahi insizyon yapıldı. Bunu takiben trakea entübe edildi (Resim 1.) ve akciğerler mekanik olarak ventile edilmeye başlandı. Ventilasyon ile birlikte deneklere %2'lik konsantrasyonda izofluran,ayrıca %70 azotprotoksit %30 O_2 ile dilüe edilerek verildi. Dakikadaki solunum sayısı 60 ve tidal volümü 12 ml/kg olacak şekilde ventilasyon uygulandı. End-tidal karbondioksit 35 mmHg olacak şekilde ventilasyona devam edildi. Devamlı ortalama arter basıncını izlemek ve kan örneklerini almak için sağ femoral artere ve ilaç vermek için sol femoral vene kateter yerleştirildi. Arteriyel kanülasyondan hemen sonra (Bazal değerler);arteriyel oklüzyonun 5.dakikasında ve reperfüzyonun 20. dakikasında olmak üzere üç kez tüm fizyolojik parametreler(MAP;vücut sıcaklığı)

kaydedilerek ve Arter kan gazında pH,pO2,pCO2,glukoz ve hematokrit değerleri tayini için sol femoral venden kan örnekleri alınarak Biyokimya Ana Bilim Dalı Labaratuarına gönderildi.[15,207] Sol femoral venleri ise i.v anestezik ilaçların infüzyonu için ve heparinizasyon yapılabilmesi için kanüle edildi. Ratları normotermik seviyede tutabilmek için ratlar blanket üzerinde çalışıldı.[15] Ardından boyun yan disseksiyonuyla (steril şartlarda) arteria carotis internaları bulunarak (Resim 2)ve vasküler klemple 45 dakika süreyle oklüzyon sağlandı (Resim 3 ve 4). 45 dk sonunda vasküler klemp açıldı ve 90 dk süreyle beyin reperfüzyonu sağlandı. Oklüzyon ve reperfüzyon süresince D grubuna 9 mcg/kg/saat hızla deksmedetomidin infüzyonu verildi[15];T grubuna ise 140 mcg/kg/saat hızla tiyopental infüzyonu verildi [207] ; kontrol gubuna ise hiçbir i.v anestezik ilaç verilmedi. Reperfüzyon bitiminde ratlara ideal kas gevşemesi için 0.1 mg/kg vekuronium bromür (Norcuron, Roche, TURKEY) verildi ve temporal kraniotomi ile beyinler usulüne uygun şekilde çıkarıldı. Patoloji Ana Bilim Dalına gönderilmek üzere beyinler %10 luk formalin solüsyonuna koyuldu; uygun histopatolojik inceleme için değerlendirmeye alındı.



Şekil 1. Tarafsız sayım çerçevesinin preparata uygulanmasının şematik olarak gösterilmesi.

Kesitler Üzerinde Sayısal Nöron Yoğunluğunun Hesaplaması:

Yazılım sayesinde toplam hasarlı ve hasarsız nöron sayıları tesbit edildi .

$$N_{Vnör} = \frac{\Sigma Q_{nör}}{t.A}$$

$N_{Vnör}$**:** Nöron sayısal yoğunluğu **ΣQnör:**Saydığımız toplam nöron sayısı

t:Kesit kalınlığı **A:** Tarafsız sayım çerçevesinin alanı

Histopatolojik inceleme

İskemi oluşturulduktan hemen sonra sonra tüm denekler anestezi altında dekapitasyon ile öldürülüp sakrifiye edildiler. Bütün olarak çıkarılan beyinler histopatolojik inceleme için sırası ile şu işlemlerden geçirildi: Beyinler 48 saat süre ile %10 fosfat tamponlu formaline konuldu. Hipokampusun CA 1 dilimi tespit edildi (Koronal düzlemde Bregmanın 3300 µm posteriorunda). Alınan doku örnekleri ethanol ile dehidrate edilip, ksilolden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. 4 µm kalınlığında koronal kesitleri alındı; hematoksilen-eosin ile boyandı ve 5 mm 'lik koronal kesitler alındı. inceleme 400 x büyütme ile, gruplar hakkında bilgisi olmayan, bu konuda deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. İskemik nöronlar Nissl substance kaybı, sitoplazmik eosinofili artışı ve piknotik homojen nukleus varlığına göre histopatolojik olarak, CA 1 alanında iskemik nöronların sıklığına göre aşağıdaki gibi değerlendirildi:

Grade O = iskemik nöron yok,

Grade 1 = %10'dan az iskemik nöron varlığı,

Grade 2 = %10-50 arasında iskemik nöron varlığı,

Grade 3 = %50'den fazla iskemik nöron varlığı,

Histolojik İşlemler

Işık Mikroskobik Takip İşlemi:

Tüm gruplardaki sıçanlardan alınan beyinler kod numaraları verilerek fiksasyon sağlamak amacıyla içinde % 4'luk formaldehit içeren şişelere konuldu. Daha sonra dokular musluksuyunda yıkandı ve dehidratasyon için sırasıyla %70'lik, %80'lik , %96'lık ve %100'lük alkol serilerinden geçirildi. Bir sonraki aşamada ise şeffaflaştırma

amacıyla ksilol serilerinden geçirildi. Son olarak 60 °C'lik etüvde parafinde bekletilerek parafin bloklara gömüldü.

Kesitlerin Alınması ve Kesitlerin Hemotoksilen Eozin ile Boyanması:

Elde edilen parafin bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak 60°C'deki etüvde 45 dk bekletildi. Daha sonra 2 kez ksilolden, 4 kez de dereceli alkol serilerinden geçirildi (sırasıyla %100, %96, %80, %70); musluksuyunda yıkandı ve 30 sn hematoksilen ile boyanıp asit alkole daldırıldı. Ardından 1 dk. Eozin ile boyandı, tekrar yıkandı ve alkol serilerinden gerçirilerek ksilol ile muamemele edildi. En son aşamada da entellan (Merc) damlatılarak lamelle kapatıldı.

Stereolojik İşlemler

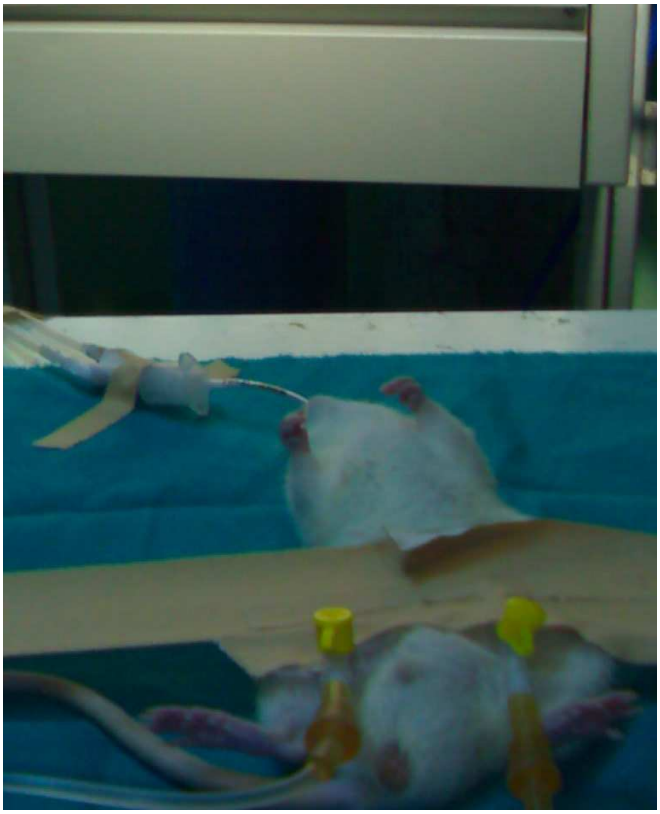
Stereoloji

Stereoloji, üç boyutlu objelerin iki boyutlu izdüşümlerinden elde edilen verilere dayanarak, biyolojik yapıların gerçek özellikleri ve sayısal değerleri (boyut, sayı, yüzey alanı, hacim vb.) ile ilgili bilgiler edilmesini sağlayan bilim dalıdır. [208]

Stereolojide kullanılan birçok metod vardır. Bunlardan biriside çalışmamızda kulladığımız "parçalama" (fractionator) metodudur. Bu metotla elimizdeki yapı ile ilgili pek çok bilgi edinebiliriz (yüzey alanı, yoğunluk v.b.). Biz bu çalışmada tüm gruplara ait sayısal nöron yoğunluğunu hesapladık. [209]

İncelemeye hazır hale gelen kesitler Olympus BH 40 marka kamera ataçmanlı ışık mikroskobu altında incelenerek ilgili tüm gruplara ait fotoğraflar çekildi. Bu çalışmada stereolojik metotlardan birisi olan "parçalama" (fractionator) *metodu* ile *tarafsız sayım cetveli* ve özel bir yazılım içeren *Stereo-Investigator (sürüm 6.0, Microbrightfield, Colchester, VT)* kullanıldı. Sözü edilen cihaz, kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize sistem ve bunların kullanımı kontrol eden yazılımı barındıran bir bilgisayardan oluşmaktadır. Çalışmada, her bir hayvandan elde edilen kesitler mikroskop tablasına yerleştirildikten sonra, kesit üzerinde ölçüm yapacağımız alanın (korteks) dış hatları 2.5 lik büyütmede bir program yardımıyla çizildi. Ölçüm yapılacak alanlar belirlendikten sonra, 40'lık büyütmede sistematik rastgele örnekleme komutu cihaza verildi. Bu komuta göre adım aralıkları x-y ekseninde 150µ-150µ ve tarafsız sayım çerçevesinin alanı 75µ x 75µ olarak

belirlendi. Daha sonra, tarafsız sayım çerçevesi kesit üzerine yerleştirildi (bilgisayarda kullanılan yazılım bu imkanı sağlamaktadır) ve korteksdeki sağlam ve hasarlı nöronlar farklı işaretleyici kullanılarak stereolojik kurallara uygun olarak sayım yapıldı.(Şekil 1).



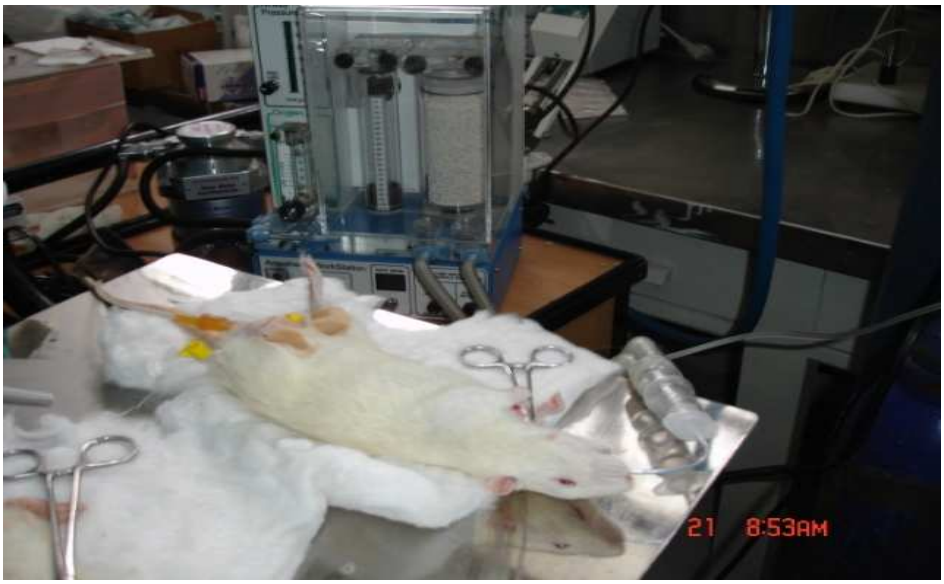
Resim 1. Çalışmada kullanılan ve entübe edilen ratlardan biri.



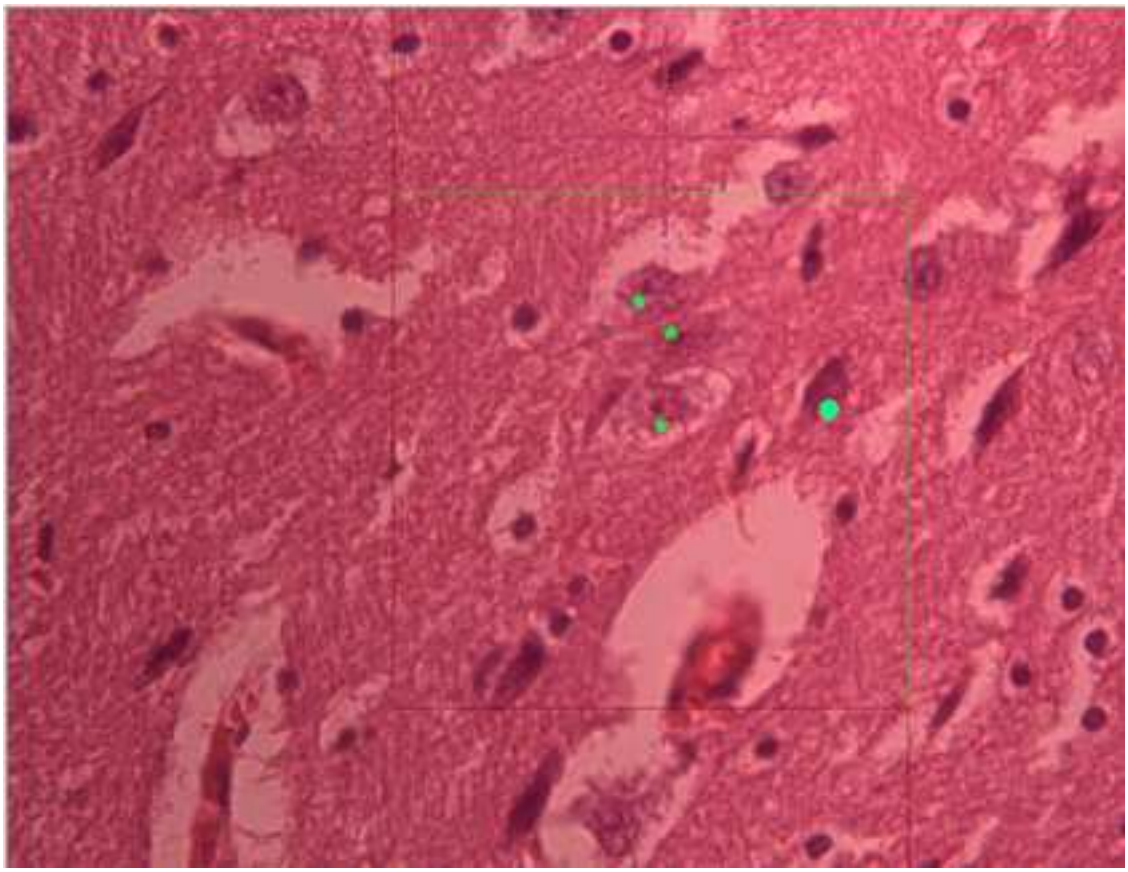
Resim 2. Sağ Karotid arter diseksiyonu yapılan ratlardan biri.



Resim 3. Sağ Karotid arter Okluzyonu yapılan rat



Resim 4. Sağ Karotid arter Okluzyonu yapılan rat ve kullanılan anestezi cihazı.



Resim 5. Stereo-Invastigator’da (sürüm 6.0, Microbrightfield, Colchester, VT) 40’lık büyütmede tarafsız sayım çerçevesi içinde sayılan nöronlar görülmektedir. Yıldız: Sağlam nöronları, daire: Nekrotik nöronu göstermektedir.

Daha sonra elde edilen değerler formülde yerine konarak her bir hayvana ait sayısal nöron yoğunluğu hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki verilerin istatistiksel analizleri için Windows uyumlu SPSS (versiyon 10.0) programı kullanıldı. Gruplar arasındaki serebral iskemi skorları 4x2 kontenjans tablosundaki chi-square testi kullanılarak ve deneklerin ağırlıkları independent T testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Fizyolojik parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi için ANOVA (iki yönlü varyans analiz) kullanıldı. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmalarında LSD (Least Square Differance) metodu uygulanarak "p değeri" elde edildi ve yorumlandı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Stereolojik inceleme sonucu elde edilen veriler SSPS 15.0 versionuna yüklendi. Sağlam grup dataları ile nekrotik grup dataları birbirleriyle karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı; $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.Sağlam grup dataları ile nekrotik grup dataları ile yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

4. BULGULAR

Deneklerin fizyolojik verileri Tablo 3 'de gösterilmiştir. Tüm deneklerin ağırlıkları arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı ($p>0.05$). Tablo detaylı olarak incelendiğinde üç grup arasında iskemi öncesi başlangıç, iskemiden sonraki okluzyon ve reperfüzyon safhalarında ortalama arter basıncı, kalp hızı, vücud ısısı, hematrokrit, kan glukozu, HCT, P02, $PC0_2$ ve pH arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı ($p>0.05$). Örneğin Ortalama Arter Basıncı başlangıç değerleri Kontrol grubunda (Grup K) 104.9 ± 6.7, Deksmedetomidin grubunda (Grup D) 105.1 ± 4.1 ve Tiyopental grubunda ise (Grup T) 105.8 ± 5.5 olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında farklı olmadığı görüldü. Yine Ortalama Arter Basıncı Okluzyon değerleri Kontrol grubunda (Grup K) 36.9 ± 3.9, Dexmedotomidin grubunda (Grup D) 37.1 ± 4.1 ve Tiyopental grubunda ise (Grup T) 37.3 ± 3.9 olarak bulundu. Bu değerler reperfüzyon da ise sırasıyle 96.9± 4.4, 95.5± 5.2 ve 96.1± 4.7 olarak saptandı. Bu veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında farklı olmadığı görüldü.

Tablo 3. Deneklerin fizyolojik değerlerin her grubun kendi içinde başlangıç, okluzyon ve reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmasını da vermektedir.

Ortalama Arter Basınçı başlangıç değerini Kontrol grubunda (Grup K) 104.9 ± 6.7, iken Okluzyonda 36.9 ± 3.9 düştüğü ve Reperfüzyonda 96.9 ± 4.4 e tekrar yükseldiği saptandı. Bu grup için değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Ortalama Arter Basıncın Başlangıç değeri ile Okluzyon değeri arasında ve Okluzyon değeri ile de Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.001$) saptandı. İstatistiksel farklılığın Başlangıç değeri ile Reperfüzyon değeri arasında da olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç, Okluzyonda ve Reperfüzyon Ortalama Arter Basınçları arasında benzer istatistiksel farklılıkların olduğu bulundu.

Kalp Hızı başlangıç değeri Kontrol grubunda (Grup K) 329.3 ± 20.4, iken Okluzyonda 304.9 ± 23.6 ve Reperfüzyonda 311.2 ± 27.3 e düştüğü saptandı. Bu grup da Kalp hızı Başlangıç değeri ile Okluzyon değeri ve Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.05$) saptandı. Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç ile Okluzyon ve Reperfüzyon kalp hızı değerleri arasında benzer istatistiksel farklılıkların olduğu bulundu.

Vucut ısısı başlangıç değerini Kontrol grubunda (Grup K) 37.89 ± 0.17, iken Okluzyonda 36.92 ± 0.14 düştüğü ve Reperfüzyonda 37.54 ± 0.10'e tekrar yükseldiği saptandı. Bu grup için değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Vucut ısısı Başlangıç değeri ile Okluzyon değeri arasında ve Okluzyon değeri ile de Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.05$) saptandı. İstatistiksel farklılığın Başlangıç değeri ile Reperfüzyon değeri arasında ise farklılığın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç, Okluzyonda ve Reperfüzyon Vucut ısısı arasında benzer istatistiksel farklılıkların olduğu bulundu.

PO_2 başlangıç değerini Kontrol grubunda (Grup K) 92.1 ± 3.3, iken Okluzyonda 54.2 ± 3.8düştüğü ve Reperfüzyonda 77.2 ± 4.2'e tekrar yükseldiği saptandı. Bu grup için değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, PO_2 Başlangıç değeri ile Okluzyon değeri arasında ve Okluzyon değeri ile de Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.001$) saptandı. İstatistiksel farklılığın Başlangıç değeri ile Reperfüzyon değeri arasında da olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç, Okluzyonda ve Reperfüzyon PO_2 arasında benzer istatistiksel farklılıkların olduğu bulundu.

PCO_2 başlangıç değerini Kontrol grubunda (Grup K) 35. 7 ± 1.6, iken Okluzyonda 40.2 ± 1.2 'ye yükseldiği ve Reperfüzyonda 37.5 ± 1.7'e tekrar düştüğü saptandı. Bu grup için değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, PCO_2 Başlangıç değeri ile Okluzyon değeri arasında ve Okluzyon değeri ile de Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.01$) saptandı. İstatistiksel farklılığın Başlangıç değeri ile Reperfüzyon değeri arasında da olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç, Okluzyonda ve Reperfüzyon PCO_2 arasında benzer istatistiksel farklılıkların olduğu bulundu.

Glukoz başlangıç değerini Kontrol grubunda (Grup K) 135.4 ± 2.7, iken Okluzyonda 142.9 ± 1.6 'ye yükseldiği ve Reperfüzyonda 139.7 ± 1.9'e tekrar düştüğü saptandı. Bu grup için değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Glukoz Başlangıç değeri ile Okluzyon değeri arasında ve Okluzyon değeri ile de Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0.01$) saptandı. İstatistiksel farklılığın Başlangıç değeri ile Reperfüzyon değeri arasında da olduğu görüldü ($p <$

0.05). Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç, Okluzyonda ve Reperfüzyon Glukoz arasında benzer istatistiksel farklılıkların olduğu bulundu.

HCT başlangıç değerini Kontrol grubunda (Grup K) 37.4 ± 2.1, Okluzyonda 37.5 ± 2.4 ve Reperfüzyonda ise 38.6 ± 1.9 olduğu saptandı. Bu grup için değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, HCT Başlangıç, Okluzyon ve Reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0.05$) saptandı. Yine Deksmedetomidin ve Tiyopental grublarında da Başlangıç, Oklüzyonda ve Reperfüzyon HCT değerlerin de benzer istatistiksel farklılıkların olmadığı bulundu.

Tablo 3. Tüm deneklerin ağırlıkları, iskemiden 5 dakika öceki, okluzyon ve reperfüzyon esnasında Ortalama arter basıncı, kalp hızı, vucut ısısı, PH, PO2, PCO2, glukoz ve hemotokrit değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup K (n= 10) (kontrol)	Grup D (n= 10) (Dexmedotomidin)	Grup T (n= 10) (Tiyopental)	P value
Ağırlık	308.3 ± 9.9	312.9 ± 13.8	311.3 ±11.3	P > 0.05
Ortalama Arter Basınçı				
Başlangıç	104.9 ± 6.7***#	105.1 ± 4.1***#	105.8 ± 5.5***#	P > 0.05
Okluzyon	36.9 ± 3.9¶¶¶	37.6 ± 4.1¶¶¶	37.3 ± 3.9¶¶¶	P > 0.05
Reperfüzyon	96.9 ± 4.4	95.5 ± 5.2	96.1 ± 4.7	P > 0.05
Kalp Hızı				
Başlangıç	329.3 ± 20.4 *	324.5 ± 19.2 *	332.2 ± 21.1*	P > 0.05
Okluzyon	304.6 ± 23.6	304.6 ± 24.9	304.6 ± 28.2	P > 0.05
Reperfüzyon	311.2 ± 27.3	311.2 ± 22.8	311.2 ± 26.6	P > 0.05
Vucut Isısı				
Başlangıç	37.89 ± 0.17 *	37.91 ± 0.14 *	37.82 ± 0.11*	P > 0.05
Okluzyon	36.92 ± 0.14¶	36.09 ± 0.12¶	36.71 ± 0.15¶	P > 0.05
Reperfüzyon	37.54 ± 0.10	37.62 ± 0.11	37.72 ± 0.09	P > 0.05
PH				
Başlangıç	7.37 ± 0.03	7.37 ± 0.04	7.38 ± 0.04	P > 0.05
Okluzyon	7.21 ± 0.07	7.23 ± 0.05	7.20 ± 0.06	P > 0.05
Reperfüzyon	7.34 ± 0.04	7.35 ± 0.06	7.36 ± 0.07	P > 0.05
PO_2 (mmHg)				
Başlangıç	92.1 ± 3.3 ***#	94.4 ± 3.9 ***#	91.9 ± 4.9 ***#	P > 0.05
Okluzyon	54.2 ± 3.8¶¶	52.9 ± 4.6¶¶	53.7 ± 3.6¶¶	P > 0.05
Reperfüzyon	77.2 ± 4.2	76.8 ± 5.1	77.4 ± 4.4	P > 0.05
PCO_2 (mmHg)				
Başlangıç	35. 7 ± 1.6 **#	36.1 ± 0.9 **#	35. 6 ± 1.3 **#	P > 0.05
Okluzyon	40.2 ± 1.2¶	40.7 ± 1.1¶	40.6 ± 0.9¶	P > 0.05
Reperfüzyon	37.5 ± 1.7	37.4 ± 1.6	37.1 ± 1.2	P > 0.05
Glukoz (mg/dl)				
Başlangıç	135.4 ± 2.7 ** #	137.4 ± 3.1** #	138.4 ± 2.4 ** #	P > 0.05
Okluzyon	142.9 ± 1.6 ¶	143.8 ± 2.8 ¶	144.1 ± 2.2¶	P > 0.05
Reperfüzyon	139.7 ± 1.9	139.4 ± 2.4	140.7 ± 1.5	P > 0.05
HCT				
Başlangıç	37.4 ± 2.1	37.6 ± 1.9	37.8 ± 2.1	P > 0.05
Okluzyon	37.5 ± 2.4	37.5 ± 2.3	37.5 ± 1.8	P > 0.05
Reperfüzyon	38.6 ± 1.9	38.8 ± 2.2	38.5 ± 2.4	P > 0.05

*Başlanğıç ve okluzyon esnasındaki değerler arasında belirgin farklılıklar. * p< 0.05, ** p < 0.01 ve *** p < 0.001

¶ Okluzyon ve Reperfüzyon esnasında ki değerler arasında belirgin farklılıklar. ¶p< 0.05 ve ¶¶ p < 0.01, ¶¶¶ p < 0.001

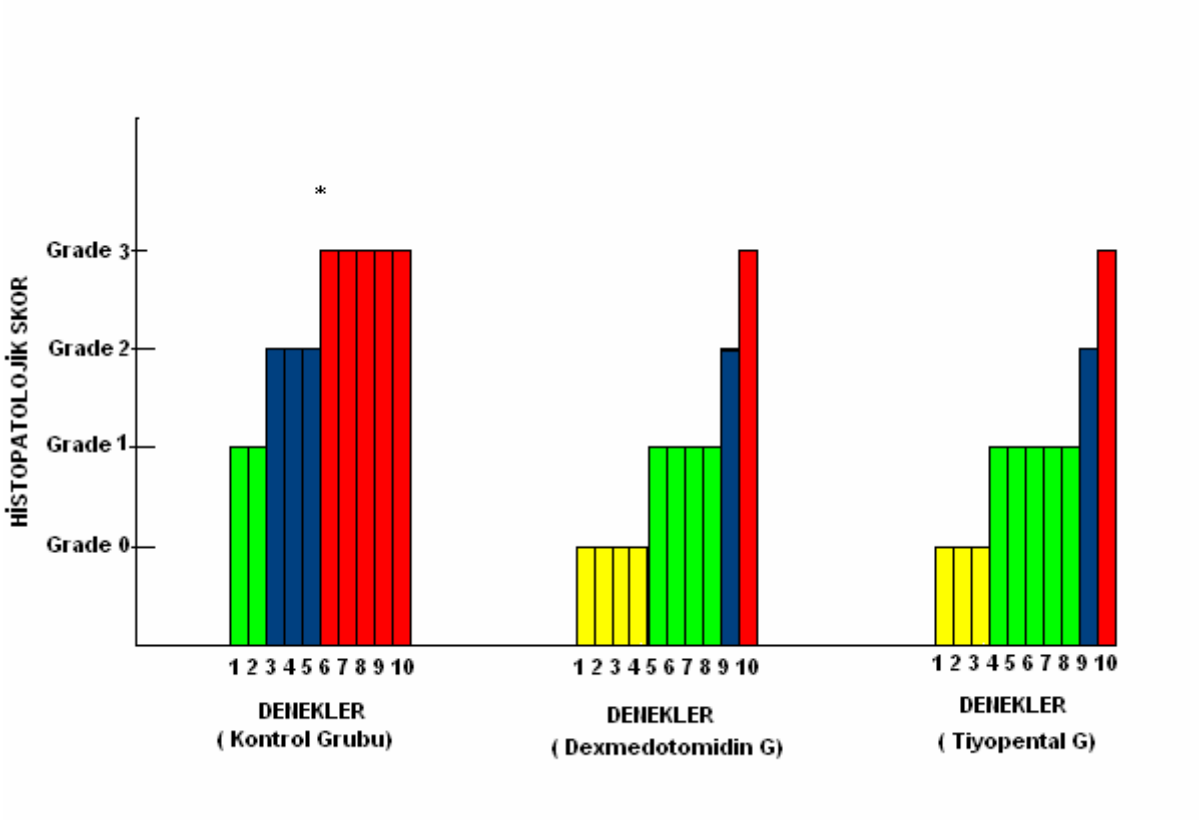
Başlanğıç ve reperfüzyon esnasındaki değerler arasında belirgin farklılıklar. # p< 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001

Histopatolojik skorlar

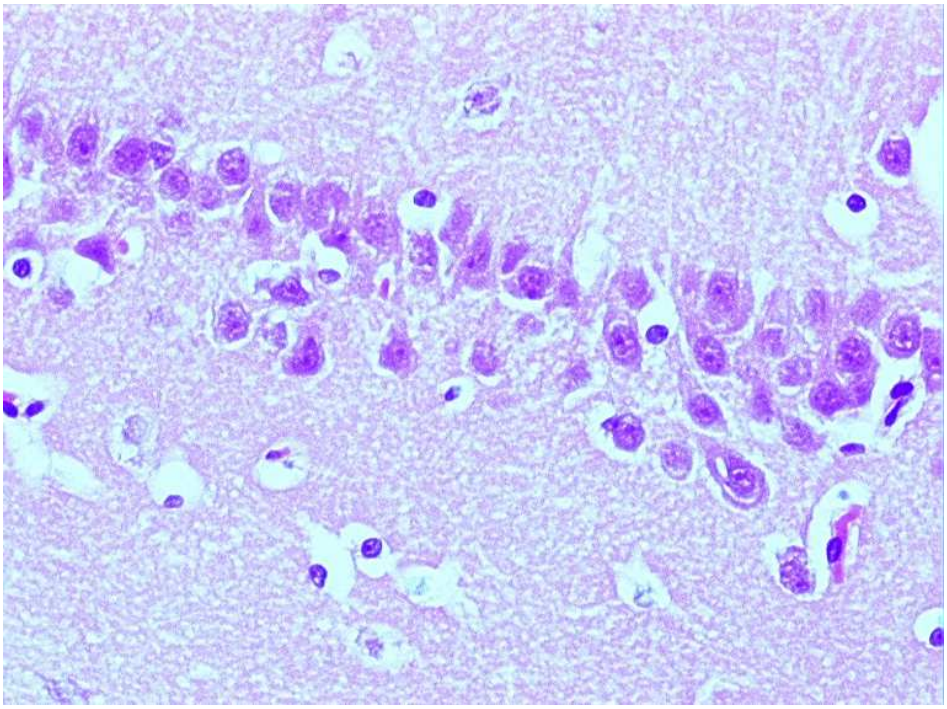
Her üç gruba ait histopatolojik skorlar Şekil 2. de gösterilmiştir. Histopatolojik skorlamaya göre Grup K'da tüm deneklerde iskemi mevcuttu. Grup D'de 4 denekte, Grup T'de ise 3 denekte serebral iskemi yoktu. Grade 1 serebral iskemi Grup K'da 2 denekte, Grup D'de 4 denekte varken, Grup T'de 5 denekte gözlendi. Grade 2 serebral iskemi Grup K'da 3 denekte, Grup D ve Grup T'de sadece bir denekte vardı. Yine Grade 3 serebral iskemi Grup K'da 3 denekte, Grup D ve Grup T'de sadece bir denekte saptandı.

Histopatolojik skorlar açısından Grup D ile Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak Grup K ile Grup D ($p<0.05$) ve Grup K ile Grup T ($p<0.01$) arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

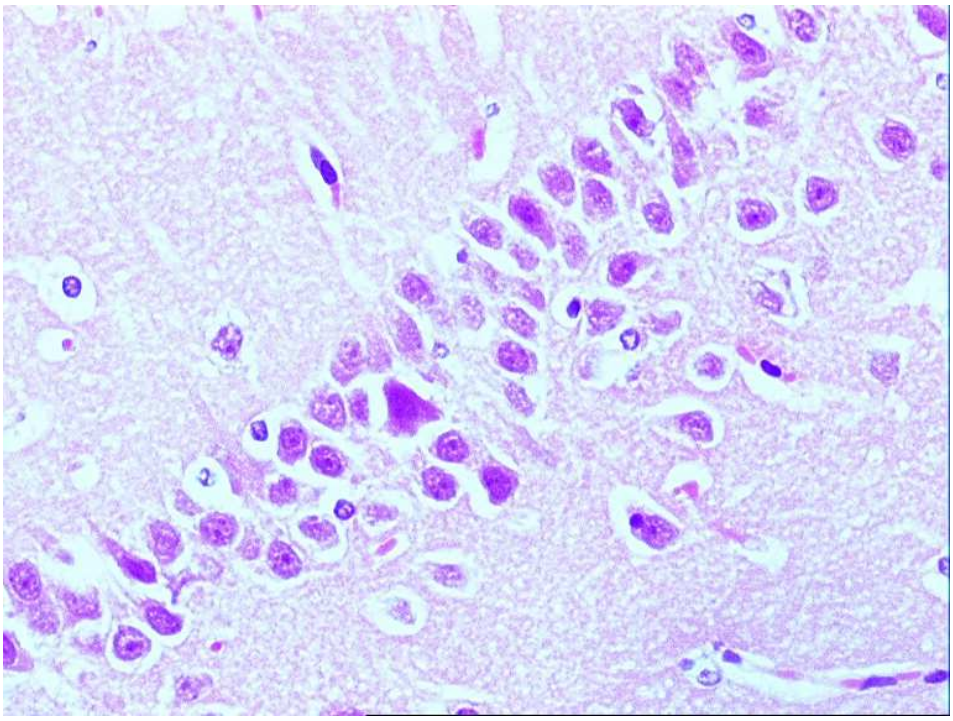
Histopatolojik inceleme sonucu elde ettiğimiz skorlara ait mikroskopik görüntüler Resim 6. (Grade O), Resim 7. (Grade1), Resim 8. (Grade 2) ve Resim 9. 'de (Grade 3) gösterilmiştir.



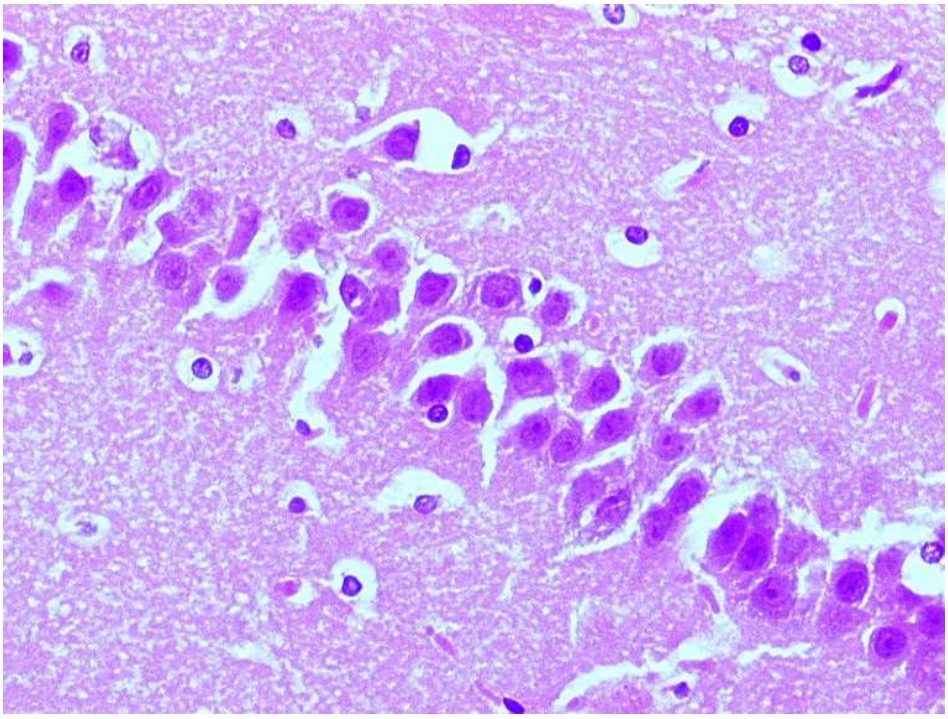
Şekil 2. Hipokampusun CA1 Alanında Histopatolojik Skor sonuçları. CA 1 alanında histopatolojik skorlar: Grade 0= iskemik nöron yok, Grade 1=%10'dan az iskemik nöron mevcut, Grade 2= %10-50 arasında iskemik nöron mevcut, Grade 3= % 50'den fazla iskemik nöron mevcut. * Grup K ile Grup D arasında $p<0.01$. - Grup K ile Grup T arasında $p<0.01$.



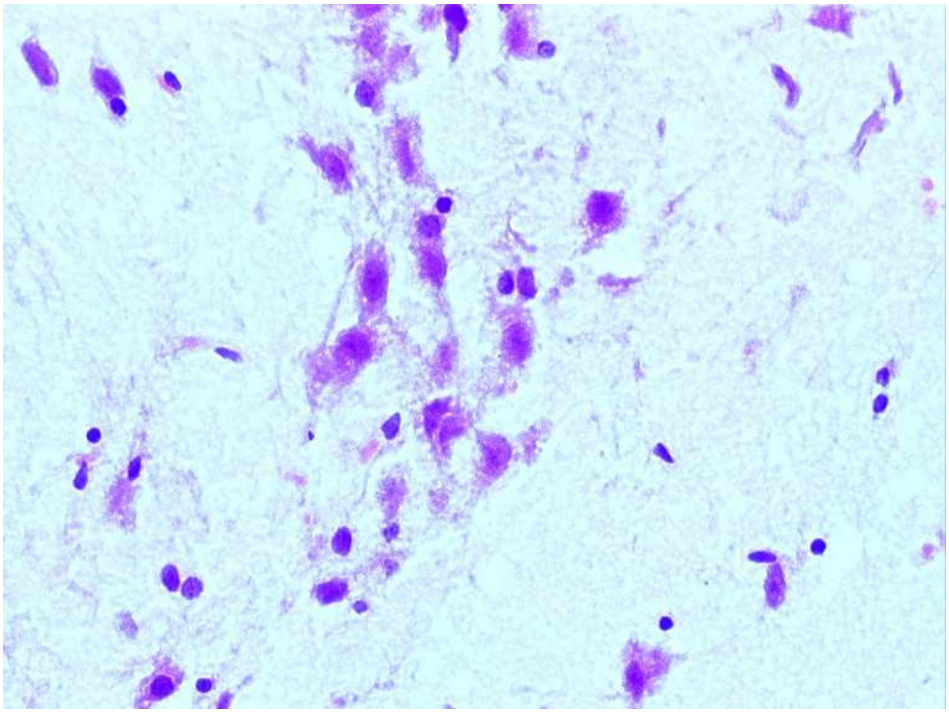
Resim 6. Grade 0: İskemik nöron yok (Hematoksilen –eosin X200)



Resim 7. Grade 1: % 10’ dan az İskemik nöron (Hematoksilen –eosin X200)



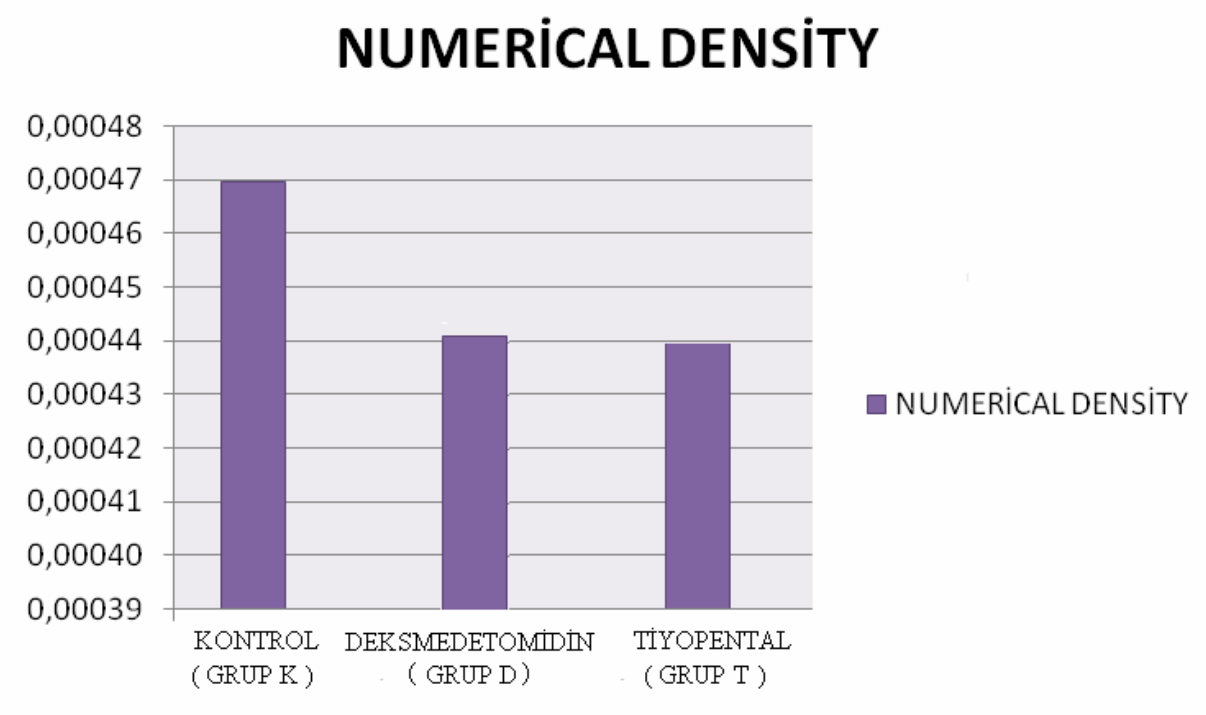
Resim 8. Grade 2: % 10-50 arasında İskemik nöron (Hematoksilen –eosin X200)



Resim 9. Grade 3: % 50'den fazla İskemik nöron (Hematoksilen –eosin X200)

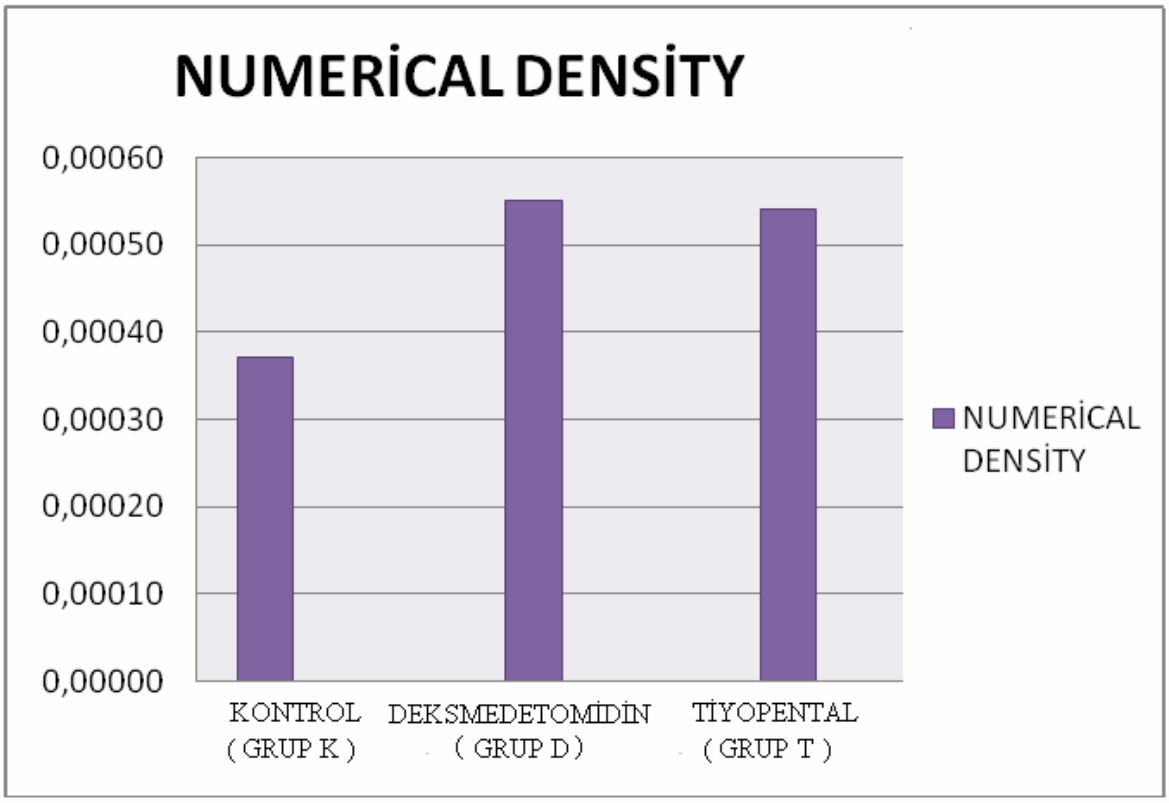
Stereolojik Bulgular

Şekil 3. de Kontrol grubu, Deksmedetomidin ve Tiyopental uygulanan gruplarda Nekrotik nöron sayısal yoğunluğunu verilmiştir. Çalışmada ortalama nekrotik nöron sayısal yoğunluğu kontrol grubunda çok yüksek (0,00047 n/µm^3), Deksmedetomidin uygulanan grupta (0,00044 n/µm^3) ve Tiyopental uygulanan grupta ise daha az (0,00044 n/µm^3)olarak gözlendi.

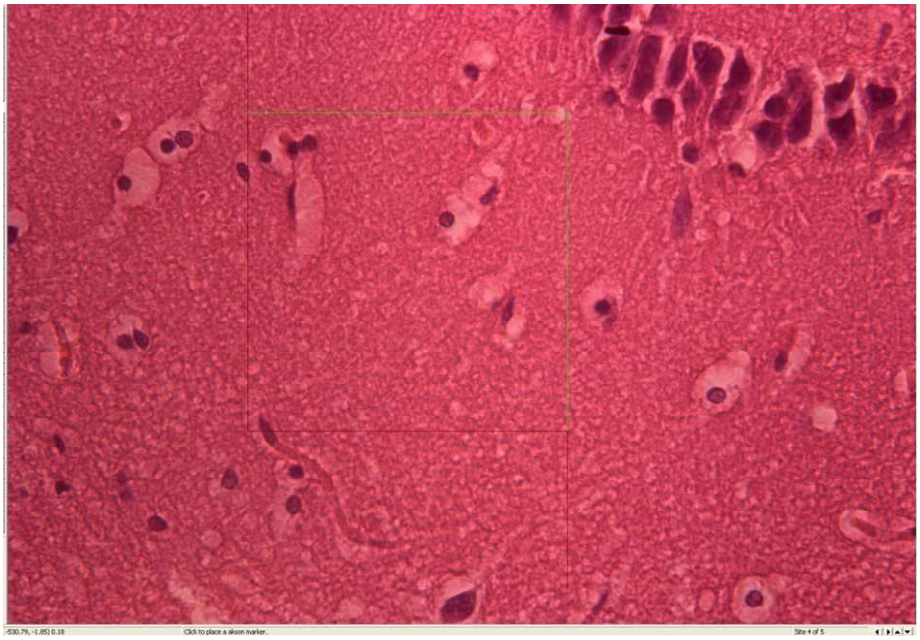


Şekil 3. Kontrol Grubu , Deksmedetomidin ve Tiyopental Uygulanan gruplarda Nekrotik nöron sayısal yoğunluğu.

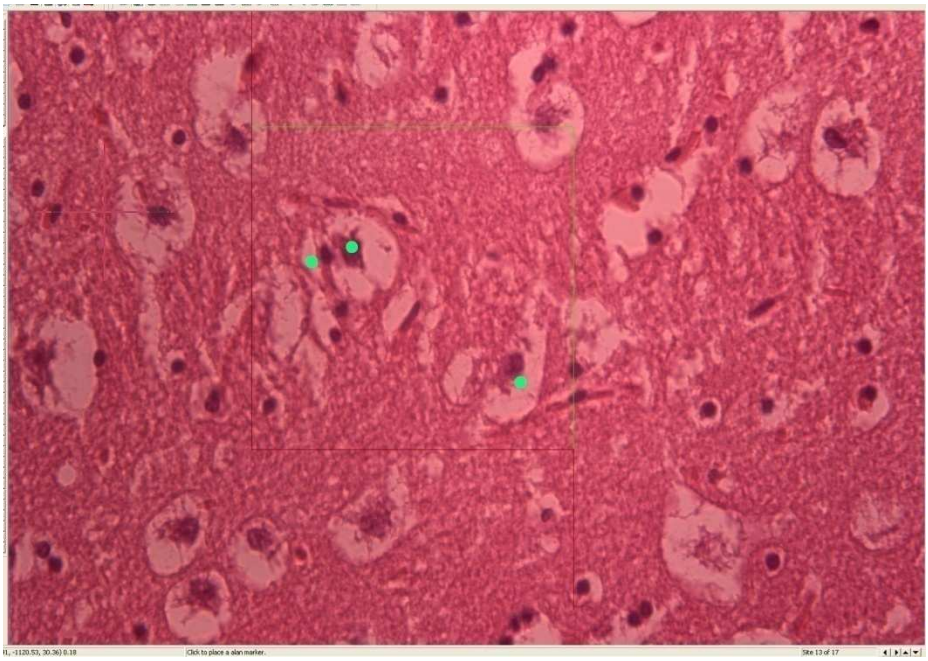
Şekil 4. de Kontrol grubu, Deksmedetomidin ve Tiyopental uygulanan gruplarda Sağlam nöron sayısal yoğunluğu verilmiştir. Sağlam nöron sayısı Deksmedetomidin uygulanalan grupta (0,00055 n/µm^3) ve Tiyopental uygulanan grupta yüksek (0,00053 n/µm^3), kontrol grubunda ise daha az (0,00038 n/µm^3) olarak gözlendi.



Şekil 4. Kontrol Grubu, Deksmedetomidin ve Tiyopental Uygulanan gruplarda Sağlam nöron sayısal yoğunluğu



Resim 10. Sterolojik kesit alanı



Resim 11. Sterolojik kesit alanda nekrotik hücreler

5. TARTIŞMA

Deneysel olarak gerçeğe en yakın serebral iskemi modelini oluşturmak için çeşitli hayvan gruplarında [210,211], çeşitli teknikler oluşturulmuştur [198,210,212,213]. Biz, çalışmamızda; serebral dolaşım sisteminin insandakine oldukça benzemesi, kolay bulunabilir ve ucuz olması gibi bilinen nedenlerle rat kullanmayı tercih ettik.

Bu çalışmada supin pozisyondaki deneklerin boyun bölgesi traş edildi ve cerrahi alan sterilizasyonu sağlandı. Baş hafif extansiyona getirildi ve midline pretrakeal cerrahi insizyon yapıldı. Trakeaya ulaşılınca trakeanın postero-Iateralinde bulunan sağ karotis arter, vagus sinir ve servikal sempatik pleksus korunarak eksplore edildi ve daha sonra klemplenmek üzere etraflarından bir ip geçirildi. Antikoagülasyon amacı ile 30 ünite heparin verildikten 5 dakika sonra hemorajik hipotansiyon oluşturmak amacı ile yaklaşık 3-5 ml kan femoral arterden kontrollü bir şekilde enjektöre çekilmeye başlandı. Karotid arterler ortalama arter basıncı (MAP) 35 mmHg olunca vasküler klemp ile 45 dakika süre oklüze edildi. Bu süre içinde MAP 35-40 mmHg dolaylarında tutuldu. Sürenin sonunda klempler alındı 90 dakika süreyle beyin reperfüzyonu sağlandı.

Klinik uygulamada iskeminin önemi, beyin iskemisi için araştırmacıları deneysel modeller oluşturmaya ve geliştirmeye itmiştir. Uygulanan çeşitli modellerde; tüm ya da bölgesel, tam ya da tam olmayan, kalıcı ya da geçici iskemiler oluşturulmuştur[190,191.]

Uygulanan modeller kalıcı ya da geçici iskemi nedeni olabilirler, Modellerde uygulanan yöntemler arasında intravasküler embolizasyon ya da ekstravasküler ligasyon kullanıldığı gibi bipolar koagülasyon yardımıyla Arteria Cerebralis Media (ACM)'nın oklüzyonu da yapılabilir [190 ,212-214]. İntravasküler embolizasyon tekniği ile kranyektomiye gerek kalmadan fokal, kalıcı iskemi elde edilebilir, ancak embolinin lokalizasyonunu belirlemek olanaksızdır ve çoğu kez değişik genişlik ve lokalizasyonda, multifokal enfarkt sahaları gelişir (32). Ekstravasküler ligasyon tekniğinde, fokal ve kalıcı iskemi elde etmek oldukça zordur ve çoğu kez invaziv işlemleri gerektirir [212,214].

Ratlarda ACM oklüzyonu fokal serebral iskemi ve takiben enfarkt bölgesinin oluşumuna neden olur. ACM oklüzyonu 1975 yılından bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır [190]. Bu model, fokal serebral iskemi çalışmalarında birçok kez

kullanılmış ve kendini kanıtlamıştır [190,212,214].

Bizim çalışmamızda kullandığımız inkomplet serebral iskemi sonrası, sonuçların yorumlanmasında oluşabilecek karışıklığı ortadan kaldırabilmek için, tüm gruplardaki denekler, unilateral a.carotis communis oklüzyonunu bitimine kadar (iskemi sonuna kadar) aynı anestezik ajanları aldılar. İzofluranın inkomplet serebral iskemi sonrası histopatolojik olarak koruyucu etkisinin olmadığını gösteren çalışmalardan dolayı çalışmamızda tüm deneklere unilateral a.carotis communis oklüzyonunun bitimine kadar izofluran anestezisi uygulandı.

Bu çalışmada üç grup arasında iskemi öncesi başlangıç, iskemiden sonraki oklüzyon ve reperfüzyon safhalarında ortalama arter basıncı, kalp hızı, vücud ısısı, hematrokrit, kan glukozu, HCT, P02, $PC0_2$ ve pH arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı. Deney hayvanlarında başlangıç, iskemiden sonraki oklüzyon ve reperfüzyon safhalarında ortalama fizyolojik değerlerin üç gruptada benzer bulunması grupların homojenliğinin göstergesidir.Bir çok çalışmada gruplarda başlangıç değerlerinin benzer olduğu bildirilmiştir [14,15,207] . Örneğin, Cole ve arkadaşları [14] ratlarda erken fokal serebral iskemik injuri de Thipental, Methoheksital ve pentobarbitalı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında PH, PaO2, PaCO2, Ortalama Arter Basınç, HCT ve glukoz seviyelerinin başlangıç değerlerinin çalışmalarını yaptıkları 4 grupta da benzer olarak bulmuşlardır.

Drummond ve arkadaşları [207] Etomidate, Isoflorane ve Thiopentalin serebral koruyucu özelliklerini karşılaştırdıkları araştırmalarında 4 grup arasında başlangıç fizyolojik parametrelerde hiçbir farklılık saptayamadılar. Yukardaki sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarını doğrular niteliktedir.

Bu çalışmada, Ortalama Arter Basıncı, vucut ısısı, kalp hızı, PH ve PO_2 değerleri üç grubda da, başlangıç değerlerine göre Okluzyonda belirgin olarak düştüğü ve Reperfüzyonda ise tekrar yükseldiği saptandı. Yine Glukoz ve PCO_2 değerleri üç grubta da, başlangıç değerlerine göre Okluzyonda belirgin olarak arttığı ve Reperfüzyonda ise tekrar azaldığı saptandı.

Kuhmonen ve arkadaşları[131] ratlarda orta serebral arterin geçiçi ve sürekli okluzyonunda sonra deksmetodominin etkilerini incelemişler. Kontrol grubuna ise % 0.9 luk NaCl IV olarak uygulamışlar. Bu araştırıcılar Ortalama Arter Basıncın, PO_2 ve $PaCO_2$ nin hem geçici hemde sürekli okluzal gruplarda iskemiden sonra düştüğünü PH

ve vucut ısısının değişmediğini bildirmişlerdir. Bununla beraber glukozun ise arttığını saptamışlardır.

Engelhard ve arkadaşları [133] serabral iskemi esnasında iki grup ilaç ve kontrol gruplarında ortalama arterial basıncın ve glukozun başlangıca oranla iskemide azaldığı sonra reperfüzyonda tekrar yükseldiğini göstermişlerdir. Yine PCO_2 seviyesinin ise başlangıca göre artığı ve reperfüzyonda ise başlangıç seviyesine düştüğünü saptamışlardır. Engelhard ve arkadaşları [134] diğer bir çalışmada ratlarda serabral iskemi esnasında serebral nörotransmitter konsantrasyonlar üzerine α-2 agonist Deksmedetomidin etkisini araştırmışlardır. Onlar çalışmalarında ortalama arterial basıncın başlangıca oranla iskemide azaldığı sonra reperfüzyonda tekrar yükseldiğini göstermişlerdir.

Jolkkonen ve arkadaşları [15] çalışmalarında ortamda orta serebral arterin okluzyonu ve reperfüzyonondan sonra deksmedetomidinin, NBQX ve CGS-19755 in etkilerini infakt volümüne göre incelemişler. Kontrol grubuna ise % 0.9 luk NaCl IV olarak uygulamışlar. Ortalama Arter Basıncın, PO2, PaCO2, PH ve Glukozun başlangıç değerlerini 4 gruptada benzer olarak bulmuşlardır. PO2 ve PaCO2 nin gruplarda okluzyon ve reperfuzyonda düştüğünü, glikozun Deksmedetomidin grubunda arttığını saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları ile yukarıdaki çalışmaların sonuçları kısmen uyum içinde olduğu görülmüştür.

İdeal bir intravenöz anestezik ajanın hızlı, düzgün ve güvenilir bir uyku ve uyanma sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olması; hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihan sudaki solüsyonunun bulunması; inaktif metabolitlere yıkılması beklenir [56, 57, 67, 74]. Ancak henüz bu kriterlere sahip ideal bir intravenöz anestezik ajan yoktur.

Tiyopental, uzun süreden beri intravenöz anestezik ajan olarak popülaritesini korumaktadır [57].

Tiyopental myokard üzerine olan direkt depresif etkiden dolayı anestezi indüksiyonunda kan basıncında geçici düşme, kalp hızında artış meydana getirmekte[56, 70],indüksiyonu takiben yapılan laringoskopi ve trakeal entübasyona kardiovasküler cevabı önleyememekte, hipotansiyonu takiben taşikardi ve hipertansiyon meydana gelmektedir .[76,79]

Deksmedetomidin'in serebral fizyoloji üzerine etkisi üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir. Pentobarbital ve izofluran ile anestetize köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidinin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstrüksiyon oluşturduğu gösterilmiştir [215]. Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda (0.5, 1 ve 2 µg kg^{-1}) deksmedetomidinin izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir [216]. Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 µg kg^{-1} iv bolus uygulamayı takiben 0.2 µg kg^{-1} $saat^{-1}$ (düşük doz) ve 0.6 µg kg^{-1} $saat^{-1}$ (yüksek doz) 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 α2 reseptörler yoluyla oluşan vazokonstrüksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompansatuar SKA değişikliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir [217]. Gönüllülerde deksmedetomidin 1 µg kg-1 yükleme dozu verildikten sonra 0.6 µg kg -1saat-1 infüzyona geçilerek PaCO2 reaktivitesi ve otoregülasyon değerlendirilmiştir. OAB'de ve Vmca'da azalma saptanmıştır. Hafif derecede PaCO2 yükselmesine karşın otoregülasyonun korunduğu gözlenmiştir [218].

Serebral iskeminin sebebi, dolaşımdaki ve ekstrasellüler alandaki katekolamin konsantrasyonundaki artıştır. Sempatik tonusu azaltan buluşlar nörolojik sonucu iyilestirir.[129,130] Bu yüzden beyinde norepinefrin salınımını azaltan ajanlarla yapılan tedavi (örn: α2- agonistler) serebral iskeminin hasarlayıcı etkisine karsı koruyucu olabilir. Yapılan bir çok çalısmada deksmedetomidinin ratlarda geçici global veya fokal iskemide nöronal yaşamı iyilestirdiği gösterilmistir.[16,131,132] α 2- agonistlerin nöroprotektif etkisinin mekanizması tam olarak belli değildir. Engelhard ve ark. Deksmedetomidinin iskemi sırasında serebral extrasellüler katekolamin artışını baskılamadığını göstermiş ve deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin proapopitotik ve anti apopitotik proteinler arası dengenin modülasyonunun sonucu oldugunu öne sürmüslerdir. [133,134] Birçok çalısma α 2 - adrenoreseptör agonistlerin exitatör nörotransmitter salınımını (örn: glutamat) azalttığını göstermiştir.[135,136] Bilindiği gibi yüksek glutamat düzeyleri nöronal membranı depolarize eder ve kalsiyumun hücre içine

girmesine izin verir. Bu da hücresel hasara yol açan bir seri olayı tetikler. Bu yüzden glutamat salınımını azaltan ajanlar nöroprotektif olarak düsünülmektedir.

Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 µg kg^{-1}) kortekste infarkt volümünü %40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir [15]. İnkomplet serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasıyla plazma katekolamin düzeyinde düşme ile birlikte histopatolojik iyileşmenin doza bağımlı olarak kontrole göre daha iyi olduğu gözlenmiştir [16]. Yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 µg kg^{-1}) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde kortekste % 31, striatumda ise %20 oranında azalma bildirilmiştir [17]. Serebral iskemi sırasında sirkülasyondaki katekolaminler azalırken, beyindeki noradrenalin ve glutamat konsantrasyonlarının deksmedetomidinden etkilenmediği de bildirilmiştir [18]. Ayrıca, dekmedetomidinin neonatal periyodda nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği bildirilmiştir [19].

Benzer şekilde barbituratların geçici fokal serabral iskemi sonucu beyin injurisinin yayılımını azalttığına dair birçok çalışmada mevcuttur. Bazı araştırıcılar tiyopentalin koruyucu etki sergilediğini [14,207] belirtirken bazıları sergilemediğini bildirdiler [219,220].

Bu çalışma intravenöz anesteziklerden olan tiyopental ve deksmedetomidin'in ratlardaki fokal serebral iskemide serebral koruyucu etkilerinin olup olmadığını ve hangi ilacın daha çok koruyucu etkiye sahip olmadığının histopatolojik olarak incelemek amacı ile yapıldı.

Histopatolojik skorlamaya göre Kontrol grubunda tüm deneklerde iskemi mevcuttu. Grup Deksmedetomidin grubunda 4 denekte, Tiyopental grubunda ise 3 denekte serebral iskemi yoktu. Grade 1 serebral iskemi Kontrol grubunda 2 denekte, Deksmedetomidin grubunda 4 denekte varken, Tiyopental grubunda 5 denekte gözlendi. Grade 2 serebral iskemi Kontrol grubunda 3 denekte, Deksmedetomidin grubunda ve Tiyopental grubunda sadece bir denekte vardı. Yine Grade 3 serebral iskemi Kontrol grubunda 3 denekte, Deksmedetomidin grubunda ve Tiyopental grubunda sadece bir denekte saptandı.

Histopatolojik skorlar açısından Deksmedetomidin grubunda ve Tiyopental grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak Kontrol grubu ile bu

iki grup (Deksmedetomidin grubunda ve Tiyopental grubu) arasında fark vardı.

Ma ve arkadaşları [19] deney hayvanlarında hücre kültürü alarak mix nöral glikal kültürler de nöral yaralanmayı laktat dehidrogenaz (LDH) miktarı ile hesapladılar. Daha sonra hipoksik iskemik in vivo modeli ise cerrahi olarak anestezi altında sağ karotid arter ligasyonu ile yaparak tüm hayvanlara deksmedetomidin uyguladılar.Yazarlar çalışmanın sonunda deksmedetomidinin hem in vitro hemde in vivo hipoksik iskemik modelde nöroprotektif koruyucu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışma grubu deksmedetomidinin in vivo larak beyin madde kaybına karşı doza bağımlı koruyuculuğunu da ifade etmişlerdir.

Hoffman ve arkadaşları [16] deksmedetomidini ratlarda inkomplet iskemiye karşı koruyucu olduğunu rapor etmiştir. Bu araştırıcılar inkomplet iskemiyi hemorajik hipotansiyonla kombine unilatarel karotik arter ligasyonu vasıtası ile oluşturdular. 4 iskemik grubu test ettiler. 15 rata intraperitonal tuz verildi (kontrol), 10 u iskemiden 30 dakika önce 10 µg/kg deksmedetomidin, 10 tanesi 100 µg/kg deksmedetomidin ve 10 tanesine de 100 µg/kg deksmedetomidine ilaveten 1 mg/kg atipamezole (alfa-2 adrenerjik antogonist). Nörolojik sonuçlar 3 gün sonra grade ile yapıldı. Kontrollere oranla diğer gruplar plazma katekolaminlerde azalma ve histolojik kesitlerde nöron koruyucu skorlar elde ettiler.

Maier ve arkadaşlarıda [132] tavşanlarda yaptıkları çalışmada fokal iskemiye karşı deksmedetomidinin koruyucu olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar 14 tavşanın sol internal karotisini, anterior serabral ve orta serabral arterlerini 2 saat okluze ettiler. Okluzyondan 10 dakika sonra 7 sine normal salin, 7 sine de deksmedetomidin verildi. Korteks iskemik nöral alanda yalnız halothanda % 38.2 iken halothan + deksmedetomidin de % 20 idi.

Kuhmonen ve arkadaşları [131] yaptıkları evvelki bir çalışmada gerbil iskemi modelinde deksmedetomidin nöral ölümü azda olsa geciktidiğini saptamışlardır. Bu araştırıcılar daha sonra yaptıkları çalışmalarında 275-325 gr lık erişkin erkek Wistar ratlarda orta serebral arterin geçiçi ve sürekli okluzyonunda sonra deksmedetominin etkilerini incelemişler. Kontrol grubuna ise % 0.9 luk NaCl IV olarak uygulamışlar. Bu araştırıcılar kontrol grubunda orta serebral arterin geçiçi ve sürekli okluzyonunda kortex ve striatumda iskemik beyin hasarının yoğun bir biçiminin olduğunu, infarkt volümünün sürekli orta serebral arterinde belirgin büyük oranda olduğunu

saptamışlardır.İnfakt volumünün tüm hemisferde 292-349 mm^3, korteksde 175-199 mm^3, striatumda 49-52 mm^3 olarak bulmuşlardır. Oysa ki 15 µg/kg deksmedetomidin alan ratların hemisferinde % -29.4, korteksinde %-30.9 ve striatumda ise % -20.3 lük daha az bir infakt volumü saptamışlardır.

Jolkkonen ve arkadaşları [15] çalışmalarında 275-325 gr lık erişkin erkek Wistar ratlarda 20± 1 ^0C deki kafeslerde yiyecek ve suyun kısıtlamasına gidilmeden aydınlık bir ortamda orta serebral arterin okluzyonu ve reperfüzyonundan sonra Deksmedetominin etkilerini infarkt volümüne göre incelemişler. Kontrol grubuna ise % 0.9 luk NaCl IV olarak uygulamışlar. Bu araştırıcılar kontrol grubunda orta serebral arterin okluzyonunda kortex ve striatumda iskemik beyin hasarının yoğun bir biçiminin olduğunu, infarkt volümünün sürekli orta serebral arterinde belirgin büyük oranda olduğunu saptamışlardır.İnfarkt volumünün tüm hemisferde ortalama 170 mm^3, korteksde 90 mm^3, striatumda 42 mm^3 olarak bulmuşlardır. 9 µg/kg Deksmedetomidin alan ratların hemisferinde % -33.1(ortalama 115 mm^3), korteksinde %-39.6 (ortalama 55 mm^3) ve striatumda ise % -9.3 (ortalama 37 mm^3) lük daha az bir infarkt volumü saptamışlardır. Bu araştırıcılar 2,3-dihidro-6-nitro-7sülfamolbenzol f quinoksaln (NBQX) de ise tüm hemisferde %63, kortexde %73 ve striatumda ise %43 gibi bir miktarla infarkt volümünde daha çok fazla azalma saptamışlardır. Bu araştıcılar çalışmalarında bu ilaçların yan etkilerininde farklı olduğunu vurgulayarak kullanımda güvenirlikten de bahsetmişlerdir. NBQX in kendi çalışmalarında görülmemesine rağmen böbrek toksisitesi oluşturabildiği üzerinde durmuşlar ve deksmedetomidinin emniyetle kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Laudenbach ve arkadaşları [18] deksmedetomidinin neonatal periyodda nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediğini bildirmiştir.

Bu araştırılar 5 günlük farelere rastgele 4-400 µg/kg clonidin, ve 1-30 µg/kg deksmedetomidine verilerek, 5 gün sonra histopatolojik incelemelerini yaptılar. Onlar serabral N-metil-d-aspartat reseptörler ekspojürü ile zarar görmüş nöron sayılarının hem deksmedetomidine (10 mcg da % -28) hemde clonidinde (100 mcg da % -37) kontrollere oranla çok az olduklarını saptadılar. Aksine **Karlsson** ve arkadaşları [221] ratlarda şiddetli ön beyin (forebrain) iskemisinin 10. dakikasından sonra nöral zarar üzerine noradrenalinin santral salınımını azaltan deksmedetomidin etkisini çalıştılar.

50 mmHg ortalama arter basıncı ile kanama ile birlikte bilateral arter oklüzyonu oluşturdular. Post iskemik nöral zarar en çok hippokampal bölgede olmak üzere deksmedetomidin de % 36 kontrolde % 42 idi. Sonuçta bu yazarlar deksmedetomidin ratlarda şiddetli ön beyin iskemisine karşı herhangi bir koruyucu etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Engelhard ve arkadaşları [134] 30 erkek ratı intube edip N_2O/ O_2 ve isofloranla ventile ettiler. Kateterleri sağ femoral arter ve ven ve sağ juguler ven içine yerleştirdiler. Serabral kan akımını Laser Dopler flowmetri ile ölçtüler. Bilateral mikrodiyaliz probu korteks ve dorsal hippokampusa yerleştirdiler. Prepasyonun sonunda isofuluranın uygulaması fentanyl (bolus: 10µg/kg; infusion 25µg.kg $^{-1}$ x h^{-1}) yaptılar. Hayvanları 3 gruba rasgele ayırdılar. 1. grubu (n: 10) kontrol grubu oluşturdu, 2.grubu (n: 10) iskemiye başlamadan 30 dk önce intraperitonel 100 µg/ kg deksmedetomidin uygulanan hayvanlar oluşturdu. 3. Grubu (n:10) ise iskemisiz sham grubu opere hayvanlar oluşturdu. 30 dakikalık iskemi unilateral karotik arter oklüzyonuna ilaveten hemorajik hipotansiyon oluşturularak elde edildi. Perikraniyal ısı, arterial kan gazları ve PH sabit tutuldu. Serabral ketakolamin, glutamat ve plazma katakolamin konsantrasyonları yüksek performasyonlu likit kromatografi ile ölçüldü. Serebral iskemi esnasında sirküle katekolamin konsantrasyonundaki artış deksmedetomidin ile süprese edildi. Aksine deksmedetomidinin beyin norepinefrin ve glutamat konsantrasyonunu süprese etmediği gözlendi. Bu veriler deksmedetomidin nörokoruyucu etkilerinin beyinde presinaptik norepinefrin ve glutamat salınımının inhibisyonu ile ilgili olmadığını teklif eder.

Engelhard **v**e arkadaşları [133] başka bir çalışmalarında 300-420 gram 32 erkek Sprague-Dawley ratı yine intube edip N_2O/ O_2 ve isofloranla ventile ettiler. Kateterleri sağ femoral arter ve ven ve sağ juguler ven içine yerleştirdiler. Laser Dopler flowmetri heriki hemisfere yerleştirdiler. İsofuluranın uygulaması kesildikten sonra, rastgele grublar oluşturdular. Tedavi gurubundan birine deksmedetomidin (n:8) (100 µg/ kg) iskemiye başlamadan 30 dk önce intraperitonel verildi, bu arada fentanyl (bolus: 10µg/kg; infusion 25µg .kg $^{-1}$ x h^{-1}) anestezisi devam etti. Hayvanların 2 grubunu ketamin grubu oluşturdu (n: 8) (S+ ketaminin 1 µg .kg $^{-1}$ ve oksijen/hava FIO2, anestezi yine benzer şekilde devam etti. 3 grubu (kontrol grubu)(n: 8) ise iskemisiz sham grubu opere hayvanlar oluşturdu. Arterial kan gazları ve plazma glukoz konsantrasyonları başlangıçta, iskemi sonunda, reperfüzyon ve iyileşme (reperfuzyon dan 90 dakika

sonra) analiz edildi. Beyinler reperfüzyondan 4 saat sonra alındı, -70^{0}C de depolandı. İskemiden önce , esnasında ve sonrasında ortalama arter basıncı, PaO2, PaCO2 ve plazma glukoz konsantrasyonlarında tüm gruplardada tüm zamanlarda değişmedi. Serebral iskemi ve reperfüzyondan sonra Bax ın relatif protein konsantrasyonu deksmedetomidin ve ketamin grubda % 110 (%68- % 210), kontrol grubunda % 140 (%110- % 180), olarak arttı. Kırmızı kan hücre akım hızı iskemik hemisferde % 30 ve kontralataral hemisferde % 40-60 azaldı. Bu hız kontrollerde tüm zamanlar sabitti. Bu çalışma inkomplet serabral iskemi/ reperfüzyon ve reperfüzyonun başlamasından 4 saat kadar erken apoptosisi regüle eden proteinlerdeki değişikleri oluşturğunu gösterdi. Kontrol hayvanlarında bu iskemik yara için koruyucu değilken, deksmedetomidin ve ketamin grubda ise nöron koruyucuydu. Bu veri teklif ettiki deksmedetomidin ve ketaminin nöron koruyucu etkileri hem antinekrotik hemde antiapoptotik mekanizma ile ilgili olabilir.

Rajakumaraswamy ve arkadaşları [222] invivo ve invitro nöral injuri modelinde xenon ve deksmedetomidinin ürettiği nörokoruyucu irteraksiyonları incelediler. In vitro olarak neonatal farelerden derive olan nöral ve glial hücrelerin primer kültürünü oluşturdular. In vivo olarak da, ratları hipoksinin 90 dakikasında sağ common karotik arter ligasyonuna maruz bıraktılar. İnfarkt alanlarını postinjürinin 4. gününde değerlendirdiler.Uzun dönem nörolojik fonksiyonları 30 günlük post injüri gününde değerlendirdiler. Hem xenon hemde deksmedetomidinin LDH salınımını azalttığını, belirgin bir şekilde infarkt volümünde azalma ile beraber nörokoruyucu etkilerinin olduğunu belirttiler.

Matsumoto ve arkadaşları [223] 9 Yeni Zelanda beyaz tavşanını halothan ve oksijen ile anestezi ettikten sonra, mikrodiyaliz kateterleri bu hayvanların striatumuna yerleştirdiler. Bu hayvanların 4 üne salin infuzyonuna 5 inede deksmedetomidine verdiler. Beyin iskemisi bir boyun turnikesi ve hipotansiyon oluşturarak elde ettiler. Norepinefrin ve MHPg seviyelerinin analizi iskemik peryod esnasında ve takiben deksmedetomidinin düşük seviyede olduğunu gösterdi. Gruplar arasında ekstrasellüler dopamin konsantrasyonları farklı değildi. Bu sonuç gösterdi ki, deksmedetomidinin strial norepinefrin konsantrasyonlarında iskemi oluşturan artısı seçiçi olarak azaltır.

Dahmani ve arkadaşları **[224]** erkek Spraque-Dawley ratta yaptığı çalışmada fizyolojik ve iskemik durumlarda hipokampal fokal adesyon kinaz fosforilasyon üzerine

deksmedetomidin in etkisini incelediler.Bu araştırıcılar deksmedetomidinin hipokampal kesitlerde iskemik yaralanmaya karşı elzem şekilde etkin olduğunu saptadılar.

Wittner ve arkadaşları [225] 63-92 gram mongolian gerbilleri rastgele 5 gruba ayırdılar: iskemisiz salinle tedavi(n:4), iskemisiz deksmedetomidine grup(3 µg /kg , ip)(sham:4), salin tedavi ile 5 dakikalık iskemili (n:10), deksmedetomidin 5 dakikalık iskemili (operasyondan 30 dakika önce, 3 µg /kg (n:10), Anestezi % 25 O_2 / % 75 N_2O karışımında % 5 halothan ile başladı ve % 1.5 halothan ile devam etti. Önbeyin iskemi 5 dakikalık bilataral karotik arter oklüzyonu ile oluşturuldu. İskemiden 3 saat sonra hayvanlar CO_2 ile anestetize edildi. Beyinler dondurudu ve kurutuldu. Bu çalışmanın sonuçları gösterdi ki, deksmedetomidin m-RNA nın hsp 70 ve c-fos ekspresiyonunu inhibe ederek nöronkoruyuculuğunu gösterdi. Erken gen ekspresionundaki bu değişikler alfa-2 adrenoreseptör agonisti nin nöron koruyucu etkilerini yönlendiren mekanizmaları yansıtmaktadır.

Huang ve arkadaşları [137] deksmedetomidini, astrositler de oksidatif metebolizma tarafından düzenlenen glutamini artırdığını gösterdiler. Buda iskemi esnasında deksmedetomidinin nöron koruyucu etkiye sahip olduğunu açıklamaktaydı.

Zornow ve arkadaşları [226] % 0.64 lük isoflurane ile anestezi yaptıkları köpeklerde metabolik hız ve serabral kan akımı üzerine 10 µg /kg deksmedetomidinin ve alfa-2 adrenerjik agonistin etkisini inceledikleri çalışmalarında, 10 µg /kg deksmedetomidinin serebral kan akımı ve kardiak output da bir derin azalma saptadılar. Bununla beraber oksijenin serebral metabolik hızında farklılık bulamadılar. Sonuçta global serabral iskemi delilinin olmadığını bildirdiler.

Çoşar ve arkadaşları [227] çalışmaları için seçtikleri 18 adet Yeni Zelanda tavşanının 6 sını kontrol olarak kullanırken, 12 sinde eksperimental olarak subaraknoid hemoraji oluşturdular. Bunların 6 sına 5 mL .kg $^{-1}$ x h^{-1} % 0.9 luk sodium klorit , 6 sına 2 saat lik, subaraknoid hemoraji den 48 saat sonra 5µg .kg $^{-1}$ x h^{-1} deksmedetomidin infüze edildi. Bu tavşanların beyinleri anında çıkarıldı, hippokampal dokuları histopatolojik çalışma için sağ hemisferden bloklandı. Hippokampal doku kesiti histopatolojik incelendiğinde nöral injüri bulgularında bir azalma gözlendi. Şöyleki kontrollerde nöron sayısı 118 nöron / mm^2 iken, subaraknoid hemoraji deksmedetomidinli grubda bu sayı 102 nöron / mm^2 idi. Sadece subaraknoid hemoraji grubta ise bu oran 79 nöron / mm^2 olarak saplandı. Yazarlar deksmedetomidin in

subaraknoid hemorajili tavşanların hippokampal dokularında nöron koruyucu etkiye sahip oldukları sonucuna vardılar.

Cole ve arkadaşları [14] ratlarda erken fokal serabral iskemik injuri de Tiyopental, Methoheksital ve pentobarbitalı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında 80 adet 375-425 gr, 16-20 haftalık erkek rat kullandılar. Bu çalışmada EEG bitemporal konfigürasyona yerleştirilen platinum iğneler ile devamlı kaydedildi. Ratlara iki kısım ilaç rejimi uygulandı. 1. Kısım çalışmada (EEG burst-suppression) 40 rat üzerinde yapıldı. Her grup 10 ratdan ibaretti. Kontrolere % 0.9 luk NaCl IV olarak uygulandı. Bu kısım çalışma sonucunda serabral injuri volümü kontrol grubunda (133 ± 17 mm^3), methoheksital grupta (126 ± 19 mm^3) ve pentobarbital grubunda (130 ± 17 mm^3) benzer bulundu. Fakat tiyopental grubunda ise daha az 88 ± 14 mm^3 serabral injuri volümü saptandı. Yani tiyopentalin serabral injüri volümünü azaltan diğer değişle iskemide en çok koruyucu etkiye sahip olduğu gözlendi. Buna karşın, barbüturatların % 40 dozuyle yapılan 2. Kısım çalışmada ise benzer oluşturulan gruplarda sadece methoheksital grup infarkt volümünü diğerlerine göre daha belirgin azalttı. 2. kısım çalışma sonucunda serabral injuri volümü kontrol grubunda (124 ± 22 mm^3), tiyopental grupta (118 ± 15 mm^3) ve pentobarbital grubunda (121 ± 20 mm^3) benzer bulundu. Fakat methoheksital grubunda ise daha az 70 ± 20 mm^3 serabral injuri volümü saptandı.

Drummond ve arkadaşları [207] Etomidate, Isoflurane ve Tiyopentalin serebral koruyucu özellklerini karşılaştırdılar. 350-400 gram, 16-20 haftalık, erkek spontan hipertensif ratları vaskuler katater yerleştirdikden sonra 4 gruba ayırdılar. 8 rata tiyopental IV (25 mg. ml^{-1}), 8 adedine etomidate (125 mg. ml^{-1}), 8 rata isofluran uyguladılar. Kontrol grubu da % 0.92 lik end-tidal den oluşuyordu. Serabral injuri volumü halothan (kontrol) grubunda (99 ± 13 mm^3), Tiyopental grupta (56 ± 10 mm^3), isofluran grubunda (139 ± 14 mm^3) ve etomidate grubunda ise (145 ± 11 mm^3) olarak bulundu. Injurili beyin volümü tiyopental grupta tüm gruplara oranla belirgin olarak en küçüktü. Yani tiyopentalin serabral injüri volümünü azaltan diğer değişle beyin iskemisinde en çok koruyucu etkisiye sahip olduğu gözlendi.

Elsaesser ve arkadaşları [228] 30 Spraque-Dawley ratta orta serebral arterin oklüzyonu oluşturarak kontrollere halothan uyguladılar. Diğer iki grubada düşük ve yüksek doz tiyopental IV olarak uyguladılar. İnfarkt volümünü reperfüzyonun 3 saatinden sonra değerlendirdiler. Kontrollerle mukayese ettiklerinde . düşük doz

tiyopentalin infakt volümünü % 28 ve yüksek doz tiyopentalin ise % 29 oranında belirgin olarak azalttığını saptadılar. Yazarlar tiyopentalin serebral koruma sağladığını ve bunu sağlamada aşırı yüksek dozlara gerek kalmadığını belirtmişlerdir.

Xue ve arkadaşları [229] 90-120 gram ağırlığında Erkek Spraque-Dawley ratlarda serebral kortikal kesitlerde oksijen-glikoz deprivasyon (OGD) modeli ile beyinde iskemi oluşturdular. Bu beyin iskemisi üzerine ketamin, midazolam, tiyopental ve propofolun etkisini karşılaştırdılar. Kesitleri ELİSA yöntemi ile değerlendirdiler. Bu araştırıcılar 4 farklı IV anesteziğin farklı etkilerinini olduğunu, düşük ve yüksek dozda ketaminin, OGD injurisini inhibe ettiğini, yüksek dozlarda midazolam (10 mikromol/ L) ve tiyopentalin (400 mikromol/ L) bu azalmayı kısmen dahada düşürdüğünü, yine yüksek doz propofolun(100 mikromol/ L) da azalmayı artırdığını saptadılar. Sonuçda ratların kortikal kesitlerinde OGD injuriye karşı ketamin, yüksek doz midazolam ve Tiyopentalin nöroprotektif etkiye sahip olduğunu bildirdiler.

Lianhua ve arkadaşları [219] Erkek Spraque-Dawley ratlara intraluminer yapı ve 24 saat reperfuzyonla 3 saat orta serabral arter oklüzyonuna maruz bıraktılar. Daha sonra bu ratlara midazolam, tiyopental ve propofol vererek beyinlerinde infakt volümünü karşılaştırdılar. Nörolojik sonuçları 0-5 grading sistemle değerlendirdiler. Midazolam ve propofolun uygulandığı ratlarda iskemik skorun daha düşük olduğunu sapladılar. Böylece Midazolam ve propofolun reperfüzyon injürisine karşı koruyucu olduğunu, fakat tiyopentalin koruyucu etki sergilemediğini bildirdiler.

Sano ve arkadaşları [13] ratlarda iskemik nöral injüri üzerine Etomidate, Tiyopental ve isoflurane nin etkisini araştırdılar.Kontrol grubu ratlara % 1.2 isoflurane verdiler. Etomidate ve tiopental gurubundaki hayvanlara elektrosephalografik burst supressyon (EEG) elde edilene kadar etomidate veya tiyopental infuzyonu verildi. Önbeyin iskemisi 10 dakikalık simultane hipotansiyonla bilateral karotik arter oklüzyonuyla oluşturuldu. İskemiden 3 gün sonra iki çift kör gözlemci hemotoksilen ve eozin ile boyanan koronal beyin kesitlerinde nöral injüriyi değerlendirdiler.Hipokampusun Ventral CA1 ndeki injuri kontrol gurubuna göre etomidate grupta daha azdı. Benzer şekilde, endorhinal korteksdeki injüri kontrol grubuna oranla tiyopental grupta daha azdı. Yazarlar bu verilere göre etomidate veya tiyopentalin bazı yapılarda iskemik injüriyi azaltmasına rağmen, koruyucu etkilerinin miktarının nisbeten küçük olduğu yorumunu yaptılar.

Krier ve arkadaşları [230] 1 yaşındaki Wistar ratlarda karbonhidrat ve enerji metabolizması üzerine tiyopentalin etkisini araştırmak için, deneysel olarak tam reversibl iskemi modeli oluşturdular. Bu çalışmada yüksek doz tiyopentalin hiçbir faydalı etkisinin olmadığı karbonhidrat ve enerji metabolizmasındaki değişiklikler vasıtasıyle gösterildi. Yazarlar tedavi edilen grup ile kendiliğinden iyileşen grup arasında herhangi bir fark bulamadılar. Sonuçta da, kardiak arrest ve başarılı resusitasyondan sonra yüksek doz tiyopentalin veya barbitürat tedavisinin hiçbir endikasyonu olmadığını belirttiler.

Milde ve arkadaşları [231] 5 dk lık orta serabral arter okluzyonu ile oluşturulan geçici fokal iskemiye maruz kalan maymunlarda serabral infarkt büyüklüğü ve nörolojik sonuçları üzerine onların etkilerini isoflurane ve tiyopentali araştırdılar. Burst supresyon orta serebral arter oklüzyonuyla 15 dakika da oluşturuldu. % 2.18 isoflurane ve 135 mg/kg tiyopental verildi. Ortalama arterial basınç phenylephrine ile desteklendi ve iskemik peryod boyunca 90 mmHg sağlandı. İskemik peryodun sonunda isoflurane ve tiyopental kesildi. Yoğun bakım koşulu sağlandı. Nörolojik fonksiyonlar 8 günde skorlandı ve infarkt büyüklüğü incelendi. Çalışma sonunda isoflurane ve tiyopental alan hayvanlar arasında nörolojik defisit skorları arasında istatistiksel fark bulunmadı (1/ 8 ve 3/9 sırasıyla). Beyin injürisi ile ölüm 3 ve 5 idi. Aynı zamanda iki grup arasında infarkt büyüklüğü bakımından da fark yoktu.

Steen ve arkadaşları [220] aortaya geçiçi ligasyonla tam global iskemi oluşturdukları 39 köpeğin, 19 unuda pentobarbital 30-45 mg/kg vererek tedavi ettiler, diğerlerini ise tedavi etmediler. Yazarlar çalışma sonucunda barbituratların tam global iskemi vakalarında hiç bir koruyuculuk sağlamadıklarını bildirdiler.

Kobayashi ve arkadaşları [232] ortalama ağırlıkları 76.0 ± 7.9 gram olan 87 erkek mongolian gerbilde beyin iskemisi üzerine tiyopental sodyum, propofol ve halothanın nörokoruyucu etkilerinin ne olduğuna dair miktarlarını değerlendirerek çalıştılar. Tiyopental (n:24) (%0.9 luk tuzda 10mg/mL), propofol (n:24) (intralipitde 10mg/mL) ve kontrol (halothan infüzyonu) (n:24) olarak üç grup oluşturdular. Beyin iskemisini bilateral common karotis arter oklüzyonu ile oluşturdular. İskemi ve reperfüzyonu rejyonel serebral kan akımında hızlı bir artış ve sonra ani bir azalış ile doğruladılar. Sonuçta, P_{50} nin standardizasyonu vasıtasıyle halothan, thiopental sodyumun ve propofolun nörokoruyucu etkileri olduğunu saptadılar. Bu araştırıcılar, tiyopental

sodyumun propofolden daha çok nörokoruyucu etkiye sahip olduğunu da belirttiler. Yine beyin iskemisi esnasında tiyopental sodyumun propofolden daha çok ekstraselüler glutamate konsantrasyonunu azalttığınıda bildirdiler.

Basagan-Mogol ve arkadaşları [233] 250-300 gram ağırlığında dişi ve erkek Wistar Albino ratların beyinleri çıkardıktan sonra % 95 O_2 ve % 5 CO_2 le soğuttular. Corpus striumlarını diseke edildikten sonra, 0.3 mm kalınlığında kesitler aldılar. Bu kesitlerde aminoasit ve reoksijenasyon oluşturan LDH nin üzerine tiyopental ve ketaminin etkisini incelediler. Bu yazarlar hem ketaminin hemde Tiyopentalin reoksijenasyon oluşturan LDH' ye karşı strial kesitleri koruduğunu saptadılar.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada biz intravenöz anesteziklerden tiyopental ve deksmedetomidin'in ratlardaki fokal serebral iskemide serebral koruyucu etkilerinin olup olmadığını histopatolojik olarak değerlendirdik. Tiyopental ve deksmedetomidin kontrollere oranla daha çok nöron koruyucu olduğunu saptadık. Ratlarda deneysel fokal serebral iskemi modelinde, deksmedetomidin ve tiyopental'in histopatolojik olarak serebral koruyucu etkileri olduğunu gösterdik. Ancak bu etkilerin klinik kesinliği henüz net değildir. Deksmedetomidinin ve tiyopentalin uygun seçilmiş hasta popülasyonunda ve spesifik prosedürlerde kullanımı ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Graham Di: Focal cerebral infarction. J Cereb Blood Flow Metab, 8:769-773, 1988

2. Mc Ilraith DM, Cöte R: Epidemiology and etiology of stroke. Curr Opin Neurol Neurosurg, 4:31-37, 1991.

3. Seçkin B. Sıçanlarda Orta Serabral Arter okluzyonu ile oluşturulan Fokal serabral infakt modelinde ortaya çıkan nöron hasarının kantitatif histolojik yöntemle incelenmesi ve buna Ginkgo Biloba ekstresinin etkileri. Uludağ Üniversitesi tıp fakültesi Nöroloji ABD. Uzmanlık Tezi. Bursa. 1994.

4. Ginsberg MD, Busto R: Rodent models of cerebral ischemia. Stroke, 20:1627-1642, 1989.

5. Garcia JH: Experimental ischemic stroke: Areview. Stroke, 15:5-14, 1984.

6. Grotta JC: Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. N Engl J Med, 317:1505-1516, 1987.

7. Barsan WG, Brott TG, Olinger CP, Marler JR (Editorials): Early treatment for acute ischemic stroke. Ann Int Med, 111:449-451, 1989.

8. Albers GW, Goldgerg MP, Choi DW: NMDA antagonists: Ready for clinical trial in brain ischemia? Ann Neurol, 25:398-403, 1989.

9. Wong MCW, Haley Jr EC: Calcium antagonists: Stroke therapy coming of age. Stroke, 21:494-501, 1990.10.

10. William F .Brain Metabolism .In:Cottrell JE;Smith DS (eds.).Anesthesia and Neurosurgery .third edition ,St LOUİS:Mosby-year book 1994;1-16

11. Drummond JC,Shipiro HM.Cerebral physiology .İn:Miller RD (ed),Anesthesia .Fourth edition ,Churchill:Livingstone 1994 :689-729 12.

12. Hoffman WE,Charbel FT ,Edelman G,Ausman JI.Thiopenthal and desflurane treatment for brain protection .Neurosurgery 1998 ;43 1050-3

13. Sano T,Patel PM ,Drummond JC,Cole DJ .A comparison of the cerebral protective effects of etomidate,thiopental and isoflurane in a model of forebrain ischemia in the rat .Anesth Analg 1993 ;76:990-7

14. Cole DJ, Cross LM, Drummond JC, et al. Thiopentone and methohexital, but not pentobarbiton, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. Can J Anaesth, 48:807-814, 2001.

15. Jolkkonen J,Puurunen K,Koistinaho J,Kauppinen R,Haapalinna A,Nieminen L ,Sivenius J:Neuroprotection by the alpha -2 adrenoreceptor agonist ,dexmedetomidine,in rat focal cerebral ischemia.Eur J Pharmacol J372:31-36 ,1999

16. 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

17. Kuhnomen J,Haapalinna A,Sivenius J:Effects of Dexmedetomidine on CO2 reactivity and cerebral autoregulation in healty volunteers.ASA meeting Abstract number A-341,2001

18. Laudenbach V,Mantz J,Evrard P,Grassens P:Dexmedetomidine protect against neonatal exitotoxic brain injury.ASA meeting Abstract number A732 ,2000

19. Ma D,Hossain M,Franks NP,MazeM:Role of the alpha -2a adrenorecptor subtype in the neuroprotective effect of dexmedetomidine.ASA Meeting Abstract number A-832,2003

20. Amacher AL, Oyesiku NM: Cerebral metabolism and blood flow. in: Patient Çare in Neurosurgery, 3rf ed. Boston: Little Brown and Co; 1990, pp 3-23.

21. Hacke W, Hennerici M, Gelmerz HJ, Kramer G: Pathophysiology of Cerebral ischemia. in: Cerebral ischemia, (eds): W Hacke, M Hennerici, HJ Gelmerz, G Kramer, Springer-Werlag, Berlin, 1991, pp: 17-30.

22. İzdeş. M. Deneysel intermittant serabral iskemi ve referfüzyon ile vitamiininin enfakt hacmi üzerine olan etkileri. Gazi Üniv.Uzmanlık tezi. 1999. Ankara

23. Renhcona S, Rosen E, Siesjö BK: Brain lactic acid, acidosis and isehemie celi damage. Biochemistry and Neurophysiology. J Cereb Blood Flow Metab 1: 297-331,1981.

24. del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA: Trombolitic therapy in stroke: Possibilities and hazards. Stroke 17: 595-607,1986

25. Drummond JC, Shipiro HM. Cerebral physiology. In: Miller RD (ed),

Anesthesia. Fourth edition, Churchill: Livingstone 1994: 689-729

26. Erdem AF. Sevofloran ve desfluran ratlarda inkomplet serabral iskemide serabral koruyucu etkilerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması. Ataürk üniv. Tez. 2003. Erzurum

27. Lenz C, Rebel A, Van Ackern K, Kuschinsky W Waschke KF. Local cerebral blood flow local cerebral glucoze utilization and flow metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 1998; 89: 1480-8

28. Michael WT, Drummond JC. A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the rat. Anesthesiology 1984; 60: 276-82.

29. Michael TA, Pomfrett JDC, Haier RJ, et al. Functional brain imaging during anesthesia in humans effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. Anesthesiology 1999; 90: 701-9

30. Todd MM, Drummond JC, Shapiro HM. Comparative cerebrovascular and metabolic effects of halothane, enflurane and isoflurane. Anesthesiology 1982; 57: 332

31. Tharion J, Johnson C, Celermaier JM, Hawker RM, Cartmill TB, Overton JH.

Profound hypothermia with circulatory arrest.J Thorac Cardiovasc Surg1982; 84:66

32. Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. Anesthesiology 1983; 59:23-8

33. Michenfelder JD, Milde J. The relationship among canine brain temperature, metabolism and function during hypothermia. Anesthesiolosy 1991; 75:130-4

34. Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, Henze T, Menck S, Sonntag H. Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not effect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurologic outcome. Br J Anaesth 1992; 69: 51-6

35. Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD. Hypothermia and

barbiturates: individual and combined effects of canine cerebral oxygen consumption. Anesthesiology 1983; 58: 527-32

36. Morgan GE, Mikhael MS, Murray MJ, (eds). Clinical Anesthesiology, third edition. Lange Medical Books: The McGraw Hill Companies. 2002; 552-566

37. Ergin A. Nöroanestezi ders notları.2004.

38. Winn HR, Dacey JRG, Mayberg MR. Cerebral circulation. In: Pattan P (ed), Textbook of physiology, 21st.edition. Saunders Company 1989; 952-960

39. Koç K. Tavşan modellerinde nipodipin, mannitol ve kombinasyonunun serabral iskemi üzerine etkileri. Erciyes Üniversitesi. Uzmanlık Tez. Kayseri. 1992

40. Bruder N, Cohen B, Pellissier 0, Francois G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anaesthetised patient. Anesth Analg 1998; 86: 320-4

41. Özkan Ü. Deneysel Serabral İskemilerde Hipergliseminin Etkisi. Atatürk Ünv. Tıp Fakültesi .Nöroloji ABD. Erzurum. 1992

42. Tahmazoğlu İ. Deneysel Serabral İskemide Lidokminin Etkisi. Atatürk Ünv. Tıp Fakültesi .Nöroloji ABD. Erzurum. 1992

43. Tüzün Y. Deneysel Serabral İskemide Hafif Dereceli Hipoterminin Etkisi (Guinea Pig Modeli). Atatürk Ünv. Tıp Fakültesi .Nöroşirurji ABD. Erzurum. 1992

44. Evyapam Ü. Deneysel Fokal Serabral İskemi. EgeÜnv. Tıp Fakültesi .Nöroşirurji ABD. İzmir. 1994

45. Drummond JC, Todd MM, Toutant SM, Shapiro HM. Brain surface protrussion during enflurane, halothane and isoflurane anaesthesia in cats. Anesthesiology 1983; 59: 288-93

46. Eintrei C, Leszniewski W, Carlsson C. Local application of 133 xenon for measurement of regional cerebral blood flow (rCBF» during halothane, enflurane and isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology1985; 63; 391-4

47. Todd MM, Wu B, Warner OS, Maktabi M. The dose related effects of nitric oxide syntheses inhibition on: cerebral blood flow during isoflurane and pentobarbital anesthesia .. Anesthesiology 1994; 80: 1128-34

48. Sungsam C, Toru F, Yasne U, et al. Effects of sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. Anesthesiology 1996; 85: 755-

60

49. Strebel S, Lam AM, Matte B, et al. Dynamic and static cerebral auto-regulation during isoflurane, desflurane and propofol anesthesia. Anesthesiology 1995; 83: 6676

50. Mielck F, Stephan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H. Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. Br J Anaesth. 1998; 81: 155-60

51. Yaster M, Koehler R, Traystman R. Interaction of fentanyl and nitrous oxide on peripheral and cerebral hemodynamics in new born lambs. Anesthesiology 1994; 80: 364-71

52. Steen P. Cerebral effects of nitrous oxide when added to low and high concentrations of isoflurane in the dog. Anesth Analg 1991; 72; 75-8

53. Leon JE, Bissonnette B. Transcranial doppler sonography: nitrous oxide and cerebral blood flow velocity in children. Can J Anesth 1991; 38: 974-8

54. Takefumi S, Tervo K, Seiichiro I, Hiroshi T. Cerebral effects of nitrous oxide in the dog. Anesthesiology 1978; 48: 195-200

55. Lam A, Mayberg TS, Eng C, Cooper J, Backenberg K, Mathisen L. Nitrous oxide isoflurane anesthesia causes more cerebral vasodilatation than equipotent dose of isoflurane in humans. Anesth Analg1994; 78: 462-8

56. Dundee JVV: intravenous anaesthesia and the need for nevv agents. *Post-grad Med* /61:3-6,1985.

57. Esener Z: *Klinik anestezi.* Logos Yayıncılık, istanbul: 1991, pp 67-86,177-192.

58. Tür A. Tiyopental Sodyum (Pentothal).IV. Çukurova anestezi Günleri. 2007.

59. Madenoğlu H. Anestezi İndüksiyonunda Tiopental ,Etomidat ve Propofolun karşılıklı Değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi. Tıp fakültesi. Anestezi ve reaniminasyon ABD. Uznmanlık Tezi. Kayseri. 1992.

60. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. Neurosurgery 1998; 43: 1050-3

61. Sano T, Patel PM, Drummond JC, Cole OJ. A comparison of the cerebral protective effects of etomidate, thiopental and isoflurane in a model of forebrain ischemia in the rat. Anesth Analg 1993; 76: 990-7

62. Alkire MT, Haier RJ, Barbersteven J, Shah NK, Wu JC, Kao Y. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in, humans studied with positron emission tomography. Anesthesiology 1995; 82:393-9

63. Forster A, Juge 0, Merel D. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. Anesthesiology 1982; 56:453-5

64. Davis DW, Mans AM, Biebuyck JF, et al. The influence of ketamine on regional braine glucose use. Anesthesiology 1988; 69: 199-205

65. Takeshita H, Michenfelder JD, Theye RA. The effects of morphine and Nallylnormorphine on canine cerebral metabolism and circulation. Anesthesiology 1977; 37: 605-12

66. Collins VJ: Intravenous anesthesia. in Collins VJ (ed): *Principles of Anesthesiology*. Lea and Febiger, Philadelphia. 1976, pn 433-474

67. Jones RM: Inhalational and ıntravenous anaesthetic agents. in Nimmo WS,Smith G (ed): *Anaesthesia* ,Blackell Scientific Publications, London, 1989, pp 34-59.

68. Dundee JW: Pharmacology of intravenous anaesthetics. in Nunn JF, Utting JE, Brovvn BR (eds): *General Anaesthesia.* Buttenvorth, London, 1989, pp 115-134.

69. Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, et al: Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Açta Anaesthesiol Scand* 33: 689-692, 1989

70. Edelist G: A comparison of propofol and thiopental for brief outpatient anesthesia. *Semin Anesth* VII: 81-84,1988.

71. Nauta J, Stanley TH, de Lange S, et al: Anaesthetic induction vvith thiopen-tal, midazolam and etomidate. *Can Anaesth Soc f* 30: 55-60,1983

72. Wylie WD, Churchill-Davidson HC: Sedatif ve hipnotik ilaçlar. Akyön G (çev): *Anestezi Uygulaması.* Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı, Ankara, 1984, pp 1154-1212.

73. Marshall BE, Longnecker DE: General Anesthetics. in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (ed). *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Perganon Press Inc, New York, 1990, pp 285-310.

74. Fragen RJ, Avram MJ: Barbiturates. in Miller RD (ed): *Anesthesia.* Churc-hill Livingstone Inc, Nevvyork 1990, pp 225-242.

75. Anker-Moller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, et al: Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *BrJAuacsth* 66: 185-188, 1991.

76. Lippmann M, Paicius RM, Gingerich S, et al: A controlled study of the hemodynamic effects of propofol versus thiopental during anesthesia induction. *Semin Anesth* VII: 116-122,1988.

77. McConachie I, Keaveny JP, Healy TEJ, et al: Effect of anaesthesia on the QT interval. *Br f Anaesth* 63: 558-560,1989.

78. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol:a new intravenous anesthetic. *Anesthesiol* 71:260-277,1989.

79. Sung Y-F, VVeinstein MS, Biddle MR: Comparison of propofol and thiopental. as intravenous induction agents: cardiovascular effects, respiratory change, recovery and postoperative venous sequelae. *Semin Anesth* VII: 52-56,1988

80. Moore J, Bili KM, Fiynn RJ, et al: A comparison betvveen propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 44: 753-757,1989.

81. Joshi C, Bruce DL: Tiopental and succinyleholine action on intraocular pres-sure. *Anaesth Analg* 54: 471-474,1975.

82. Forbes AM, Daily FG: Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation normotensive man. *Br J Anaesth* 42: 618-625,1976.

83. Fragen RJ, VVeiss HW, Molteni A: Adrenocortical effects of propofol, etomidate and thiopental. *Semin Anesth* VII, 108-111,1988.

84. Boztuğ N, Ünivar TY**.** Nöroanestezide Deksmedetomidin **.** Turkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:121-130

85. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurosurgical surgery. Neurosurgery Online 2005;57:1-10.

86. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. _2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapotic role. Anaesthesia 1999, 54:146-65.

87. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agens for sedation in the intensive care unit. Crit Care Med 2003;18:29-41.

88. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anaesth Pharm Rev 1:238-45,1993

89. Dyck JB, Maze MB, Haack RN. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. 1.Anesthesiology 78:813-20, 1993

90. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine

infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive çare. Br J Anaesth.;88:669-675, 2002

91. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleusnoradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive procedures. Brain Res Rev 2003;42:33-84.

92. Martin E, Ramsey G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the _2-adrenoceptor agonsits dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. J Intensive Care

Med 2003;18:29-41

93. Venn RM, Grounds RN. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit. Patient and clinician perceptions. Br J Anaesth 2001;87:684-90.

94. Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. The _2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects. Evidence for _2 receptor subtyps. J Neurosci 1988;8:4287-98.

95. Coull JT. Pharmacological manipulation of the _2 noradrenerjic system: Effects on cognition. Drugs Aging 1994;5:116-26

96. Mantz J. Dexmedetomidine. Drugs Today 1999; 35: 151-7.

97. Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and vveaning. Clinical Anesthesiology 2000; 14: 433-448.

98. Bhana N., Goa K.L., Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine. Drugs 2000; 59: 263-8.

99. Arain SR, Ruehlow RM, Ulirch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. Anesth Analg 2004;98:153-8.

100. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. Anaesthesia 1999;54:1136-42.

101. Eisenach JC. _2 agonists and analgesia. Exp Opin Invest Drugs 1994;3:1005-10.

102. Güneş Y, Gündüz HM. Deksmedetomidin;Farmakolojik özellikleri ve anestezi Pratiğindeki yeri. Arşiv 2006.15: 177

103. 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.

104. Güneş Y. Nöroanestezi ve yeni İlaçlar: sevofluran,Desfluran,Remifentatil,Propofol, Deksmedetomidine. Türk Nöroloji Dergisi, 2005, 15,1: 45-54

105. 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 alfentani.- Anaesthesia 2001; 56: 408-413

106. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of dexmedetomidine in humans: Part II-Hemodynamic changes. Anesthesiology 1992;77:1134-42

107. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, Schmelling WT, Kampine JP, Bosnjak ZJ. The mechanism of _2 adrenerjic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. Anesth Analg 1998;87:503-10.

108. Talke P. Pharmacodynamics of _2-adrenoreceptor agonists. In: Schoz J, Tonner PH, eds. Bailliere's Best Practice and Research: Clinical Anesthesiology- _2

Adrenoreceptor Agonists in Anesthesia and Intensive Care. London, Bailliere Tindall, 2000. p.271-557.

109. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 2000;90:834-9.

110. Bekker A, Gold M, Basille J, et al. Hemodynamic and respiratory changes related to the use of dexmedetomidine in patients undergoing awake carotid endarterectomy. Anesthesiology

2003;100:A136.

111. Lawrence CJ, Prinzen FW, De Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. Anesth Analg 1996;82:544-50.

112. Wijeysundera DN, Naik JS, Beattie WS. _2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications. A meta-analysis. Am J Med 2003;114:742-9.

113. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anestbesiology. 1997 ;86:331-345.

114. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: Part I-Sedation, ventilation, and metabolic rate. Anesthesiology 1992; 77:1125-33.

115. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000;93:382-94.

116. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Crit Care 2000;4:302-8.

117. Nguyen D., Abdulrasool I., VVard D. Ventilatory effects of Dexmedetomidine, atipemazole and izoflurane in dogs. Anesthesiology 76:573-579, 1992

118. Pettingor WA. Renal alpha 2 adronGrgic receptors and hypertension. Hyp9rtension 9:3-6,198

119. Ulrich K, Kuschinowsky W. In vivo effects of _2- adrenoreceptor agonists and antagonists on pial veins of cats. Stroke 1985;16:880-4.

120. McCormick JM, McCormick PW, Zabramski JM, Spetzler RF. Intracranial pressure reduction by a central _2 adrenoreceptor agonist after subarachnoid hemorrhage. Neursurgery 1993;32:974-9.

121. Bischoff P, Mahlstedt BD, Blanc I, Schulte am Esch J. Quantitative topographical electroencephalographic analysis after intravenous clonidine in healty male volunteers. Anesth Analg 1998;86:202-7.

122. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsmi J, Shichino T, Segawa H. Dexmedetomidine reduces seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. Anesthesiology 1994;81:1422-8.

123. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake cranitomy with dexmedetomidine in pediatric patients. J Neurosurg Anesthesiol 2003;15:263-6.

124. Bekker A, Kaufman B, samir H, Doyle W. The use f dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. Anesth Analg 2001;92:1251-3.

125. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, Smith MC, Tuman KJ. Effect of dexmedetomidine on oprative conditions and electrocorticagrphic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. Epilepsia 2003;44:331.

126. Gateia P, Staplefeldt C, Talke P. Effect of dexmedetomidine on epileptiform discharges in adults with medically refractory epilepsy. Epilepsia 2004;45:60.

127. Bai-Han Li, Lohman JS, Schulter H, et al. preservation of the cortical somatosensory-evoked potential during dexmedetomidine infusion in rats. Anesth Analg 2003; 96:1155-60.

128. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on soflurane requirements in healty volunteers. Part 2-Auditory and somatosensory evoked potentials. Br J Anaesth 1999;83:381-6.

129. Globus MJ, Busto R, Dietrich WD, Martines E, Valdez I, Ginsberg MD. Direct evidence for acute and massive norepinephrine release in the hipocampus during transient ischemia. J Cereb Blood Flow metab 1989;9:892-6.

130. Kuhmonen J, Pokorny J, Miettinen R, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. Anesthesiology 1997;87: 371-7.

131. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion o the milde cerebral artery in the rat. J Neural Transm 2001;108:261-71.

132. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the _2-adrenoceptor agonsit dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. 1993; 79:306-12.

133. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, et al. effect of the _2 agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. Anesthesiology 2002;96:450-7.

134. Engelhard K, Wernwer C, Kaspar S, et al. The effect of the _2 agonist dexmedetomidine and the N-methyl-aspartate agonists S+-ketamine on the expression of apoptosisregulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. Anesth Analg 2003;96:524-31.

135. Chen Y, Zhao Z, Code WE, Hertz L. A correlation between dexmedetomidine-induced biphasic increases in free cytosolic calcium concentration and energy metablism astrocytes. Anesth analg 2000;91:353-7.

136. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. the hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 2000; 90:834- 9.

137. Huang R, Chen Y, Yu AC, Hertz L. Dexmedetomidine induced stimulation of glutamate oxidation in astrocytes: A possible mechanism fr its neuroprotective activity. J Cereb Blood Flow Metab 2000;20:895-8

138. BoztuğN,TemelYÜ.Nöroanestezide deksmedetomidin.Türkiye klinikleri. 2006;4:121-130

139. Ard J, Doyle W, Bekker A. Dexmedetomidine in awake cranitomy: A technical note. Surg Neurol 2005;63:114-7. 81. Fogarty-Mack Perine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Len Ca. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:20-5.

140. Bekker A, Basile J, Gold M, et al. dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: Efficacy, hemodynaic profile, and side effects. J Neurosurg Anesthesiol 2004; 16:126-35.

141. Basili A, Mascha E, Kalfas I, Schubert A. Reation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. Anesthesiology 2000;93:48-54.

142. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of _2-adrenergic agonists. Anesthesiology 2000;93:1345-9.

143. Traill R, Gillis R. Clonidine premedication for craniotomy: Effects on blood presuure and thyiopentone dosage. J Neurosurg Anesthesiol 1993;5:171-7.

144. Bloom M, Beric A, Bekker A. Dexmedetomidine infusion and somatosensory evked potentials. J Neurosurg Anesthesiol 2001;13:320-2.

145. Changani S, Papadakos P. The use of dexmedetomidine for sedation in patients with traumatic brain injury. Anesthesiology 2002; (supplement , ASC-CA):B20.

146. Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric aged patients. Paediatr Anaesth 2002; 12: 171-175

147. Köroglu A, Demirbilek S, Teksan H, et al. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. BrJ Anaesth. 2005 ; 94:821-824.

148. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. Anesth Analg. 2004 ;98:60-63.

149. Güler G, Akın A, Tosun Z, et al. Deksmedetomidinin katarakt cerrahisi uygulanan yaşlı olgularda ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişiklikler ve ekstübasyon kalitesi üzerine etkisi. Türk Anest ve Rean Cem Mec 2005; 33: 18-23.

150. Khasawinah TA, Ramirez A, Berkenbosch JW, et al. Preliminary experience with dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. Am J Ther. 2003; 10:303-307.

151. Kulkarni A, Price G, Saxena M, et al. Difficult extubation: calming the sympathetic storm. Anaesth Intensive Care. 2004;32:413-416.

152. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. Anesthesiology. 1990;73:230-235.

153. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T, et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. Eur J Anaesthesiol. 2005 ;22:386-391.

154. Güneş Y, Gündüz M, Özcengiz D, et al. Dexmedetomıdine-remıfentanıl or propofol-remıfentanıl anesthesia in patıents undergoing intracranial surgery. Neurosurg Q 2005;15:122-126

155. Ebert T., Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. Anesthesiology. 2004; 101: 568-70.

156. Adams RD., Yactor M.: Principles of Neurology, pp. 617-624, Singapore, Mc Graw Hill Company, 1989.

157. Powers WJ., Grubb R L., Raichle M E.: Physiological Responses to Focal Cerebral Ischemia in Humans. Ann Neurol 16: 546-552, 1984

158. Farber JL, Chien KR, Mittnacht S: The Pathogenesis of irreversible Celi injury in the Ischemia. Am J Pathol 102:271-281, 1981

159. Raichle ME: The Pathophysiology of Brain Ischemia. Ann Neurol 13:2-10, 1983.

160. Nemoto EM: Pathogenesis of Cerebral Ischemia-Anoxia. Critical Çare Medicine 6: 203-213, 1978.

161. Siesjö BK, Wieloch T: Cerebral metabolism in Ischemia Neurochemical basis for theraphy. Br. J. Anaesth. 57: 47-62, 1985

162. Ginsberg MD, Medoff R, Reivich M: Heterogeneities of regüonal cerebral blood flow during hypoxia ischemic in the Rat. Stroke 7. 132-139, 1976

163. Hossmann KA, Sakaki S, Zimmermann V: Cation activities in reversible ischemia of the cat brain. Stroke 8: 77-81, 1977

164. Meyer FB, Sundt TM, Yanagihara T, et al.: Focal cerebral ischemia: Pathophysiologic mechanism and rationale for future avenues of treatment. Mayo Clin Proc 62:35-55, 1987.

165. Heiss WD: Flow threshold of functional and morphological damage of brain tissue. Stroke 14: 329-331,1983

166. Johns TH, Mopawetz RB, Crowell RM: Threshold of focal cerebral ischemia in awake monkeys. JNeurosurg 54: 773-782,1981.

167. Collins RC, Dobkin BH, Choi DVV: Selective vulnerability of the brain: New insights in the pathophysiology of stroke. Ann Int Med, 110:992-1000,1989.

168. Todd NV, Picozzi P, Crockard HA, Russell RR: Reperfusion after cerebral ischemia: Influence of duration of ischemia. Stroke, 17:460-466, 1986.

169. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, et al: Tresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg, 54:773-782, 1981.

170. Powers WJ: Cerebral hemodynamics in the ischemic cerebrovascular disease. Ann Neurol, 29:231-240,1991.

171. Astrup J, Siesjö BK, Symon L: Tresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. Stroke, 12:723-725, 1981.

172. Astrup J: Energy-requiring celi functions in the ischemic brain. J Neurosurg, 56:482-497, 1982.

173. Raichle ME: The pathophysiology of brain ischemia. AnnNeurol, 13:2-10, 1983.

174. Osbome ELA, Shigeno T, Balarsky AM Ford I, McCulloch J, Teasdale GM, Graham Di: Quantitative assessment of early brain damage in a rat model of focal cerebral ischeamia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 50:402-410, 1987

175. Shine Ki: Ionic events in ischemia and anoxia. Am J Pathol, 102:256-261, 1981.

176. Rappaport ZH, Young W, Flamm ES: Regional brain calcium changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. Stroke, 18:760-764, 1987

177. Choi DW, Rothman SM: The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. Annu Rev Neurosci, 13:171-182, 1991.

178. Graham SH, Shiraishi K, Panter SS, Simon RP, Faden Al: Changes in extracellular amino acid neurotransmitters produced by focal cerebral ischemia. Neurosci Lett, 110: 124-130,1990.

179. Mc Cord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med, 312:159-163, 1985.

180. Kontos HA: Oxygen radicals in cerebral vascular injury. Circ Res, 57:508-516, 1985.

181. Kinuta Y, Kikuchi H, Ishikavva M, Kimura M, Itokavva Y: Lipid peroxidation in focal cerebral ischemia. J Neurosurg, 71:421-429, 1989

182. Schmidley JW: Free radicals in central nervous system ischemia. Stroke, 21:1086-1090, 1990.

183. Kornecki E, Ehrlich YH: Neuroregulatory and neuropathological actions of the ether-phospholipid pltelet-activating factor. Science, 240:1792-1794, 1988.

184. Spinnewyn B, Blavet N, Clostre F: Effects of Ginkgo Biloba extract on a cerebral ischemia model in gerbils, in Füngfeld EW (ed): *Rokan (Ginkgo biloba). Recent Results in Pharmacology and Clinic.* Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1988, pp 143-152.

185. Olsen TS, Lassen LA: A dynamic concept of middle cerebral artery occlusion and cerebral infarction in the acute state based on interpreting severe hyperemia as a sign of embolic migration. Stroke, 15:458-468, 1984.

186. Etienne A, Hecquet F, Clostre F: Mechanisms of effect of Ginkgo Biloba extract on experimental cerebral ischemia, in Füngfeld EW (ed): *Rokan (Ginkgo biloba). Recent Results in Pharmacoîogy and Clinic.* Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1988, pp 133-142.

187. Dietrich WD, Nakayama H, Watson BD, Kanemitsu H: Morphological consequences of early reperfusion follovving thrombotic or mechanical occlusion of the rat MCA. ActaNeuropathol, 78:605-614, 1989.

188. Brierley JB: Cerebral hypoxia, in Blackwood W, Correlis JAN (eds): *Greenfield's Neuropathology,* Third Ed., Edinburgh, Edward Arnold Ltd., 1978, pp 43-79.

189. Nedergaard M: Neuronal injury in the infarct border: A neuropathological study in the rat. ActaNeuropathol, 73:267-274, 1987.

190. Bederson B J. Pitts H.L.: Rat Middle Cerebral Arteıy Occlusion; Evaluation of the Model and Development of a Neurologic Examination. Stroke 17: 472-476, 1986.

191. Molinari G.F., Lauremt JP.: A Classification of Experimental models of Brain Ischemia. Stroke 7: 14-17, 1976

192. Kogure and K. Kogure, Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutical intervention). Clin Neurosci 1997; 4: 179-183

193. Siesj BK., Zhao Q, Pahlmark K., Siesj P., Katsura K., Folbergrova J. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. Ann Thorac Surg. 1995; 59: 1316- 1320

194. Watson BD, Dietrich WO, Busto R,Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Ann Neurol 1985: 17: 497-504

195. Terlecki, Experimental cerebral ischaemia in sheep. Neuropathology and clinical effects. Acta Neuropathol 1967; 7: 185-200

196. Busto R,.Ginsberg MD, Graded focal cerebral ischemia in the rat by unilateral carotid artery occlusion and elevated intracranial pressure: hemodynamic and biochemical characterization. Stroke 1985; 16: 466-476

197. Kawai K, Nitecka L, Ruetzler CA.Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: 238-249

198. Katz L, Ebmeyer U, Safar P, Radovsky A and Neumar R.Outcome model of asphyxial cardiac arrest in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1995; 15: 1032-1039

199. Makarenko NV. Higher nervous activity in dogs reanimated after long periods of clinical death from drowning and loss of blood. Zurnal Vyssej Nervnoj Dejatelvnosti 1972; 22: 82-88

200. Kabat H and Dennis C. Decerebration in the dog by complete temporary anaemia of the brain. Proc Soc Exp Bioi Med 1938; 38: 864-865

201. Siesj BK and Zwetnow NN. Effects of increased cerebrospinal fluid pressure upon adenine nucleotides and upon lactate and pyruvate in rat brain tissue. Acta Neurol Scand 1970; 46: 187-202

202. Vise VM. Schuier FJ. Hossmann KA, Takagi Sand Zulch KJ. Cerebral microembolization. I. Pathophysiological studies. Arch Neurol 1977; 34: 660-665

203. Fieschi C, Battistini N, Volante F, Zanette E, Weber G and Passero S. Animal model of TIA: an experimental study with intracarotid ADP infusion in rabbits. Stroke 1975; 6: 617-621

204. Furlow W., Bass NH. Arachidonate-induced cerebrovascular occlusion in the rat. The role of platelets and aspirin in stroke. Neurology 1976; 26: 297-304

205. Akopov SE,Sercombe R. Seylaz J Endothelial dysfunction in cerebral vessels following carotid artery infusion of phorbol ester in rabbits: The role of polymorphonuclear leukocytes. J Cereb Blood Flow Metab 1994; 14: 1078-1087

206. Olsson Y, Crowell RM., Klatzo I. The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. Acta Neuropathol 1971; 18: 89-102

207. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, Reynolds LW. Focal Cerabral Ischemia during Anesthesia with Etomidate, Isoflurane, or Thiopental: A comparison of the extent of cerabral injury. Neurosurgery 1995, 37: 472-479

208. Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. J. Microscopy, 1984 May; 134 (2): 127–136.

209. Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. J. Microscopy, 1984 May; 134 (2): 127–136.

210. ColbassaIls T J. H., Barrow D. L, Sweeneyk. M., et al.: Modification of Acute Focal Ishemia in Rabbits by Poloxamer 188. Stroke 20: 1241-1246, 1989.

211. Coyle P.: Midclle Cerebral Artery Occlusion in the Young Rat. Stroke 13: 855-858, 1982.

212. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. et al.: A Model of Focal Ischemic Stroke in the rat: Reproducible Extensive Cortical Infarction. Stroke 17: 738-743, 1986.

213. Zervas NT, Hori H, Negora M, et al: Reduction of brain dopamine following experimental cerebral ischemia. Nature 247:283-284, 1974.

214. Hillered L., Hallström A, Segersuard S., et al.: Dynamics of Extracellular Metabolites in the striatum after Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat Monitored by Intracerebral Microdialysis. J Cereb Blood FlowMetab 9: 607-616, 1989.

215. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H: Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. Anesth Analg 81, 1208- 1215, 1995

216. Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y: Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. Anesth Analg 89: 370- 377, 1999

217. 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

218. Lam AM, Bhatia S, Lee LA, Visco E, Vavilala MS: Influence of dexmedetomidine on CO2 reactivity and cerebral autoregulation in healthy volunteers. ASA Meeting Abstract number A-341, 2001

219. Lianhua C,Qinyan G, Changsi X. Effects of propofol, midazolam and thiopental sodium on outcome and amino acids accumulation in focal cerabral ischemia-reperfusion in rats. Chinese Medical Jounal 2003: 116; 2: 292-296

220. Steen PA, Milde JH, Michenfelder JD. No barbuturate protection in a dog model of complete cerabral ischemia. Ann Neurol. 1979: 5; 343-349

221. Karlsson BR, Lo¨berg EM, Steen PA. Dexmedetomidine, a potent alpha-2 agonist does not affect neuronal damage following severe forebrain ischemia in the rat. Eur J Anesth 1995; 12: 281–5.

222. Rajakumaraswamy N, Ma D, Hossain M, Sanders RD, Franks NP, Maze M. Neuprotective interaction produced by xenon and dexmedetomidine on in vitro and in vivo neuronal injury models. Neurosci Lett. 2006;1;409; 128-133

223. Matsumoto M, Zornow MH, Rabin BC, Maze M. The α2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, selectively attenuates ischemia-induced increases in striatal norepinephrine concentrations. Brain Res 1993;627:325-9.

224. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P et al. Effects of dexmedetomidine on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in physiologic and ischemic conditions. Anesthesiology 2005; 103: 969–77.

225. Wittner M, Sivenius J, Koistinaho J. A2- adrenoreceptor agonist, dexmedetomidine, alters acute gene expression after global ischemia in gerbils. Neurosci Lett. 1997:232:75-78

226. Zornow MH, Fleisher JE, Schneller MS, Nakakimura K, Drummond JC. Dexmedetomidine, an _2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isofluraneanesthetized dog. Anesth Analg 1990;70:624-30.

227. Çoşar M, Eser O, Fidan H, Sahin O, Büyükbaş S, Ela Y, Yagmurca M, Ozan OA. The neuroprotevtive effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol 2008 (baskıda)

228. Elsaesser RS, Schröder M, zausinger S, Hungerhuber E,Baethmann A, Reulen HJ. EEG burst suppression is not necessary for maximum barbiturate protection in transient focal cerabral ischemia in a rat. J Neurological Sci. 1999: 162: 14-19

229. Xue Q, Yu B, Wang Z, et al. Effects of ketamine, midazolam, thiopental, and propofol on brain ischemia injury in rat cerebral cortical slices. Acta Pharmacol Sin. 2004;25:115–120.

230. Krier C, Wiedemann K, fleischer F, Jurs G,Hoyer. No indications for barbiturate therapy following complete cerabral ischemia. A comment on “cerebroprotection” by barbiturates following cardiovascular arrest. Anasth Intensivther Notfallmed. 1987: 22: 56-62

231. Milde LN, Milde JH, Lanier WL.Michenfelder JD. Comparison of the effects of isoflurane and thiopental on neurologic outcome and neuropathology after temporary focal cerabral ischemia in primates. Anesthesiology. 1998: 69: 905-913

232. Kobayashi M, Takeda Y, Taninishi H, Takata K, Aoe H, Morita K. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of Thiopental Sodium, propofol, and halothane on brain ischemia in the Gerbil: Effects of the anesthetics on ischemic depolarization and extracellular glutamate Concentratio. J Neurosurg Anesthesiol 2007: 19: 171-178

233. Basagan-Mogol E, Büyükuysal RL,Koftali G. Effects of Ketamine and Thiopental on ischemia reoxygenation-induced LDH leakage and amino acid release from rat Strial Slices. J Neurosurg Anesthesiol 2005:17:20-26