

Dexmedetomidinin İntrapanrankimal Basınç ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

The Relationship of Dexmedetomidine with Biochemical Parameters and Intraparenchymal Pressure

¹Aybars Tavlan, ²Mehmet Erkan Üstün, ¹Alper Yosunkaya, ³Ahmet Ak, ⁴Aysel Kıyıcı, ⁵Handan Kozan Bardakçı, ¹Funda Gök

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi AD.

³Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım AD.

⁴Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Biyokimya AD.

⁵Özel Farabi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği.

Özet

Deksmedetomidinin intrapanrankimal basıncı düşürme mekanizmasına ışık tutabilmek için, tavşanlarda geçici global serebral iskemi modelinde kan ve beyin omurilik sıvısında vazokonstriktör olan Endotelin-1 (ET-1) ve vazodilatör olan Prostaglandin I₂ (PGI₂), düzeyleri üzerine 80 ve 320 µg kg⁻¹ farklı iki dozunun etkisi araştırıldı. Bu çalışma, Haziran 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde etik komite onayıyla yapıldı. Tavşanlar rastgele biçimde her grupta 6 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı: Grup 1'de kraniyotomi uygulandı ve iskemi oluşturulmadı. Grup 2'de sadece iskemi-reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon sırasında Grup 3'de 80 µg kg⁻¹, Grup 4'de 320 µg kg⁻¹ deksmedetomidin intravenöz olarak verildi. Grup 2, 3, 4'deki tavşanlara kraniyotomi ve servikal boyun diseksiyonu sonrası, bilateral karotis arterlere klemp konarak bir saat boyunca iskemi ve daha sonrasında klemler açılarak bir saat süresince reperfüzyon uygulandı. İntrapanrankimal basınç değerleri ise kraniyotomi ve iskemi-reperfüzyon sonrası kaydedildi. Tavşanlardan ET-1 ve PGI₂ düzeylerini tesbit etmek için Grup 1'de kraniyotomi sonrası, Grup 2, 3 ve 4'de ise reperfüzyon sonrası kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri alındı. Reperfüzyon sonrası intrapanrankimal basınç Grup 2 ve 4'de, Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldi (p<0.05) fakat Grup 3'de, bu yükselme anlamlı değildi (p>0.05). ET-1 seviyeleri hem kan hem de BOS da, iskemi ve reperfüzyon uygulanan fakat tedavi uygulamadığımız grupta (Grup 2) arttı. Düşük doz deksmedetomidine uygulanan grupta (Grup III) ise sham grubuna benzerdi (p>0.05). PGI₂ seviyeleri ise, düşük doz dexmedetomidin uygulanan grupta sadece BOS'da anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). Deksmedetomidin, geçici global serebral iskemi modelinde ET-1 düzeyini azaltarak intrapanrankimal basıncı azaltabilir.

Abstract

Introduction: In this study, in order to shed light on the intraparenchymal pressure reduction mechanism of dexmedetomidine, the effect of two different doses of 80 and 320 µg kg⁻¹ on the levels of vasoconstrictor Endothelin-1(ET-1) and vasodilator prostaglandin I₂ (PGI₂) in blood and cerebrospinal fluid (CSF) in transient global cerebral ischemia model in rabbits was examined. This study was conducted in the Selçuk University Experimental Medicine Research Center between June 2005 and January 2006 and approved by an ethical committee. All rabbits were randomly divided into four groups; six rabbits in each group. In Group 1, a craniotomy was performed and the ischemia was not created. In Group 2, only an ischemia-reperfusion was performed. During reperfusion, 80 µg kg⁻¹ intravenous dexmedetomidine was administered to Group 3, and 320 µg kg⁻¹ intravenous dexmedetomidine was administered to Group 4. After the application of craniotomy and cervical neck dissection of the rabbits in Groups 2, 3 and 4, the bilateral carotid arteries were clamped and an ischemia was performed for one hour. Then, the clamps were removed and reperfusion was performed for one hour. In addition, intraparenchymal pressure were recorded after craniotomy and reperfusion. Blood and CSF samples were collected from rabbits after craniotomy in Group 1 and reperfusion in Groups 2,3 and 4 to determine levels of ET-1 and PGI₂. Intraparenchymal pressure values after the reperfusion in Group II and IV were significantly higher than Group I (p< 0.05), but any significant increase in Group III (p>0.05). ET-1 levels of both blood and CSF were increased in the group performed ischemia and reperfusion and no treatment (Group II) and the group administered low dose dexmedetomidine (Group III) were similar with the sham group (p>0.05). However, PGI₂ levels of CSF were significantly decreased in the group administered low dose dexmedetomidine (p< 0.05). Dexmedetomidine can reduce the intraparenchymal pressure by reducing the level of ET-1 in the transient global cerebral ischemia model.

Anahtar kelimeler: Genel anestezi, deksmedetomidin, intrapanrankimal basınç, endotelin-1, prostaglandin I₂

Key words: General anesthesia, dexmedetomidine, intraparenchymal pressure, endothelin-1, prostaglandin I₂

GİRİŞ

Serebral iskemi, beyin kan akımında azalma ve normal beyin metabolik fonksiyonlarını karşılamayan kan dolaşımını ifade eder. Fokal serebral iskemi baş ve boyundaki ana arterlerin embolik ve trombotik

özellikteki tıkanıklığı sonucu gelişir. Global serebral iskemi ise kalp durmasını takiben veya nadiren yalnız beynin oksijenlenmesini etkileyen durumlardan sonra beynin kan gereksiniminin karşılanmasındaki tam yetmezlik sonucu ortaya çıkar (1). Bu şartlarda iskemik dokuya, hem

hücrelerin rejenerasyonu hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gereklidir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokudaki iskemik hasarın yanında ek hasarlara da neden olur (2). Reperfüzyon hasarının oluşumunda serbest oksijen radikalleri ve biyokimyasal birçok faktör sorumludur (2). Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonu ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücre hasarına yanıt olarak da beyin damarlarında en önemli vazokonstriktör endotelin-1(ET-1) ve vazodilatör etkili prostaglandin-12 (PGI2) nin yanı sıra birçok lokal ve sistemik etkili hücrel mediator salgılanır (3,4). Bütün bu patofizyolojik olaylar sonucu, özellikle intrakranial basıncın artması ve sonrasında perfüzyonun bozulmasıyla sekonder beyin hasarı oluşur (5). Bu dönemde beyin korumasında, intrakranial basıncın düşürülmesi önemli bir amaçtır. Potent-selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidinin, değişik serebral iskemide modellerinde serebral damarlarda yaptığı vazokonstriksiyonla intraparakranial basıncı düşürerek, iskemik hasarı azalttığı gösterilmiştir (6,7). Fakat intrakranial basıncı düşürme mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (7). Beyinde perfüzyon basıncındaki değişikliğe karşın, serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir adaptasyon mekanizması vardır. Bu mekanizma ile serebral perfüzyon basıncı düştüğünde serebral damarlarda vazodilatasyon, yükseldiğinde ise vazokonstriksiyon oluşarak serebral kan akımı sabit tutulmaya çalışılır (8,9). Hipotezimiz, dexmedetomidinin intraparakranial basıncı (İPB) düşürmede iskemide reperfüzyon hasarının bir markırı olarak düşündüğümüz ET-1 ve PGI2 üzerinden etkili olabileceği düşüncesi idi. İnsan ve tavşan serebral arterlerinin sempatik inervasyonlarındaki anatomik benzerlik nedeniyle de tavşan modeli kullanıldı (10). Çalışmada, tavşanlarda geçici global serebral iskemide dexmedetomidinin 80 ve 320 $\mu\text{g kg}^{-1}$ farklı iki dozunun, kan ve beyin omurilik sıvısında ET-1, PGI2 seviyeleri ve İPB üzerine etkisi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, etik kurulun onayı alınarak yapıldı. Çalışmada daha önce hiçbir klinik araştırmada kullanılmamış, aynı çevresel ve besinsel ortamda yetiştirilmiş, ağırlıkları 3000-3500 gram arasında değişen, dişi cinsiyetli 24 adet Yeni Zellanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar her grupta 6 tavşan olacak şekilde kapalı zarf yöntemi ile rastgele 4 gruba (Grup I: sham, Grup II: kontrol, Grup III: deksmedetomidin 80 $\mu\text{g kg}^{-1}$ ve Grup IV: deksmedetomidine 320 $\mu\text{g kg}^{-1}$) ayrıldı. Tüm tavşanlarda anestezi uygulaması intramusküler (i.m.) 15 mg kg⁻¹ xylazine HCL (Rompun % 2 BAYER) ve 35 mg kg⁻¹ ketamine HCL (ketalar PARKE-DAVIS, Eczacıbaşı) ile sağlandı. İlave anestezi dozları, başlangıç dozunun yarısı olacak şekilde, ihtiyaç duyuldukça i.m. olarak uygulandı. Çalışma süresince spontan solunum muhafaza edildi. Anestezi uygulanan denekler supin pozisyona alınarak; sıvı ve ilaç tedavisi için bir femoral ven, devamlı arteriyel kan basıncı ölçümü içinse bir femoral arter (22 Gauge teflon katater) ile kanüle edildi. Devamlı arteriyel basınç monitörizasyonu için arter kanülü Transpac IV marka (Abbott, Ireland) bir transdusere bağlandı. Eksternal kulak yolu seviyesi çalışma boyunca arter basıncı ölçümü için sıfır referans noktası olarak kabul edildi. Elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB) sürekli olarak monitörize edildi (Datex Ohmeda S / 5 monitör, Helsinki, Finlandiya). Anestezi uygulanan tavşanlar pron pozisyonuna alındı. Skalp traş edildi ve polivinil iodyenle boyandı. Orta hatta frontal bölgeden oksipital bölgeye kadar uzanan yaklaşık 2-3 cm'lik vertikal insizyon, % 2'lik lidokain ile infiltrasyon anestezi uygulandıktan sonra yapıldı. Perikranium künt bir diseksiyonla sıyrılarak sağ fronto-

parietal bölge açığa çıkarıldı. Sağ parietal bölgeden yüksek hızlı bir drill kullanılarak 4 mm çapında kraniotomi açıldı. İPB ve ısı ölçüm probu (Integra Neurosciences Camino REF: 110-4 BT) özel dışguide içerisinden 0,5 cm intraparakranial olarak yerleştirildi. Daha sonra tavşanlar supin pozisyona getirilerek sabitlendi. Saha temizliği sağlandıktan sonra %2'lik lidokain ile infiltrasyon anestezi uygulandıktan sonra servikal ön yüzde orta hatta vertikal kesikle bilateral karotid arterler doku diseksiyonu yapılarak ortaya çıkarıldı. Bilateral karotid arterler klemplenmeden önce bütün deneklerden İPB ve intrakranial ısı ölçümü yapıldı. Ölçüme, üretici firmanın önerdiği kalibrasyon işlemi yapıldıktan sonra Integra Neurocare Camino marka monitörle çalışma süresince sürekli olarak devam edildi. Grup 1 (Sham Grubu, n=6): Bazal değerleri belirlemek için bu gruba kraniotomi uygulandı fakat iskemide oluşturulmadı. Kraniotomiden 120 dk sonra kan ve BOS örnekleri alındı.

Grup 2(Kontrol Grubu, n=6): Kraniotomiden sonra bazal değerler alınıp bilateral karotid arterler 60 dakika klempe edildi ve sonrasında klempler açılarak 60 dakika süreyle reperfüzyon uygulandı fakat tedavi uygulanmadı. İskemi-reperfüzyon sonrası 120. dakikada kan ve BOS örnekleri alındı.

Grup 3 (Deks-80, n=6): Kraniotomiden sonra bazal değerler alınıp bilateral karotid arterler 60 dakika klempe edildi ve sonrasında klempler açılarak 60 dakikalık reperfüzyonun ilk 10 dakikasında 80 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin verilererek 50 dk daha reperfüzyon uygulandı. İskemi-reperfüzyon sonrası 120. dakikada kan ve BOS örnekleri alındı.

Grup 4 (Deks-320, n=6): Kraniotomiden sonra bazal değerler alınıp bilateral karotid arterler 60 dakika klempe edildi ve sonrasında klempler açılarak 60 dakikalık reperfüzyonun ilk 10 dakikasında 320 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin verilererek 50 dk daha reperfüzyon uygulandı. İskemi-reperfüzyon sonrası 120. dakikada kan ve BOS örnekleri alındı.

Bütün grupların OAB ve KAH değerleri aşağıdaki periyotlarda kaydedildi:

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

Bütün grupların İPB ve ısı ölçümü ise; kraniotomiden sonra, iskemiden 60 dk sonra ve reperfüzyondan 60 dk sonra kaydedildi. Sham grubunda ise bu ölçümler kraniotomiden hemen sonra ve kraniotomiden 60 ve 120 dakikada sonra kaydedildi. Çalışma sonunda tavşanlar yüksek doz tiyopental ile sakrifiye edildi. Alınan örnekler; -70° C'de saklandı. Kan ve beyin omirilik sıvısında ET-1 ve PGI2 çalışıldı. ET-1 analizi immünometrik bir enzim immunoassay kiti ile (Cayman Chemicals, ABD, Cat No: 583151) gerçekleştirildi ve yöntemin en düşük saptama limiti 1,5 pg/ml idi. Çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik değerleri pek çok konsantrasyonda % 10' un altında bulundu. Örneklerin PGI2 içerikleri de yine immünometrik enzim immunoassay kiti ile (Cayman

Tablo 1. Gruplarda bulunan tavşanların ağırlık ortalamaları (Ort. \pm SD).

Gruplar	Ağırlık (gr)
Grup 1 (Sham, n=6)	3200.0 \pm 90.7
Grup 2 (Kontrol, n=6)	3250.3 \pm 110.8
Grup 3 (Deks-80, n=6)	3225.0 \pm 92.7
Grup 4 (Deks-320, n=6)	3253.7 \pm 102.7

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

Tablo 2. Grupların serebral ısı değerleri, (°C, Ort.±SD).

	Kraniotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk)+	Reperfüzyon sonrası (120.dk)++
Grup 1 (Sham, n=6)	36.40±0.5	36.37±0.1	36.20±0,1
Grup 2 (Kontrol, n=6)	36.70±0.3	36.62±0.3	36.35±0,1
Grup 3 (Deks-80, n=6)	36.75±0.5	36.50±0.3	36.36±0,2
Grup 4 (Deks-320, n=6)	36.62±0.2	36.42±0.2	36.32±0,2

Chemicals, ABD, Cat No: 515211) saptandı. Çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik değerleri pek çok konsantrasyonda % 10' un altında bulundu. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 13,0 programı yardımıyla yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. İkili karşılaştırmada Bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney u testi kullanıldı. P < 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada kullanılan tavşanların ağırlıkları benzerdi (p>0.05) (Tablo 1). Çalışma süresince intraparakimal olarak ölçülen serebral ısı tüm gruplarda 36°C'in altına düşmedi ve çalışma süresince kaydedilen periyotlarda anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 2).

Ortalama Arter Basıncı

Ortalama arter basıncı tüm gruplarda kraniotomi sonrası arttı. Grup 1'deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Tüm gruplarda reperfüzyon sonrası OAB, kraniotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında düşük bulundu. Tedavi gruplarındaki düşüş, Grup 1 ve Grup 2'e göre daha yüksek olup, Grup 4 de istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Çalışma süresince kaydedilen periyotlarda grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05) (Tablo 3).

Kalp Atım Hızı

Kalp atım hızı tüm gruplarda kraniotomiden sonra artmakla birlikte bu artış Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Bütün gruplarda; kraniotomi öncesine göre iskemi sonrası ve reperfüzyon sonrasında elde edilen KAH değerleri benzerdi (p>0.05). Çalışma süresince kaydedilen periyotlarda grupların KAH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05) (Tablo 4).

Intraparakimal Basınç

Çalışma süresince grup içi İPB'nin değişimi incelendiğinde; Grup 1'de çalışma süresince istatistiksel anlamlı farka rastlanmazken Grup II ve tedavi gruplarında (Grup III ve IV) kraniotomi sonrası döneme göre, iskemi ve reperfüzyon sonrası dönemde İPB anlamlı olarak arttı (p<0.05)

(Tablo 5). İPB gruplar arası yapılan karşılaştırmada, kraniotomi sonrası ve iskemi sonrası elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05). İPB reperfüzyon sonrası dönemde Grup I'e göre Grup II'de ve Grup IV' de daha yüksek, (p<0.05), Grup III' de ise anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 5).

Grupların ET-1 ve PG I2 verileri

Çalışma süresince kan ve BOS'da kaydedilen dönemlerde ET-1 değerleri, kanda ve BOS'da Grup I ile karşılaştırıldığında, iskemi ve reperfüzyon uyguladığımız fakat tedavi vermediğimiz Grup II (p<0.05) ve yüksek doz deksmedetomidin verdiğimiz Grup IV'de istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (p<0.05). Grup III' de ise Sham grubuna benzerdi (p>0.05). PGI2 seviyelerinde ise, Grup 3'de sadece BOS' da anlamlı olarak azalmıştı. (p<0.05) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Tavşanlarda global serebral iskemi-reperfüzyon modelinde, deksmedetomidinin serebral damarlardaki etkisine ET-1 ve PGI2'nin aracılık edebileceği düşüncesiyle, kan ve BOS'daki konsantrasyonları ve İPB'a etkileri araştırıldı. Kuhmonen ve ark. (11) ratlarda orta serebral arterin geçici ve devamlı olarak oklüzyonu esnasında deksmedetomidinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında; pre ve postiskemik dönemde, deksmedetomidinin hemodinamik stabilizeyi sağladığı ve hipotansiyon oluşturmaksızın oklüzyon esnasında kan basıncını azalttığını tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar aynı zamanda iskemi uyguladıkları grubu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, normalde reperfüzyonun başlangıcında görülen kan basıncındaki dalgalanmaların deksmedetomidin uyguladıkları grupta görülmediğini bulmuşlardır. Kalp atım hızı özellikle yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grupta daha belirgin olarak düşmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat deksmedetomidinle yapılan bazı çalışmalarda belirgin bradikardi görüldüğü ve bunun dozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (12). Çalışmamızda kullanılan deksmedetomidin dozlarında KAH ve OAB'da gruplar arasında istatistiksel farka rastlanmadı. Grup IV'de tedavi sonrası KAH da azalmanın olmasını yüksek doz deksmedetomidinle ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Eksitoksik hücre ölümü ile ilişkili eksperimental modellerde deksmedetomidinin U

Tablo 3. Grupların ortalama arter basıncı (OAB) verileri, (mmHg, Ort. ± SD).

	Kraniotomi öncesi	Kraniotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk)	Reperfüzyon sonrası (120.dk)
Grup 1 (Sham, n=6)	91.27±5.8	96.33±6.4*	92.16±6.4	88.00±4.0
Grup 2 (Kontrol, n=6)	96.17±4.5	100.83±3.2	94.33±3.7	92.68±4.4
Grup 3 (Deks-80, n=6)	95.95±5.1	97.01±4.7	89.85±4.7	86.57±4.9
Grup 4 (Deks-320, n=6)	99.55±5.5	101.36±7.3	98.34±7.7	89.00±8.2*

*p<0,05, grup içi, kraniotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında.

Tablo 4. Grupların kalp atım hızı (KAH) verileri (Atım/dak, Ort. \pm SD).

	Kraniyotomi öncesi	Kraniyotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk)	Reperfüzyon sonrası (120.dk)
Grup 1 (Sham, n=6)	248.00 \pm 7.9	255.17 \pm 5.9*	246.00 \pm 3.3	244.66 \pm 2.9
Grup 2 (Kontrol, n=6)	250.00 \pm 6.8	257.83 \pm 5.2 *	246.66 \pm 12.1	238.66 \pm 12.9
Grup 3 (Deks-80, n=6)	250.16 \pm 8.2	256.00 \pm 6.9*	248.00 \pm 7.5	242.83 \pm 6.8
Grup 4 (Deks-320, n=6)	243.83 \pm 5.5	249.00 \pm 5.2	245.50 \pm 3.9	236.50 \pm 4.4

*p<0,05, grup içi, kraniyotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında.

şekilli doz yanıt eğrisine sahip olduğu bildirilmiştir (13,14). Halonen ve ark. (13) ratlarda yüksek dozlarda deksmedetomidin ile antikonvülan etkinin kalktığını bulmuşlardır. Selektif α 2-adrenoreseptör etkili deksmedetomidin de ortaya çıkan bu etkinin nedeni belli değildir. Çalışmamızda 80 μ g kg⁻¹ deksmedetomidin uyguladığımız grupta kafa içi basıncında meydana gelen artış, tedavi uygulamadığımız ve yüksek doz tedavi uyguladığımız gruba göre anlamlı olarak daha az gözlemlendi. Deksmetomidin uygulanan yüksek dozlarda, intrakranial basıncın daha fazla artışı, deksmedetomidinin U şekilli doz yanıt eğrisi ile açıklanabilir. İnsanlarda ve hayvanlarda alfa-2 adrenerejik agonistler serebral kan akımını azaltır (15). Deksmetomidinin serebral metabolik oksijen tüketimini azaltmadan serebral kan akımını azalttığı gösterilmiştir (16). Ishiyama ve ark. (17) deksmedetomidinin lokal uygulaması ile pial arter ve venlerde vazokonstriksiyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Serebral iske mi, stroke veya kafa travması sonrası plazma ve BOS'da ET-1 konsantrasyonu artar (18). Farelerde geçici orta beyin iskemisi sonrası beyin ekstraselüler sıvısında da ET-1 seviyelerinin iske mi ve reperfüzyon periyodunda yükseldiği gösterilmiştir (19). ET-1 seviyesindeki artışa arteriyel hipotansiyon, serebral iske mi ve nörolojik hasar eşlik eder (18). Hayvan ve insanlarda global ve fokal iske mi ile subaraknoidal hemoraji sırasında, endotelial peptitler plazma ve BOS'da artar (19). İskemiden sonra, BOS ET-1 seviyeleri 18 saat süresince yükselir (20). ET-1 seviyelerinin iskemik atak ve subaraknoidal kanamada plazma, BOS ve beyin dokusunda periyodik olarak yükseliyor olması, ET-1 seviyelerindeki çeşitli fazlardaki artışın (hipoksi, iskemik

atağın reperfüzyon periyodu) farklı yollardan iskemik alandaki doku perfüzyonunu bozabileceğini düşündürür. Normal koşullarda ET-1 ve ET-3'ün topikal veya intraparaknimal uygulanması etkili ve şiddetli iske miye yol açan uzun süren serebral damarlarda vazokonstriksiyon, ardından da geri dönüşsüz iskemik hasara yol açar (19). Labaik ve ark. (19) beyin parankimine eksojen ET-1 uygulanmasının, Laser Doppler flowmetri ölçümü ile hipoksik dönem dışında normoksi veya reoksijenasyon periyodunda infakt yapabileceği ve ET-1 salınımındaki artışın, serebral iskeminin herhangi döneminde hemodinamik bozukluklara neden olarak, geri dönüşsüz nörolojik hasar oluşturabileceğini bildirmiştir. ET-1, hipoksi veya iske mi benzeri durumlarda, endotelin dönüştürücü enzim tarafından işleme tabi tutularak aktif ET-1'e dönüştürülür (21). Sitimüle ET-1, ETA reseptörlerinin aktivasyonu ile voltaja bağlı Ca kanalları yoluyla Ca girişini artırarak, etkili ve uzun süreli serebral arterlerde vazokonstriksiyona neden olur (22). Kan damarlarında ETA reseptörünün aktivasyonu, intrasellüler Ca konsantrasyonunun artışı yoluyla vazokonstriksiyonla sonuçlanırken (23) ETB reseptörü nitrik oksit ve PGI2 salınımı ile vazodilatasyona aracılık eder (24). PGI2 platelet agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon etkisiyle santral sinir sisteminde iskemik hastalıkların tedavisinde kullanılır (25). Çalışmamızda düşük doz dexmedetomidin uyguladığımız grupta, hem kan hem de BOS'da ET-1 seviyesinin azalmasının, vazokonstriksiyonu azaltmak suretiyle düşük IPB ile ilişkili olabileceğini düşündük. Aynı zamanda bu grupta, sadece BOS da anlamlı olarak azalan PGI2 nin, doz bağımlı olarak siklooksijenazın inhibisyonuna bağlı vazodilatasyonun

Tablo 5. Grupların intraparaknimal basınç (IPB) verileri, (mmHg, Ort. \pm SD).

	Kraniyotomi sonrası	İskemi sonrası (60.dk)+	Reperfüzyon sonrası (120.dk)++
Grup 1 (Sham, n=6)	4.50 \pm 1.5	4.50 \pm 0.8	4.0 \pm 1.0*‡
Grup 2 (Kontrol, n=6)	4.66 \pm 0.7	5.82 \pm 0.6*	12.16 \pm 2.2*¶
Grup 3 (Deks-80, n=6)	4.32 \pm 0.4	5.52 \pm 0.9*	9.76 \pm 0.8*¶‡
Grup 4 (Deks-320, n=6)	4.51 \pm 0.5	5.87 \pm 1.1*	10.51 \pm 0.9*¶‡

* p<0,05, grup içi, kraniyotomi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında.

¶ p<0,05, gruplar arasında, sham grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında.

‡ p<0,05, gruplar arasında, kontrol grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında.

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

Tablo 6. Grupların PG I2 ve ET-1 verileri (Ort. ± SD).

	Prostaglandin I2 (Pg / ml)	Endotelin-1 (Pg / ml)
Grup 1 (Sham, kan, n=6)	105.42±20.46	53.34±10.70
Grup 2 (Kontrol, kan n=6)	103.30±53.62	81.22±21.52¶
Grup 3 (Deks-80, kan, n=6)	94.04±45.42	58.40±21.56#
Grup 4 (Deks-320, kan, n=6)	75.97±30.68	88.72±22.93¶
Grup 1 (Sham, BOS, n=6)	118.46±49.02	34.40±13.00
Grup 2 (Kontrol, BOS, n=6)	96.61±35.08	46.45±12.63¶
Grup 3 (Deks-80, BOS, n=6)	62.10±31.12&	34.85±13.35#
Grup 4 (Deks-320, BOS, n=6)	88.51±20.33	47.23±26.40¶

¶ p<0,05, gruplar arasında, sham grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında.

p<0,05, gruplar arasında, kontrol grubu (Grup 2) ile karşılaştırıldığında.

& p<0,05, BOS'da gruplar arasında, sham grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında.

engellenmesiyle, İPB de anlamlı bir yüksekliğin olmamasına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; deksmedetomidin geçici global serebral iskemide, endotelin-1 düzeyini azaltarak İPB'yi azaltabileceği düşünülmekle birlikte optimal etki süresinin, optimal konsantrasyonların ve spesifik olgu gruplarının belirlenebilmesi için daha fazla klinik araştırmaya gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- O'Mahony D, Kendall MJ. Nitric oxide in acute ischaemic stroke: a target for neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 1-3.
- Chan PH. Role of oxidants in ischaemic damage. *Stroke* 1996;27: 1124-9.
- García-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol* 2008; 48: 109-14.
- White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA, Krause GS. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000;79:1-33.
- Collard CD, park KA, Montalto MC, Alapati S, Buras JA, Stahl GL, Colgan SP. Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function. *J Biol Chem* 2002; 277: 14801-11.
- 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* 1991;75: 328-32.
- Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993; 79: 306-12.
- Bullock R, Word JD. Management of Head Trauma. Shoemaker W, Ayress S, Grenvick A(eds). *Textbook of Critical Care*. 3rd Edition. W. B. Saunders Company 1995;1449-56.
- Garsia JH, Anderson ML. Physiopathology of cerebral ischaemia. *Crit Rev Neurobiol* 1989;303-24.
- Peerless SJ, Yasargil MG. Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J Neurosurg* 1971; 35: 148-54.
- Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J*

Neural Transm 2001; 108:261-71.

- Zornow MH, Scheller MS, Sheehan PB, Strnat MA, Matsumoto M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth Analg* 1992; 75: 232-7.
- Halonen T, Kotti T, Tuunanen J, Toppinen A, Miettinen R, Riekkinen J. Alpha-2 adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, protects against kainic acid-induced convulsions and neuronal damage. *Brain Res* 1995; 693:217-24.
- Kuhmonen J, Pokorný J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkkonen J, Riekkinen P Sr et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87: 371-7.
- Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, Nakakimura K, Drummond JC. Dexmedetomidine, an alpha 2 –adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesth Analg* 1990; 70: 624-30.
- Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Steen PA. Effects of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71: 125-9.
- Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanebe Y, Shimonaka H. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg*. 1995; 81: 1208-15.
- Liu CC, Chen ZC, Cheng BC, Lin MT. Prior antagonism of endothelin-1A receptors alleviates circulatory shock and cerebral ischemia during rat heatstroke. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 177-87.
- Park L, Thornhill J. Hypoxic modulation of striatal lesions induced by administration of endothelin-1. *Brain Res* 2000; 883: 51-9.
- Lamp Y, Fleminger G, Gilad R, Galron R, Sarova-Pinhas I, Sokolovsky M. Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28: 1951-5.
- Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-63.
- Ziv I, Fleminger G, Djaldetti R, Achiron A, Melamed E, Sokolovsky M. Increased plasma endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23: 1014-6.
- Randall MD, Douglas SA, Hiley CR. Vascular activities of endothelin-1 and some alanyl substituted analogues in resistance beds of the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 685-99.

24. Takayanagi R, Kitazumi K, Takasaki C, Ohnaka K, Aimoto S, Tasaka K, et al. Presence of non-selective type of endothelin receptor on vascular endothelium and its linkage to vazodilation. FEBS Lett1991; 282: 103-6.
25. Gryglewski RJ, Nowak S, Kostka TE, Kusmiderski J, Dembinska KA, Bieron K, et al. Treatment of ischaemic stroke with prostacyclin. Stroke 1983; 14: 197-202.