



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

**AĞIR KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA  
PROPOFOL VE DEKSMEDETOMİDİN  
KULLANILMASININ ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.İŞİN GÜNEŞ

KAYSERİ-2007



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

**AĞIR KAFA TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA  
PROPOFOL VE DEKSMEDETOMİDİN  
KULLANILMASININ ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr.İŞİN GÜNEŞ**

Danışman

**Prof.Dr.ADEM BOYACI**

KAYSERİ-2007

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kafa Travması.....	3
2.1.1 Primer Beyin Hasarı.....	4
2.1.1.1 Skalp yaralanmaları.....	4
2.1.1.2 Kranyum fraktürleri.....	4
2.1.1.3 Kafa içi Hasarlanmalar.....	5
2.1.2 Sekonder Beyin Hasarı.....	6
2.1.3 Serebral kan akımı ve serebral kan basıncının rolü.....	7
2.1.4 Normal KİB ve KİB artışına bağlı beyin hasarı.....	8
2.1.5 İskemik/hipoksik beyin hasarı.....	9
2.2. Oksidan ve Antioksidan Sistemler.....	9
2.2.1. Serbest Radikaller.....	9
2.2.2. Beyin Travması ve Oksidatif Stres.....	10
2.2.2.1. Nitrik Oksit.....	11
2.2.3. Serbest Oksijen radikallerine Karşı koruyucu sistemler.....	12
2.2.3.1. Superoksid Dismutaz.....	13
2.2.3.2. Katalaz.....	13
2.3..Propofol.....	14
2.3.1. Fiziksel Özellikleri.....	14
2.3.2 Farmakokinetik Özellikleri.....	14
2.3.3 Kardiyovasküler etkileri.....	15
2.3.4 Solunum Sistemine etkileri.....	16
2.3.5 Santral Sinir Sistemine etkileri.....	16
2.3.6 Diğer Etkiler.....	17
2.3.7 Propofolün Antioksidan Özelliği.....	18
2.4.	
Deksmedetomidine.....	20
2.4.1. Farmakodinami.....	20

2.4.2. Sedatif, Anesteziye yardımcı ve Analjezik etkileri.....	22
2.4.3. Santral sinir sistemi Üzerine etkileri.....	23
2.4.4. Kardiyovasküler etkileri.....	25
2.4.5. Solunum Sistemine etkileri.....	25
2.4.6. Diğer etkiler.....	26
3. MATERYAL METOD.....	27
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	46
TEZ ONAY SAYFASI.....	57

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum Tıpta Uzmanlık Tezimin tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Adem Boyacı'ya teşekkür ederim. Tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteğinden dolayı Sn. Prof. Dr. Halit Madenoğlu'na ayrıca teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, beceri ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Sn. Prof. Dr. Adem Boyacı, Sn. Prof. Dr. Aliye Esmoğlu, Sn. Prof. Dr. Halit Madenoğlu, Sn. Doç. Dr. Kudret Doğru, Sn. Doç. Dr. Gülin Güler, Sn. Doç. Dr. Aynur Akın, Sn. Doç. Dr. Karamehmet Yıldız, Sn. Yrd. Doç. Dr. Fatih Uğur, Sn. Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tosun, Sn. Yrd. Doç. Dr. Cihangir Biçer ve Uzman Dr. Recep Aksu'ya teşekkür ederim. Tez çalışmalarım boyunca yardım ve desteklerinden dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışan bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tezimin biyokimyasal kısmındaki yardımlarından dolayı Sn. Öğr.Gör.Dr. Recep Saraymen'e teşekkür ederim. DEKAM personeline ve özellikle de Biyolog Sn. Celil Ünver ve Veteriner teknikeri Sn. Erkut Somak'a teşekkür ederim. Tezimin deney kısmındaki yardımlarından dolayı Nöroşirürji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sn. Doç. Dr. Ahmet Menkü hocama, Fizyolog Sn. Canan Arifoğlu'na teşekkür ederim. Son olarakta Tıpta Uzmanlık Eğitimi ve tez hazırlama dönemlerinde her türlü sabrı ve desteği bana gösteren sevgili eşim Sn. Doç. Dr. Tamer Güneş ve hayatımıza gelmesiyle renk katan minik oğlumuz Mithat Güneş'e teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

AKT.....	Ağır kafa travması
BHA.....	Butylated hydroxyanisole
BHT.....	Butylated hydroxytoluene
BOS .....	Beyin omurilik sıvısı
Ca <sup>++</sup> .....	Kalsiyum
CAT.....	Katalaz
cGMP.....	Siklik Guanosin Monofosfat
Cu.....	Bakır
DEKAM.....	Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
DNA.....	Deoksi ribonükleik asit
EEG.....	Elektroenselafografi
EPO .....	Eritropoetin
Fe <sup>+2</sup> .....	Ferro demir
Fe <sup>+3</sup> .....	Ferri demir
GABA.....	Gama amino butirik asit
g.....	Gram
GPx.....	Glutasyon peroksidaz
GSHrd .....	Glutasyon redüktaz
GSHtf .....	Glutasyon transferaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	Hidrojen peroksit
i.p.....	İntraperitoneal
KBB.....	Kan-beyin bariyeri
KİB.....	Kafa içi basıncı
LDL.....	Düşük dansiteli lipoprotein
LP .....	Lipid peroksidasyonu
MDA.....	Malondialdehit
ml.....	Mililitre
Mn.....	Mangan
Na.....	Sodyum
Na-K ATPaz.....	Sodyum-Potasyum adenin trifosfat

NADPH.....	Nikotinamid Adenin Dinükleotid fosfat
NMDA .....	N-metil-D-aspartat
NO .....	Nitrit oksit
NOS.....	Nitrik oksit sentaz
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> .....	Süperoksit
OAKB.....	Ortalama arteriyel kan basıncı
OH <sup>-</sup> .....	Hidroksil radikali
RO <sup>-</sup> .....	Alkoksil radikali
RO <sub>2</sub> <sup>-</sup> .....	Peroksil radikali
RNA .....	Ribonükleik asit
SEP.....	Somatosensoriyal evoke potansiyel
SKA.....	Serebral kan akımı
SKT .....	Spinal kord travması
SOD.....	Süperoksit dismutaz
SOR.....	Serbest oksijen radikalleri
SPB.....	Serebral perfüzyon basıncı
SSS.....	Santral sinir sistemi
SVB.....	Santral venöz basınç
SVD.....	Serebral vasküler direnç
XO .....	Ksantin oksidaz
Zn.....	Çinko
α .....	alfa

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Beyin dokusunda tespit edilen MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	34
<b>Tablo 2 :</b> Beyin dokusunda tespit edilen NO düzeylerinin gruplara göre dağılımı .....	36
<b>Tablo 3 :</b> Beyin dokusunda tespit edilen CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	37
<b>Tablo 4 :</b> Beyin dokusunda tespit edilen SOD aktivitesi .....	38

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Serbest oksijen radikallerinin kaynakları.....	10
<b>Şekil 2:</b> Propofolün yapısal formülü.....	14
<b>Şekil 3:</b> Deksmetomidinin yapısal formülü .....	20
<b>Şekil 4:</b> Alfa reseptörde Deksmetomidin etkisi.....	22
<b>Şekil 4:</b> Travma aleti.....	28
<b>Şekil 5 :</b> Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı.....	29

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1:</b> Beyin dokusunda tespit edilen MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı...35
<b>Grafik 2:</b> Beyin dokusunda tespit edilen NO aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....36
<b>Grafik 3:</b> Beyin dokusunda tespit edilen CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....37
<b>Grafik 4:</b> Beyin dokusunda tespit edilen SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....38



## ÖZET

Travmatik beyin hasarı günümüzde giderek artan yaygın bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Reaktif oksijen radikalleri ikincil beyin hasarı sırasında önemli rol oynamaktadırlar. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar oksidatif hasara karşı beyni koruyabilirler. Bu çalışmada, Sprague-Dawley ratlarda oluşturulan ağır kafa travmasında propofol ve deksmedetomidinin antioksidan enzimlerden katalaz (CAT) ve süperoksit dizmutaz (SOD) aktivitesi, membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi ve nitrik oksit (NO) düzeyi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Erkek ratlar dört gruba ayrıldı: Hiç travma uygulanmayan sham grubu, sadece travma uygulanan kontrol grubu, travma sonrasında propofol uygulanan grup (100 mg/kg, i.p.) ve travma sonrasında deksmedetomidin (100µ/kg, i.p.) uygulanan grup. Marmarou ve ark.nın tariflediği kafa travması modeli kullanıldı. Çalışmanın sonunda ratların beyin dokusunda MDA, NO, SOD ve CAT değerlerine bakıldı.

Sadece kafa travması uygulanan kontrol grubunda MDA düzeylerinin sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği tesbit edildi ( $p<0.01$ ). Propofol ve deksmedetomidin gruplarında MDA düzeyleri gerek kontrol gerekse sham grubuna göre daha düşük düzeylere indi ( $p<0,01$ ). Deksmetomidin grubunda MDA düzeyleri propofol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0,01$ ). Kontrol grubunda beyin NO düzeyleri sham grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Propofol ve deksmedetomidin'in travma sonrası NO düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecelerde düşürdüğü tesbit edildi ( $p<0,05$ ). SOD ve CAT düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç olarak propofol ve deksmedetomidin travmatik beyin hasarında oksidatif strese benzer şekillerde etki etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** kafa travması, propofol, deksmedetomidin, antioksidan, rat

# **ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PROPOFOL AND DEXMEDETOMIDINE AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS.**

## **ABSTRACT**

Traumatic brain injury is today an increasingly common and is the leading cause of death and disability. Reactive oxygen species play a role during secondary brain injury. Enzymatic or nonenzymatic antioxidants may protect brain tissue against oxidative damage. The present study was performed to assess the changes of endogenous indices of oxidative stress in the brain tissue from rats subjected to head trauma and whether treatment with propofol or dexmedetomidine modifies the levels of endogenous indices of oxidative stress and antioxidants.

Sprague-Dawley male rats were divided into four groups: non-traumatic sham group, trauma performed control, trauma with propofol (100mg/kg, i.p.), trauma with dexmedetomidine (100 $\mu$ /kg, i.p.) performed study groups. Brain injury in rats was performed as described by Marmarou et al. At the end of the experimental procedure, the animals were killed to determine brain tissue superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities as well as malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO).

MDA level of control traumatic brain injury group was significantly higher than sham operation group ( $p < 0.01$ ). MDA levels in propofol and dexmedetomidine groups were found to be decreased in comparison with control and also sham groups ( $p < 0.01$ ). MDA level of dexmedetomidine group was significantly lower than propofol group ( $p < 0.01$ ) NO level was found to be significantly increased in control group when compared to sham-operated group ( $p < 0.05$ ). Propofol or dexmedetomidine administration efficiently reduced NO levels ( $p < 0.05$ ). CAT and SOD activity remained unaffected by traumatic brain injury or either treatment models.

These results suggested that acute administration of propofol or dexmedetomidine altered the indices of oxidative stress similarly against traumatic brain injury

**Key Words:** Brain trauma, propofol, dexmedetomidine, antioxidant, rat

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travmaları öldürücü, sakat bırakıcı, uzun süre tedavi ve bakım gerektiren bir patoloji olup, ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Her gün biraz daha hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travmalarının insidansı ve buna bağlı mortalite ve morbidite riski giderek artmaktadır (1). Travma sonucu santral sinir sisteminde (SSS) ilk olarak *primer beyin hasarı* meydana gelmektedir. Primer beyin hasarı skalp yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon, beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar ve intrakranial kanama (epidural, subdural, intraserebral) gibi olayları içermektedir. Ancak kafa travması sonucu oluşan hasardan sadece primer harabiyet sorumlu değildir. Primer beyin hasarını takiben ortaya çıkan bir çok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak *sekonder beyin hasarı* oluşmaktadır (2,3).

Beyin hasarında rol oynayan sekonder doku hasarının prognozu önemli ölçüde kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenlerin bir kısmı önlenabilir ve ortaya çıkan hasar azaltılabilir (3,4). Böylece mortalite ve morbiditenin azalması mümkün olabilir. Sekonder beyin hasarının önemli bir kısmını travma sonucu beyinde antioksidan mekanizmalar arasında dengelerin bozulmasıyla açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ile meydana gelen lipid peroksidasyonu oluşturmaktadır. Serbest oksijen radikal önleyicilerinin, tedavi edici

etkileri ile SSS'de travma veya iskemi sonrası oluşan klinik ve histopatolojik olayları iyi yönde etkilediği bildirilmiştir (4).

Travma sonrası normal fizyolojisi bozulan beyinde oluşan oksidatif metabolitlerin ortamdan uzaklaştırılması, otonöregülasyonun da bozulması nedeniyle güçleşmektedir. Ayrıca, beyin oksidatif streslere karşı savunma mekanizmasının diğer organlara göre daha az olduğu bilinmektedir (2). Bu nedenle beyin antioksidan mekanizmalarının desteklenmesi gerekmektedir. Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara bağlı oluşan ikincil hasardan korunduğu oranda normal fizyolojisine dönebilir (2,4). Travma ile oluşan iskemi sonrası nöronal hasarı önlemek ve kötü nörolojik sonuçları düzeltmek için, serbest oksijen radikallerinin üretimini veya dağılımını azaltmak gerekmektedir. Serbest oksijen radikallerini inhibe eden ajanların, tedavi edici etkileri ile SSS'de travma veya iskemi sonrası oluşan kötü nörolojik tabloyu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (5).

İntravenöz anestezi bir ajan olan propofolün lipid peroksidasyonunu önleyerek beyni iskemik hasardan koruduğu belirtilmektedir (6).

Deksmedetomidin, yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir  $\alpha_2$  adrenoreseptör agonistidir. Deksmetomidin, respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (7).

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan ağır kafa travması (AKT)nda Propofol ve Deksmetomidinin antioksidan enzimlerden katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi ve nitrik oksit (NO) düzeyi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KAFA TRAVMASI**

Araç içi ve dışı trafik kazalarına bağlı kafa travması, hem batı ülkelerinde hem de ülkemizde çocuk ve genç yetişkinlerin ölümlerinin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Genel travmaya bağlı ölümlerin %50'si kafa travmasına bağlıdır. Kafa travmaları, erişkin yaş grubunda en sık dördüncü (%37) ölüm, 40 yaş altı insanlarda birinci sakatlık nedenini oluşturmaktadır. İtalya'da hastaneye başvuran her 100 bin kişiden 300'ünde ağır kafa travması görülmekte, yine her 100 bin kişiden 10'u bu nedenle hayatını kaybetmektedir (1,8). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 235 000 kişi kafa travması nedeniyle hastaneye yatmakta yaklaşık 50 000 kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir (9).

Kafa travmasına bağlı ölümlerin %50'si hastaneye ulaşmadan gelişmekte hastanedeki ölümlerin 2/3'ü ise ilk 24 saat içinde olmaktadır. Bu ölümlerin sadece 1/3'ü primer beyin hasarına bağlı iken, sekonder beyin hasarına bağlı ölümlerin %90'ı

kontrol edilemeyen kafa içi basınç (KİB) artışı ile ilgilidir (10). Özellikle son iki dekatta kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerde artış, yoğun bakımdaki hasta bakım tekniklerindeki gelişmeler ve travmatik beyin hasarından sonra gelişen ikincil nöronal hasarın fizyolojisinin anlaşılması ile birlikte mortalite oranları azalmış, prognozda belirgin düzelmeler gözlenmiştir (11).

Kraniyal boşluk, beyin dokusu, beyin-omurilik sıvısı, kan ve ekstraselüler sıvının bulunduğu kapalı bir kompartmandır. Kafa travmasını takiben kan ve doku ödeminin artmasıyla intrakraniyal kompartmanın hacmi genişler. Serebral iskemi, nöronal hasara ve serebral ödeme yol açar. Kafatasının hacmi sabit olduğundan intrakraniyal basınçta artma olur. İntrakraniyal basıncın artması, basınç gradyentinin oluşmasına ve herniyasyona yol açar. İntrakraniyal basınç artması, nabız sayısının yavaşlaması, arteriyel basıncın artması ile klinik olarak kendini belli eder. Basınç daha arttığında ise solunumun normal ritmi bozulur ve giderek düzensizleşerek apne gelişir (11).

### **2.1.1 PRİMER BEYİN HASARI**

Patofizyolojik olarak primer beyin hasarını fokal ve diffüz lezyonlar olarak ikiye ayırmamız mümkündür. Fokal beyin hasarı sonucunda tipik olarak kontüzyon ve hematomlar görülür. Fokal travmalar esas olarak uygulanan lokalizasyona ve büyüklüklerine bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi etkilerler. Difüz aksonal hasarlar ise sıklıkla motorlu araç yaralanmalarından sonra ortaya çıkar. Beyin ve beyin sapı boyunca aksonlarda morfolojik ve fonksiyonel hasarla karakterizedir ve beyaz cevherde diffüz dejenerasyona yol açar (12). Klinik pratikte difüz aksonal hasar ve fokal hasarlar çoğunlukla birlikte görülürler (11). Sık görülen primer kafa travmalarını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

#### **2.1.1.1. SKALP YARALANMALARI**

Künt travmalarda ezilme ve sıyrılmaya şeklinde yaralanma olabileceği gibi şiddetli travmalarda parçalanma ve hatta kranyum üzerinden tamamen sıyrılmaya şeklinde ciddi yaralanmalar olabilir. En sık görülen skalp yaralanması laserasyon veya avuzyon şeklinde olmaktadır (13).

#### **2.1.1.2. KRANYUM FRAKTÜRLERİ**

Kafatası fraktürleri lineer, komünike veya depresyon fraktürleri şeklinde olabilir. Fraktürlerin; üstünde uzanan bir laserasyonun varlığına veya fraktürlerin

paranasal sinüslere yada orta kulağa uzanışına göre, açık veya kapalı fraktürler olarak daha ileri bir sınıflaması yapılabilir (13).

### **2.1.1.3. KAFA İÇİ HASARLANMALAR**

**1- Kommosyo Serebri:** Travmadan hemen sonra kısa bir süre için şuur kaybıyla karakterize klinik tabloya kommosyo serebri denir. Bu, beyinde patolojik bir değişiklik olmadan, fizyopatolojik olarak beyin sapındaki uyanıklık durumunu idare eden retiküler formasyonun reversibl fonksiyon bozukluğu ile açıklanmaktadır.

**2- Kontüzyon ve Laserasyon:** Serebral kontüzyon ile laserasyon deyimleri arasında kesin bir sınır olmasa da, kontüzyon denilince; beyinde, sıyrıklar ve eziklerin yaygın olarak bulunduğu anlaşılır. Doku ve vasküler sistem yırtılmamıştır. Fakat kapiller staz oluşmuş BOS emilimi azalmış ve ödem meydana gelmiştir. Yer yer peteşiyel kanamalar görülebilir. Laserasyonda ise olay daha lokalize ve daha ciddidir. Damarlar yırtılmış ve beyin dokusunun bütünlüğü bozulmuştur. Beyin laserasyonunda sinir dokusu lezyonu geri dönüşümsüzdür ve hemen daima glial bağ dokusu oluşumu ile iyileşir (2,13).

**3- Epidural Hematom:** Epidural hematomlar nisbeten daha az sıklıkta görülmektedirler ve genellikle düşük hızlı künt travmalara bağlıdır. Epidural hematomda hastaların travma sonrası bilincini tamamen kaybetmeyen kısa süreli komaya giren ve toparlanan veya hasardan sonra devam eden komatöz halleri olur. Epidural hematomun yarısından fazlası serebral hemisferin konveksitesinde arteriya meninge media ve dallarının beslediği bölgelerde görülür. Epidural hematomlar sıklıkla temporal veya temporoparietal bölgede yer alırlar. %10'u frontal bölgede veya posteriyor fossada ortaya çıkar.

Hematomun klinik tablosu klasik olarak; kısa süreli bir şuur kaybı periyodu, bunu takiben bir lüsid interval ve daha sonra şuur kaybı ile fokal bulguların ortaya çıkmasıdır. En erken bulgular, ipsilateral pupilin dilate olmaya başlaması, bunu takiben internal ve eksternal okülomotor sinir paralizi ve şuur düzeyindeki hızlı bozulmadır (2,11).

**4- Subdural Hematom:** Subdural hematom, kanın duramater ile araknoid membran arasındaki subdural mesafede toplanmasıdır. Subdural hematomların büyük çoğunluğu venöz orjinlidir (2,11).

Akut subdural hematomlar, kural olarak post travmatiktir ve beynin hareketi ile bağlantılı lezyonlardır. Duranın iç yüzeyi ile beynin yüzeyi arasında bir köprü yapan bir

venin rüptürü veya beynin yüzeyindeki küçük bir arterin rüptürü ile oluşabilir, bunlar kafatası kırığının varlığında sıkça görülmelerine rağmen kırık yeri subdural hematomun karşı tarafında olabilir. Beyinde hemorajinin en sık kaynağı, genellikle patlamaya hazır lob olarak adlandırılan temporal lobun temporal polünün laserasyonu olabilir (2,11,13).

**5- İntraserebral Hematom:** İntrakraniyal hemoraji hafif veya şiddetli kafa travmalarından sonra oluşur ve genellikle kitle lezyonu oluştururlar. Parankim içerisindeki kan bilgisayarlı tomografide hiperdens gözlenir. İntraparankimal hematomların pek çoğu travmadan ancak 24 saat sonra görünür hale gelir. Bu nedenle klinik kötüleşme veya progresif kontrol edilemeyen intrakraniyal hipertansiyon durumlarında yeniden görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Büyük intraserebral hematomlar, beynin frontal ve temporal bölgelerinde bulunur. İntraserebral hematomlar, kurşun yaralanmaları, perfore yaralanmalar ve depresyon fraktürleri gibi darbenin, kafanın nispeten küçük bir bölgesine isabet ettiği vakalarda görülür (11).

### 2.1.2. SEKONDER BEYİN HASARI

Primer beyin hasarı, travma sırasında direkt olarak mekanik kuvvetlerin etkisiyle oluşmaktadır. Sekonder beyin hasarı ise travmadan bir süre sonra ortaya çıkan ve başlangıçtaki darbeye karşı vücudun sistemik fizyolojik cevabı sonucunda oluşan nöronal hasardır. Beyin travmasını takiben nöronal hasarın yayılmasında rol oynadığı düşünülen birçok biyokimyasal madde mevcuttur. Bu maddelerin salınımı hücrelerin membran bütünlüğünü bozarak ve iyon değişikliklerine yol açarak hasar görmüş olan beynin daha da kötüleşmesine yol açacak bir süreci başlatmaktadır. Bu maddeler glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler, sitokinler ve serbest radikallerdir (14-16).

Hipoksi ve hipotansiyonun sekonder beyin hasarının oluşmasında temel rol oynadığı bilinmektedir (11,17). Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde serebral kan akımı normal bireylerin yarısına kadar inmekte ve iskemik sınırlara varmaktadır (18). Serebral kan akımındaki azalmayla birlikte travma sonrası iskemiye daha duyarlı hale gelmiş olan hasarlı beyin, hipotansiyonu letal bir komplikasyon haline getirmektedir. Kafa travması sonrasında yapılan otopsilerde %80 oranında post travmatik iskemik lezyonlara rastlanmıştır (11).

Kafa travması sürecindeki olayların birden fazlası genellikle aynı anda olur ve intrakraniyal olarak birbirlerine karşı etkileri karmaşık olabilmektedir. Bu olayların



çoğu, intrakraniyal basıncın artması ile sonuçlanır. İntrakraniyal bir kompartmanla diğeri arasında farklılık ortaya çıkar ise beyin şişmeleri ve herniasyonların görülme ihtimali mevcuttur. Beyin perfüzyon basıncı, intrakraniyal basıncın artması veya sistemik arteriyel basıncın azalması nedeniyle düşebilmektedir. Sonuçta serebral dolaşım zarar görebilmektedir. Eğer sistemik hipoksi mevcutsa beyin oksijenasyonunun daha fazla tehlike altında olduğu söylenebilir. Otopsilerde en sık görülen sekonder lezyonun hipoksik/iskemik beyin hasarı olması sürpriz olmamalıdır (11,19).

Demopulos ve arkadaşları (20) santral sinir sisteminin serbest oksijen radikallerine karşı duyarlı olmalarının bazı nedenlere bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu nedenler:

1-Santral sinir sistemindeki hücreler membran lipidleri doymamış yağ asitleri ve kolesterolden zengindir. Bu nedenle serbest radikallere karşı duyarlıdır. Ayrıca beyin radikallere karşı koruyucu enzimlerden yoksundur.

2-Beyinde demir konsantrasyonu yüksektir ki bu da serbest radikal oluşumunu artırıcı bir özelliktir.

Serbest oksijen radikal oluşumu başladıktan sonra kendiliğinden yayılan bir olaydır. Bu olay demir varlığında daha da şiddetlenmektedir.

### **2.1.3. SEREBRAL KAN AKIMI (SKA) VE SEREBRAL PERFÜZYON BASINCI (SPB)'NİN ROLÜ**

SKA, 100 gram (g) beyin dokusundan 1 dakikada geçen mililitre (ml) cinsinden kan miktarıdır. SPB, kanı beyine iten güç olup, ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) ve KİB arasındaki farktan oluşur ( $SPB = OAKB - KİB$ ). Serebral vasküler direnç (SVD) ise, kanın serebral arterlerden venlere doğru akımına karşı koyan güçtür. Bu da başlıca kan viskozitesine ve vasküler faktörlere bağlıdır. SKA formüle edilecek olursa;  $SKA = SPB / SVD$  (11,21).

SKA genellikle arteriyel damar çapı değişiklikleri ile ayarlanır. Kapasiteli damarlar olarak bilinen serebral kapillerler, venüller ve venler de SKA değişikliklerinde önemli rol oynarlar. SKA değerleri SVD ile değişir. Direnci azaltan faktörler serebral vazodilatasyona neden olarak SKA'nı artırır. Direnci artıran faktörler serebral vazokonstriksiyona neden olarak SKA'nı azaltır. Direnci azaltan faktörler; kan pH düşmesi, serebral metabolizma artması,  $pCO_2$ 'nin artması ve  $pO_2$ 'nin 50 mmHg'nin

altına inmesidir. Direnci artıran faktörler; kan pH yükselmesi, serebral metabolizma azalması ve  $pCO_2$ 'nin azalmasıdır (21). SKA değeri beyinde bölgesel olarak değişmekte olup, ortalama 50 ml/100g/dk'dır. SKA 18 ml/100g/dk'ın altına düşerse irreversibl nöronal hasar ortaya çıkar. Serebral kan akımını klinik olarak ölçmek güç olduğu için serebral perfüzyonun yeterli olup olmadığını değerlendirmek için SPB değerlendirilir (11).

Akut kafa travmasında kanın beyine ulaşması yeterli değildir. KİB'nin artması SKA'nı azaltır (22). Bunun sonucu olarak da beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalacak, aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan impulslar bulbusta bulunan vazomotor refleksi uyararak kalpten pompalanan kanı artırır. Buda sistemik arteriyel kan basıncı artırarak SKA'nın artmasına neden olur. Böylece beyin dokusunun beslenmesi için gerekli olan perfüzyon basıncını temin etmeye çalışır. Bu koruyucu mekanizma "Cushing refleksi cevabı" olarak bilinir ki, kliniklerde ani tansiyon yükselmesi ile karakterizedir (23). Kan basıncındaki bu artma ile SPB korunmaya çalışılır. Akut kafa travmalı hastalarda, serebral dokuların kanlanması için gerekli olan perfüzyon basıncı 70mmHg üzerinde olmalıdır (11,24). Ortalama SPB'ı 50 mmHg'nin altına indiğinde hipoksi, 40 mmHg'nin altına indiğinde iskemi oluşur ve beyinde otoregülasyon bozularak irreversibl değişiklikler başlar (25). Hipoksi sonucu arteriyel kanda  $pCO_2$  miktarı artar,  $pO_2$  miktarı azalır. Bu da serebral damarlarda vazodilatasyona neden olur. Artan intrakraniyal kan akımına bağlı olarak KİB'da artar. Kan gazlarındaki değişiklikler ( $pCO_2$ 'nin artması,  $pO_2$ 'nin azalması) solunum yetmezliği veya hipoventilasyona bağlıdır (11).

#### **2.1.4. NORMAL KİB VE KİB ARTIŞINA BAĞLI BEYİN HASARI**

Kafa travmasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi de KİB'dir. KİB arttığında önce kan, sonra da BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri beyin doldurur. Beyindeki bu yer değiştirme herniyasyon tablolarını meydana getirir. KİB'in normal değerleri erişkinlerde 0-10 mmHg dır. Erişkinlerde 20 mmHg (1 mmHg = 1.36 cmH<sub>2</sub>O) üzeri basıncın 5 dakikadan uzun sürmesi patolojik olarak kabul edilir. KİB'in normal sınırlarda tutulması, kafa travmalarında mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Bu sebeple akut kafa travmasında bütün tedavi şekilleri KİB'nı azaltmayı amaçlamalıdır (11).

### **2.1.5 İSKEMİK/HİPOKSİK BEYİN HASARI**

AKT'de bazı hastalar, KİB artışı veya arteriyel hipotansiyona bağlı SPB'i düşüklüğünden kaynaklanan iskemik/hipoksik beyin hasarı riskiyle karşı karşıya kalmaktadır(26,27). Komadaki hastaların %65'inde hipoksi, %16'sında da hipovolemik şok tespit edilmiştir. Kafa travmalı hastaların bilgisayarlı beyin tomografisi incelemesinde subaraknoid kanama görülmesiyle vazospazm gelişmesi arasında önemli ilişki gösterilmiştir. Post travmatik serebral vazospazm iskemik nörolojik defisitlere yol açabilmektedir. Kafa travmasını takiben ortaya çıkan, vazospazm değişik serilerde %5-41 arasında bildirilmiş olup, insidansının da travmanın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (28).

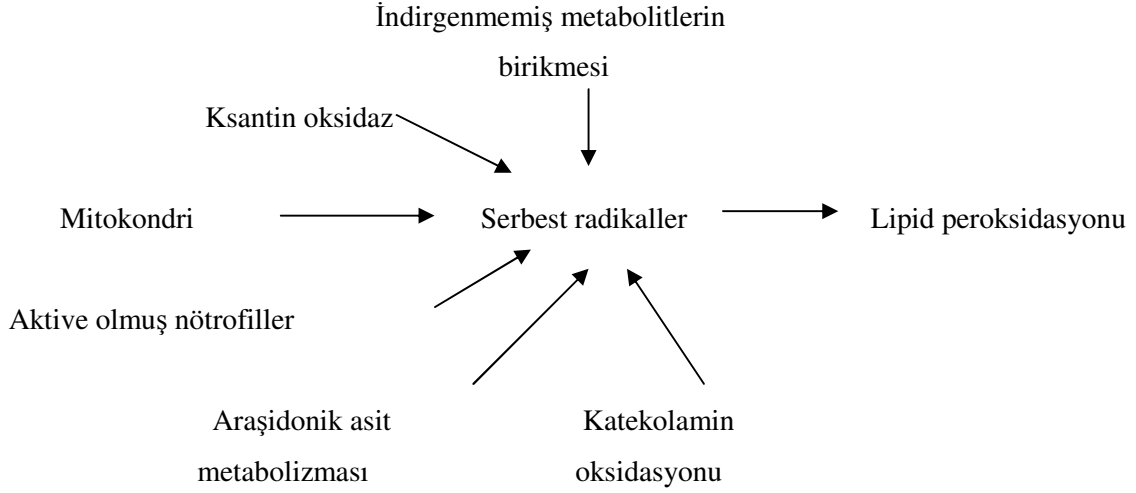
## **2.2. OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER**

### **2.2.1. SERBEST RADİKALLER**

Atomların ve moleküllerin yapısında elektronlar çiftler halinde bulunurlar. Her çift, nükleus etrafındaki boşlukta hareket eder. Serbest radikal, bir yada daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren yapılar olarak tanımlanır. Çiftleşmemiş elektronlar atom veya molekülün kimyasal reaktivitesini değiştirir ve onu daha reaktif hale getirirler (29,30).

Reaktif serbest radikaller, radikal olmayan pekçok molekül ile de reaksiyona girebilirler. Böylece serbest radikal zincir reaksiyonu yoluyla yeni radikallerin ortaya çıkmasına neden olurlar ( Ör: Lipid peroksidasyonu)(31).

Normal şartlar altında serbest oksijen radikal (SOR) üretimi ve yıkımı arasında bir denge vardır. İskemi yaratan olaylarda (ödem, damar hasarı, damar oklüzyonu) SOR'ların üretimi artmaktadır. Serebral iskemide rol oynayan SOR'lar arasında ; Süperoksit ( $O_2^-$ ), NO, Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ) ve Hidroksil Radikali ( $OH^-$ ) sayılabilir (32).



**Şekil 1.** Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

### 2.2.2. KAFA TRAVMASI VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, eliminasyonundan çok daha yüksek oranlarda serbest radikal oluşumu olarak tanımlanabilir (32). Başka bir deyişle pro-oksidan-antioksidan dengesinin birincisinin lehine hasar verici şekilde değişmesidir (33). Oksidatif stres, gerek ani gerekse geçmiş hücre ölümünden sorumludur. Beyin dokusu çok yüksek oranlarda oksijen tüketmekte buda onu oksidatif strese duyarlı kılmaktadır. Travmayı takiben kan-beyin bariyeri bozulmakta serebral iskemi ve ödem oluşmaktadır. Metaloproteinlerden metaller mobilize olmakta (Hemoglobinden demirin mobilize olması gibi) ve serbest radikallerin üretimini katalize etmeye başlamaktadırlar. Kafa travmasını takiben serbest oksijen radikallerinin oluşumu ödemli beyin hücrelerinde intrasellüler kalsiyum (Ca) artışının bir sonucudur. Ayrıca hücre içi Ca'un artışı nitrik oksit sentaz (NOS) ve ksantin oksidaz enzimlerini aktive etmekte dolayısıyla da serbest radikal üretimi ve NO artmaktadır. Oksijen radikallerinin NO ile birleşmesi toksik bir madde olan peroksinitritin oluşmasına neden olmaktadır. Aşırı Ca birikimi nörotoksisite ile sonuçlanan birçok membran, stoplazma ve nükleer olayın başlamasına katkıda bulunmakla birlikte, bu olaylar serisinin başlatılması için Ca tek başına tetikleyici bir faktör olamaz. Ancak Ca'un hücre içerisindeki lokalizasyonu ve akışı bu olayda son derece kritik bir role sahiptir. Hücre içerisine Ca girişi geniş bir enzim serisini harekete geçirerek nöron hasarlanmasını oluşturur. Bu enzimler serisinde protein kinaz C, fosfolipazlar, proteazlar ve NOS vardır. Serbest radikaller Sodyum Potasyum Adenin

Trifosfataz (Na-K ATPaz) aktivitesini inhibe ederek te nekroza yol açmaktadırlar (32-34).

Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu da inflamatuvar reaksiyonlar veya eksitotoksisite de mediyatör rolü oynayan serbest radikallerin oluşumuna yol açmakta buda nöronal hasarla sonuçlanmaktadır. Serbest radikaller, serbest demirin varlığında hücresel membranlarda peroksidasyonu başlatmaktadır. Bu süreç devam ederse nöronların sinaptik fonksiyonlarında ve membranlarda değişikliklere yol açmaktadır. Post travmatik epilepsi bu sürecin bir sonucudur (34).

Travma ve inme beyinde glutamatın ekstraselüler konsantrasyonunda da artışa yol açmaktadır. Bu eksitator aminoasid şişmiş veya hasar görmüş nöron ve astrositlerden ekstrasellüler sıvıya salınmaktadır. Sellüler enerji depolarının azalması ve membran proteinlerindeki oksidatif hasar osmotik hücre ölümüne yol açmaktadır. Hücre hacmindeki artış plazma membranlarındaki kanalları aktive etmekte ve sitozolik glutamatın hücre dışına çıkmasını hızlandırmaktadır. İnsanlarda kafa travmasını takiben ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Sekonder iskemik beyin hasarının, intrakraniyal basınç artışının ve kötü prognoz bu yüksek glutamat düzeyine bağlı olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres sırasında esas olarak ortaya çıkan serbest radikaller  $O_2^-$  ve NO dir (33).

**2.2.2.1 Nitrik Oksit** : NO, insanlarda en önemlisi L-arginin olmak üzere çeşitli kaynaklardan endojen olarak üretilmektedir. NO, L-arginin aminoasidinden NOS enzimleri olarak bilinen enzim kompleksi tarafından sentezlenir. Oluşan NO hedef hücrede solubl guanilat siklazın hem yapısındaki iki değerlikli demir ile reaksiyona girerek bu bileşiğin aktifleşmesine ve hücre içinde siklik guanosin monofosfatın (cGMP) artmasına neden olur. Bu işleyişte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH), kalsiyum, kalmodulin NOS üzerine katalizör etkilidir (35,36).

Santral sinir sisteminde L-arginin nitrik oksit yolu gösterilmiştir. Sıçanların serebellar hücrelerinin bir glutamat reseptör antagonisti olan N-metil-D-aspartat (NMDA) tarafından uyarılmasıyla endotelden derive olan bir relaksasyon faktörü salınmaktadır (37). İnsan ve hayvan beyinlerinin hemen hemen tüm bölgelerinde NO sentezinin olduğu bilinmektedir. NO ayrıca sinir sisteminin yayıldığı tüm vücut bölgelerinde bir transmitter olarak fonksiyon görür. Eksitator amino asitlerin uyarılması NOS aktivasyonuna yol açar ve sonuçta aşırı NO sentezi ile serebral iskemi oluşur. Henüz daha tartışmalı olmakla birlikte hayvanlarda serebral infarkt ve epilepside bu

teoriyi destekleyen bulgular vardır (35,36). Deneysel çalışmalarda NOS'un bloke edilmesi fokal serebral iskemi modellerinde kortikal infarkt alanında belirgin azalmayla sonuçlanmıştır (38).

Serbest radikallerin ve oluşturdıkları hasarın delillerini çok farklı metodlarla değerlendirmek mümkündür. Örneğin sitokrom C ile kaplanmış implante elektrotlar aracılığıyla ekstrasellüler süperoksit anyon konsantrasyonu ölçülebilir. Beyin dokusunda veya vücut sıvılarında serbest radikallerin eksojen salisilat ile reaksiyona girmesi ile oluşan dihidroksi benzoik asid ölçümü diğer bir yöntem olabilir. Lipid peroksidasyonu (LP) nu ölçmek te mümkündür. Peroksidasyon sonucu ansatüre yağ asidleri direkt olarak ölçülebilen malondialdehit veya 4-hidroksinonenal gibi aldehit derivelerine dönüşür (32). LP sırasında açığa çıkan ürünlerden olan MDA, konjuge dien, organik hidroperoksit ve pentan gibi ürünlerin seviyeleri kantitatif olarak ölçülebilmekte ve böylece SOR ile indüklenen peroksidasyonun derecesi belirlenebilmektedir (39). Örneğin hayvanlarda travmatik beyin hasarından sonra MDA konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (40).

### **2.2.3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI KORUYUCU SİSTEMLER**

Antioksidanlar, okside edilebilir bir madde ile karşılaştığında, düşük konsantrasyonlarda bile o maddenin oksidasyonunu önleyen veya geçiktiren ajanlardır (41). Bunlar;

1. Lokal oksijen konsantrasyonlarının azalması veya oksijenin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlarlar.
2. Katalitik metal iyonlarının ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlarlar
3.  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  gibi reaktif oksijen türlerini, non- radikal ürünlere dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırılmasını kolaylaştırırlar.
4.  $^{\cdot}OH$ , alkoksil radikalleri ( $RO^{\cdot}$ ) ve peroksil radikalleri ( $RO_2^{\cdot}$ ) gibi peroksidasyonun başlatılmasına neden olan radikallerin temizlenmesini sağlarlar.
5. Süreci başlatan zincirin kırılmasını sağlarlar (zinciri sürdürücü peroksil ve alkoksil gibi radikallerle reaksiyona girerek, yağ asidi yan zincirinden hidrojen çıkarılmasını önlerler).
6. Singlet oksijenin temizlenmesi veya bastırılmasını sağlarlar.

Antioksidanlar radikal oluşumunu engellemek suretiyle hasarın herhangi bir aşamasında hücreyi etkileyebilirler.

SOD ve CAT , sırasıyla  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'in detoksifiye edilmesini sağlayan hücre içi enzimlerdir. Normal aerobik metabolizma sırasında bu enzimler uyum içerisinde çalışarak toksik oksijen ürünlerini uzaklaştırırlar. Böylece Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi ve demir bağlayan proteinlerin üretimi için gerekli olan düşük moleküler ağırlıklı demirin güvenli bir şekilde ortamda bulunmasına izin verirler (42).

**2.2.3.1. SOD:** Bakır (Cu)-çinko (Zn) içeren, mangan (Mn) içeren ve demir (Fe) içeren alt tipleri vardır. Cu-Zn SOD enzimi  $O_2^-$  detoksifikasyonunda anahtar bir enzimdir.  $O_2^-$ 'ni  $H_2O_2$ 'e dönüştürür ( $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ ). Mn-SOD enzimi başlıca mitokondri matriksinde yerleşmiştir. Ayrıca mitokondri dışında da bulunur. Fe-SOD dismutasyon reaksiyonunu yürütür, ama diğer SOD'lara göre daha yavaş oluşur (33).

**2.2.3.2. CAT:**  $H_2O_2$  biyolojik sistemler için zararlıdır ve  $HO^-$  oluşumunu artırmaktadır. Bu nedenle  $H_2O_2$ 'in uzaklaştırılması gerekmektedir, bunu yıkan enzim CAT'dır ( $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ ) . CAT, glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Doku CAT aktiviteleri çok farklılık göstermektedir. En yüksek aktivite karaciğer ve böbrekte saptanmıştır (33, 43).

Oksidatif stres sırasında hücre membranlarının hidrofobik lipid katmanında çok sayıda lipofilik radikaller oluşmaktadır. Lipofilik radikallerin ortadan kaldırılması için farklı antioksidanlar görev alırlar.

Alfa-tokoferol (Vitamin E) hücre membranına bağlanabilen, zincir reaksiyonunun kırılmasında rol alan bir antioksidandır. Lipid peroksidasyonu bir kez başlarsa peroksil radikalleri yağ asitleri yerine alfa tokoferolle reaksiyona girmekte ve oksidatif süreci sonlandırmaktadır. Önemli bir nöroprotektif ajan olmasına rağmen beyin dokusuna olan uptake'inin yavaş olması etkinliğini sınırlamaktadır (44).

Lazeroidler, glukokortikoid yapısında olmayan 21- aminosteroidlerdir ve santral sinir sistemi travma ve iskemilerinde klinik etkinlikleri gösterilmiştir. Bu grubun bir üyesi olan tirilazad mesylate spinal kord ve kafa travmalarında kullanılmaktadır (41,45).

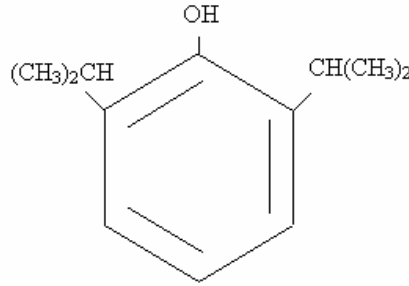
C Vitamini, Ferri demiri ( $Fe^{+3}$ ) Ferro demire ( $Fe^{+2}$ ) indirgeyen  $O_2^-$  dışındaki tek hücresel ajandır. Askorbik asit düzeyinin düşük olması tüm kronik inflamatuvar hastalıklarda ve lipid peroksidasyonunun arttığı durumlarda önemli rol alır. Diyetle C

vitamini alımının akut sigara içimi ile oluşan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (44,45).

Melatonin, HO<sup>-</sup> temizleyen güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen en potent antioksidandır. Lipofilik bir madde olduğu için kan-beyin bariyeri de dahil bir çok kompartmana girerek geniş bir antioksidan özellik gösterir, bu diğer antioksidanlara karşı bir üstünlüktür (46).

### 2.3. PROPOFOL

Propofol kimyasal olarak bir 2,6 diizopropil fenol'dür (Şekil 2)(47-49).



Şekil 2. Propofolün yapısal formülü

#### 2.3.1. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Propofol, hipnotik özellikleri olan alkilofenol grubundandır. Alkilofenoller oda ısısında yağdırlar ve sıvı solüsyonlarda erimezler. Sunulan % 1'lik propofol formülasyonu, % 10 soya yağı, % 2,25 gliserol ve % 1,2 yumurta fosfatidi içerir (48,50) pH'sı 7,0 olan bu solüsyon hafif visköz ve süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Şimdiki formülasyonlarında % 0,005 disodyum edetat veya % 0,025 sodyum metabisülfid vardır. Bu mikroorganizmaların büyüme hızlarını azaltmaya yardımcı olur (49).

#### 2.3.2. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Kan seviyesi, 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> dozdaki propofolün bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyon sonucu hızla düşer. Propofolün birincil distribüsyon yarı ömrü 2-3 dakikadır. Terminal yarılanma ömrü 3.6-63.0 saat, klirensi 870-2140 ml.dk<sup>-1</sup> ve dağılım volümü 180-1730 litredir. Belirlenen bu klirens, karaciğer kan akımından yüksektir. Bu nedenle ekstrahepatik metabolizmanın varlığı ileri sürülmektedir. Yüksek



klirensi ve kan konsantrasyonunun hızla düşüşü, propofolü tek başına, N<sub>2</sub>O (Azot Protoksit) veya opiyoidler ile birlikte kullanıldığında ideal bir anestezi ajan haline getirmektedir (49).

Propofolün farmakokinetiği; yaş, genetik yapı, ağırlık, yandaş hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar daha büyük dağılım volümü ve klirens hızına sahiptir, fakat eliminasyon yarı ömrü, kadın ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda klirens ve santral kompartman volümü azalmıştır. Çocuklarda ise santral kompartman volümü yüksek, klirens hızlıdır. Karaciğer hastalıklarında aktif kısım ve santral kompartman volümü artmaktadır (49).

Propofolün yüksek yağ çözünürlüğü etki başlangıcının tiyopental kadar hızlı olması ile sonuçlanır (bir kol-beyin dolaşım zamanı). Tek bir bolus dozundan sonra uyanma çok hızlıdır (2-8 dakika). Çoğu araştırmacı propofolden derlenme çok hızlı olduğunu; tiyopental, metoheksital ve etomidattan daha az etki oluşturduğunu söyler. Yaşlı hastalarda dağılım volümü düşük olduğu için daha düşük indüksiyon dozu tavsiye edilir (48).

Propofol glukuronid ve sülfatlarla konjüge olarak metabolize olur. Metabolitleri propofol glukuronid, 1 ve 4-guinol glukuronidler ve 4-guinol sülfattır. Ekstrahepatik metabolizma karaciğer transplantasyonu geçirecek hastaların anhepatik fazında doğrulanmaktadır. Akciğerler bu anhepatik metabolizmanın yeri olarak görünmektedir. Böbrekten, % 1'den azı değişmemiş metabolitler halinde atılır. Yalnızca % 2'si feçesle atılır (49).

### **2.3.3. KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ**

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine en belirgin etkisi sistemik kan basıncını düşürmesidir. Bu etkisini esas olarak sempatik sinir sisteminin vazokonstriktör aktivitesini inhibe ederek kardiyak kontraktileti ve preloadu düşürerek yapmaktadır. Hipovolemik hastalarda daha şiddetli kan basıncı cevapları ile karşılaşmak mümkündür. Yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve yaşlılık hipotansiyonu daha da şiddetlendirir (51). Propofol ayrıca hipotansiyona normal arteriyal barorefleks cevabı bozar; bu nedenle indüksiyonu takiben kalp hızı anlamlı derecede değişmez. Nadiren, vagal aracılı refleks bradikardi yoluyla preloadda göze çarpan bir düşüş olur. Kalp hızındaki ve kardiyak debideki değişiklikler kardiyak problemi olmayan hastalarda genellikle geçici ve anlamsızdır. Fakat yeterince şiddetli olursa, özellikle

yaşlı hastalarda, negatif kronotropik ilaç alan hastalarda ve okülokardiyak refleksiyle ilişkili cerrahi prosedürlerde asistoliye yol açabilir. Çocuklarda propofolle anestezi induksiyonunu takiben, kalp hızında ve ortalama arter basıncında % 10-20 düşüş bildirilmektedir (51,52).

### **2.3.4. SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ**

Propofol, solunum sistemini belirgin olarak etkiler. Doza bağımlı solunum depresyonu ve apneye neden olur. Propofol bilinçli sedasyon amacıyla subanestezik dozlarda kullanıldığında bile hipoksiye solunumsal yanıtı ve hiperkarbiye normal cevabı baskılar. Apne süresi ve insidansı doza, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlı olarak değişir. Propofolün  $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  induksiyon dozunu takiben solunum sayısı iki dakika süre ile azalır. Tidal volüm ise dört dakika süresince azalmış olarak devam eder. Propofol'ün  $100 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$  idamesi, tidal volümde % 40 düşüş ve solunum sayısında % 20 artış ile sonuçlanır. İnfüzyon hızını iki kat artırmak, tidal volümdeki düşüşü artırırken, solunum sayısını daha fazla artırmaz. Karbondioksit artışına solunumsal yanıt, propofol idamesi süresince azalır. Hipoksiye solunumsal yanıtı  $50-120 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$  propofol infüzyonu baskılar. Kronik obstrüktif hastalığı olanlarda, propofolle bronkodilatasyon gelişir. Ancak bu etki, halotandaki kadar belirgin değildir. Propofol histamin salınımına neden olsa bile, barbitürat ve etomidatla karşılaştırıldığında astımlı olan ve olmayan hastalarda wheezing insidansı daha düşüktür ve astımlı hastalarda kontrendike değildir. Propofol üst hava yolu reflekslerini tiyopentalden daha etkili bir şekilde baskılar. Bu da laringeal maske yerleştirilmesi ve kas gevşetici kullanılmaksızın yapılan trakeal entübasyonu kolaylaştırır (49,51).

### **2.3.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ**

Anestezi ve yoğun bakımda yaygın olarak kullanılan bir ajan olan propofol'ün serebral iskemi modellerinde nöroprotektif etkisi araştırılmıştır (53-57). Bu konuda yapılan gerek in vivo gerekse in vitro çalışmalarda çok farklı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte geçici fokal iskemilerde postiskemik hasarı azalttığı gösterilmiştir (6,58,59). Propofolün bu nöroprotektif etkisini açıklamak için de birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında: Oksijenin serebral metabolizma hızını azaltması (60,61), hem lipofilik hem hidrofilik radikaller üzerinde antioksidan aktivite göstermesi

(53, 62), GABA tip A reseptörlerinin aktivasyonu, glutamat reseptörlerinin inhibisyonu (63), Sodyum ( $\text{Na}^+$ ) kanallarına bağı glutamat salınımını azaltarak ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunu düşürmesi, veya glutamat uptake'ini artırması sayılabilir (53,64).

Propofolün nikotik asetilkolin reseptörlerinin kanal açılma zamanını azalttığı gösterilmiştir. Hipnoz,  $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozu takiben hızla başlar. Hipnoz süresi doza bağlıdır ve 5-10 dakika sürer. Subhipnotik dozlarda propofol sedasyon ve amnezi oluşturur. Stimülasyon uygulanmayan gönüllülerde  $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$  propofol infüzyonu, bu amaç için yeterlidir. Daha yüksek infüzyon hızlarına rağmen operasyon sırasında farkında olma bildirilmektedir. Halüsinasyon, seksüel fantaziler ve opustotonus propofol anestezisinden sonra bildirilmektedir (49).

Propofol serebral kan akımını azaltır ve kafa içi basıncı artmış veya normal olan hastalarda kafa içi basıncını düşürür (48,49). Propofol serebral oksijen tüketimini düşürür ki bu, beynin iskemik hasarını önlemek için yararlıdır (61).

Propofol Elektroensefalografi (EEG) de doza bağı değişiklikler yapar. Propofol sedasyon amacıyla düşük hızda verildiği zaman EEG'de beta aktivitesini artırır, bilinç kaybı oluşturduğu zaman delta aktivitesi artar, daha yüksek infüzyon hızlarında EEG'de burst supresyona neden olur (52). Propofolün antikonvülzan özellikleri baskındır, status epileptikus tedavisinde başarıyla kullanılır ve epileptik hastalar için güvenilirdir (51).

Propofolle indüksiyona, subkortikal glisin antagonizmasından kaynaklandığı tahmin edilen, kas seyirmesi, spontan hareketler, opustotonus veya hıçkırık gibi eksitatuvar reaksiyonlar eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetlerle karışabilir. Propofol anestezisi indüksiyonu ve idamesi süresince göz içi basıncını anlamlı derecede düşürür (48,49).

### **2.3.6. DİĞER ETKİLER**

Propofolün yeni formülasyonları nondepolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerle oluşturulan nöromüsküler blokajı potansiyalize etmez (48,49).

Propofol malign hipertermiyi tetiklememektedir. Bu nedenle malign hipertermi riski olan hastalarda, tercih edilecek ajandır. Porfirialı hastalarda da güvenle kullanılır (49).

Propofolün emülsiyonundaki koruyucu maddelere karşı anaflaktoid reaksiyonlar ve doğrudan propofole karşı bazı hastalarda immün yanıt geliştiği bildirilmektedir (51). Propofole karşı anaflaktoid yanıt geliştiren hastaların çoğunluğunda allerji öyküsü mevcuttur. İlaç allerjisi olanlarda propofol dikkatle kullanılmalıdır (49).

Propofol anlamlı derecede antiemetik etkiye sahiptir. Propofolün antiemetik etkisinin süresi, etkili dozu ve etki mekanizması hala bilinmemektedir (51).

Propofol enjeksiyonundan sonra hastaların % 28-90'ında ağrı görülür. Sedasyon amacıyla düşük dozlarda verilse bile % 33-50 oranlarında ağrı görülür. Propofole bağlı venöz ağrının mekanizması bilinmemekte olup, kinin kaskadının aktivasyonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır (49).

### **2.3.7. PROPOFOLÜN ANTIOKSİDAN ÖZELLİĞİ**

Propofolün antioksidan etkisi; bilinen antioksidanlar olan butilhidroksitoluen ve  $\alpha$ -tokoferol (Vit-E) ile kimyasal yapı benzerliğinden kaynaklanmaktadır (53,65). Propofol sadece lipid peroksidasyonunu önlemekle kalmaz, aynı zamanda bir antioksidan olan glutatyonun aktivitesini de artırır. Propofolün glutatyon ile ilgili enzimler üzerine olan etkileri, bu ilacın antioksidan etkinliğini artırır. Propofol; glutatyon redüktaz (GSHrd) ve glutatyon transferaz (GSHtf) aktivitesini arttırarak okside glutatyondan redükte glutatyona dönüşümü indükler. GSHrd ve GSHtf aktivasyonunu diğer proteinlerdeki sülfidril grupları aracılığı ile yapmaktadır (66).

De la Cruz ve ark. (66); propofolün, tiobarbitürik asit reaktif ürünlerinin üretimini %25,7 oranında azaltırken glutatyon içeriğini %24,6 artırdığını ve glutatyonun okside formu normalde %29,5 iken, propofol ile anestetize edilmiş olgularda daha düşük bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca propofol ile glutatyon peroksidaz aktivitesinde %28,3, GSHtf aktivitesinde %41 oranında azalma olurken, GSHrd'de belirgin bir değişikliğin olmadığı ve sonuç olarak propofolün insanlarda antioksidan özelliğinin olduğu bildirilmektedir.

Propofolün antioksidan etkisinin varlığı, trombosit membranında lipid peroksidaz üretimini azaltması ve glutatyon antioksidan sisteminde değişiklik yapmasıyla da kanıtlanmıştır. Propofolün hayvan dokularındaki lipid peroksidat üretimini azaltıcı etkisinin derecesi; özellikle karaciğer ve serebral mikrozomlar, araşidonik asit ve linoleik asitten zengin kimyasal ortam, Vit E eksikliği olan rat karaciğer dokusu, iskemi-reperfüzyon uygulanmış rat beyin dokusu gibi deney ortamlarındaki farklılıklara bağlı olduğu bildirilmiştir (66).

Propofol ve diğ er lipofilik antioksidanlar, intrasellüler pH'nın regülasyonu ile beyin korunmasına katkıda bulunmaktadır (67).

Propofolün Hipoklorit (HOCl), O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve OH radikallerini direkt süpürücü etkisi olduğunu gösteren, insan plazması, rat karaciğ er mitokondrisi, mikrozoamları ve beyin sinaptozomları üzerinde yapılmış ç alışmada (68); propofolün MDA üretimi üzerine etkisi ç alışılmış ve antiperoksidatif etkisinin, butilat hidroksi toluenle karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. Propofol, aynı zamanda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> veya OH, ferril ve oxo-ferril radikalleri ile başlatılan lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Propofol, invitro ortamda zincir kırıcı olarak etki eder ve daha stabil olan propofol fenoksil radikallerinden H çıkarması iş lemi ile oluş an lipid peroksit radikallerini süpürür (68).

Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda propofol; nötrofil polarizasyonunu, fagositozu ve insan polimorfonükleer lökositlerinde bakteri öldürme iş lemini baskılar. Polimorfonükleer lökositlerinde bakteri öldürme iş lemi, respiratuar burst (oksidatif öldürme) şeklinde olduğu için antioksidan maddeler bu iş lemi baskılayabilir. Propofolün respiratuar burst üstündeki etkisinin bir kısmı, iç erdiği lipid komponente bağı lı olabilir. Anestezik konsantrasyonlarda propofol, nötrofil polarizasyonunda %50 inhibisyon yaparken, daha yüksek konsantrasyonlarda tam inhibisyon yapar (68).

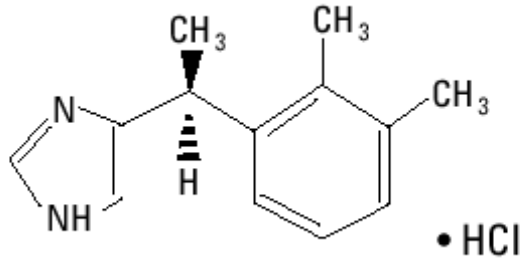
Nöronlar ve astrositlerde yüksek affiniteli glutamat transporterleri (Nöronlardaki EEAT2/EAAC ve EAAT4 ile astrositlerde EEAT1/GLAST ve EEAT2/GLT-1), plazma membranında lokalizedir. Ekstraselüler glutamat konsantrasyonu; travma, inme ve oksidatif stresle karakterize diğ er durumlarda da artar. Burada serbest radikallerin aş ırı üretimi denmesinin amacı, üretim hızının, eliminasyon hızından fazla olmasıdır. Glutamat transporterleri redoks ajanlara duyarlıdır. Örneğ in okside hidrojen peroksit, astrosit hücre kültürlerinde glutamat uptake'ni engellerken bu iş lem thiol-spesifik redüktan dithiothreitol tarafından geri çevrilir. Propofolün faydalı etkileri eksitotoksik reseptörlere direkt etkisiyle değ ildir. Ç ünkü propofol, nöronal glutamat NMDA reseptör aktivasyonu ile oluş an, nöronal hasarı daha çok artırır. Reaktif oksijen ürünleri, glutamatın nöronal ve astrositik uptakeinden sorumlu, yüksek affiniteli Na bağı mlı glutamat transporterlerinin yapı ve fonksiyonunu etkiler (53).

İzole organeller kullanılarak yapılan ç alışmalarda propofolün, rat karaciğ er, mitokondri, mikrozoam ve beyin sinaptozomlarında oksidatif strese bağı lı indüklenabilen lipid peroksidasyonunu önlediğ i gösterilmiştir (53).

İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada: İzofluran verilen grubunda kas ve plazma MDA konsantrasyonlarında anlamlı bir artış varken, propofol grubunda sadece plazma konsantrasyonlarında hafif bir artış gözlenmiştir (69).

Propofolün, anestezi konsantrasyonlardaki uzamış uygulamaları, yüksek affiniteli glutamat uptake'ini önlemiş, D-aspartat salınımını ile laktat dehidrogenaz salınımını stimüle etmiştir. Propofol oksidatif stresten sonra orta derecede strese maruz kalmış astrositlerde volum sensitif organik anyon kanalları aktivasyonunu inhibe ederek ve bir çok ciddi hasar görmüş hücrede, membran lizisini önleyerek eksitatuvar amino asitlerin salınımını azaltır. Serebral korumada hem propofolün hem de hipotermi oksidatif metabolizmayı baskılayarak katkıda bulunduğu bildirilmektedir (54).

## 2.4. DEXMEDETOMİDİN



Şekil 3: Deksmedetomidin'in yapısal formülü

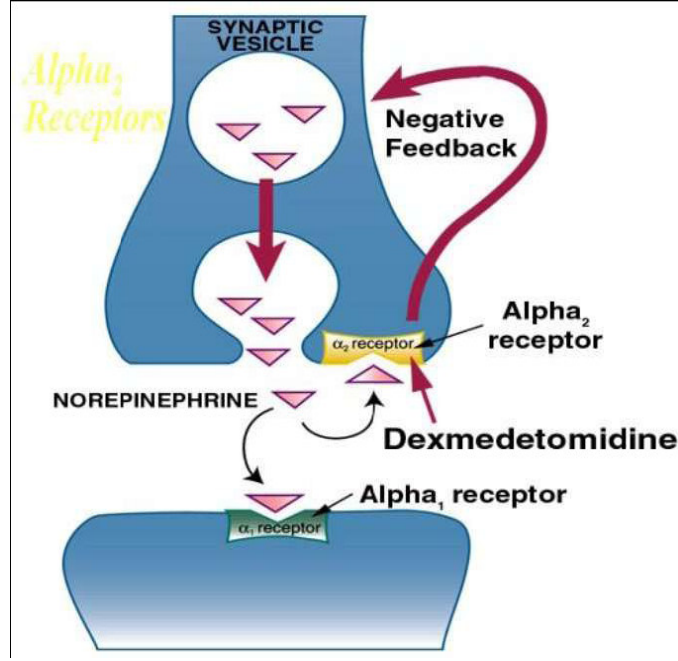
Deksmedetomidin, bir alfa 2 ( $\alpha_2$ ) agonist olan medetomidin'in D-dimeridir. Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir  $\alpha_2$  adreno reseptör agonistidir (7,70). Medetomidin, klasik  $\alpha_2$  agonistlerine göre daha yüksek  $\alpha_1/\alpha_2$  selektivite oranına sahiptir. Deksmedetomidin respiratuvar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (71).

### 2.4.1. FARMAKODİNAMİ

$\alpha_2$  adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonom ganglionlarda bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Postsinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Radyoligant bağlama tekniği ve moleküler biyoloji kullanılarak insanlarda, farelerde, sıçanlarda  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$ ,  $\alpha_2C$  olarak bilinen 3 alt grup bulunmuştur (72).

Bu 3 alt grup reseptör, proteinlerinde 7 kat membran segmentli, G protein bağlantılı reseptörlerdir. Hücresel düzeyde her 3 alt gruptan bu G1/G0 sinyal sistemi ile bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik AMP sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı  $Ca^{++}$  kanallarını inhibe ve K kanallarını hiperpolarize ederler (70,73)

Reseptör alt grupları arasındaki en önemli fonksiyonel farklılık çeşitli dokulardaki spesifik dağılım paterni ile ilişkili gözükmemektedir. Deksmetomidin, fare beyinde doza bağımlı olarak siklik GMP üretimini azaltır (74). Son zamanlardaki araştırmaların büyük bir kısmı norepinefrin salınımını regüle eden otoreseptörlerinin büyük çoğunluğunun  $\alpha_2A$  alt grubuna ait olduğunu göstermektedir. İnsitu hybridizasyon yöntemi kullanılarak memeli santral sinir sistemindeki tüm  $\alpha_2$  adreno reseptör alt grubunun belirteçleri tesbit edilmiştir.  $\alpha_2B$  reseptörlerinin dağılımı talamusta sınırlı kalırken,  $\alpha_2A$  ve  $\alpha_2C$  alt grupları, tüm beyin dokularına dağılmıştır (75,76). Locus cerelousta yüksek seviyelerde  $\alpha_2$  alt grubunun bulunması bu reseptörlerin, bu beyin bölgesinde lokalize olan noradrenerjik hücrelerin aktivitesini inhibe etmedeki rolünü destekler.  $\alpha_2A$  alt grubunun mRNA'sı serebral korteks ve hipokampus gibi noradrenerjik inervasyonla iletilen çeşitli beyin bölgesinde bulunmuştur (72).  $\alpha_2A$  adreno reseptör alt grubunun deksmedetomidini ana farmakolojik ve terapötik etkilerinin çoğunu oluşturmasındaki kritik rolü  $\alpha_2A$  mutant farelerinden elde edilen son bilgilerle gösterilmiştir. Örneğin; fonksiyonel  $\alpha_2A$  reseptör alt grubundan yoksun farelerde; deksmedetomidinin sedatif, anestetik ve analjezik etkileri görülmemiş iken;  $\alpha_2B$  ve  $\alpha_2C$  reseptörlerinin inaktive olduğu hayvanlarda bu cevaplar normal bulunmuştur (72). Buna ilave olarak  $\alpha_2A$  reseptörlerinin, kemirgenlerde locus cerelousta deksmedetomidinin hipnotik cevabı düzenleyen alt grubu olduğu gösterilmiştir. İlgi çekici olan, sıçanlarda deksmedetomidinin kronik kullanımı ile hipnotik etkilere tolerans gelişebilmesidir. Bu tolerans L-tipi kalsiyum blokeri olan nifedipinle geri döndürülebilir (72). Sempatik sinir sonlanmalarında lokalize olan presinaptik  $\alpha_2$  adreno reseptörlerin stimülasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder. Santral sinir sistemindeki postsinaptik reseptörlerin  $\alpha_2$  agonistler ile aktivasyonu sempatik aktiviteyi ve kan basıncı ile kalp hızını azaltır. Bu da anksiyetenin giderilmesi ve sedasyona yol açarken, deksmedetomidinin spinal korddaki  $\alpha_2$  adreno reseptörlere bağlanması analjezi sağlar (77,78)



**Şekil 4:** Alfa reseptörde Deksmetomidin etkisi

Deksmetomidinin geçici global iskemiye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşünülmektedir (79). Kan damarındaki periferik  $\alpha_2B$  reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmetomidin gibi nonselektif  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  agonistlerinin hızlı iv injeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak SVD artışı sonucu kan basıncında başlangıçta bir artış oluşturur. Bu etki geçici ve santraldir. Çünkü sempatik aktivite, agonist kan beyin bariyerini geçince inhibe olur. İntestinal motilite, salivasyon ve gastrointestinal sıvı sekresyonu kısmen  $\alpha_2$  adreno reseptörleriyle düzenlenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu  $Na^+$  ve su atılımını stimüle eder. Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli  $\alpha_2$  reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimülasyonu veya adrenal steroidegenез blokajı sayılabilir (79).

#### **2.4.2. SEDATİF, ANESTEZİYE YARDIMCI VE ANALJEZİK ETKİLERİ**

Preoperatif im yolla 2,5  $\mu g/kg$  deksmetomidinin yaptığı sedasyon ile intraoküler katarakt, abdominal kolesistektomi ya da histerektomi operasyonu geçirecek hastalarda preoperatif 0,08  $mg/kg$  im. midazolamın sağladığı sedasyon benzer



bulunmuştur. Ayrıca anestezi indüksiyonu için ihtiyaç duyulan tiopental dozu azalmıştır (80).

Deksmedetomidinin 0,6 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu izofluran MAC değerinde %7 oranında bir azalma sağlamıştır. Postoperatif ventilasyon ve sedasyon ihtiyacı için plaseboyla kıyaslandığında, midazolam veya propofol gereksinimi deksmedetomidin alan hastalarda anlamlı derecede azalmıştır (81).  $\alpha_2$  reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır (82). Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır (81). Laparoskopik tubal ligasyon uygulanan 96 kadın hastayı içeren çift kör bir çalışmada deksmedetomidin uygulanan hastaların %33'ünde, diklofenak uygulanan hastaların ise %83 de morfin gereksinimi olmuştur (83). Lidokain ile yapılan lokal anestezi sırasında intravenöz lokal anestetik içerisine deksmedetomidin katılmasının analjezik ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir (84). Opioidler veya benzodiazepinler gibi sedatiflerle kıyaslandığında deksmedetomidinin minimal respiratuar depresyon oluşturduğu görülmektedir (85).

Perioperatif dexmedetomidin kullanılan çocuklarda tonsillektomi operasyonunda sevofluran anestezisi sonrasında ajitasyon ve ağrı skorları plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (86).

#### **2.4.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

$\alpha_2$  adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur (87).

Kortikal kan damarlarında presinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak ( $\alpha_2$ -agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın SKA'nın kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir (87).

Pentobarbital ve izofluran ile anestezize köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidinin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstriksiyon oluşturduğu gösterilmiştir (88). Sevofluran ve izofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda deksmedetomidinin izofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (89). Halotanla anestezize edilen tavşanlarda PaCO<sub>2</sub> 34 ve 39 mmHg iken, farklı dozlarda deksmedetomidin (20, 80 ve 320 µg kg<sup>-1</sup> iv ) uygulanmıştır. 20 µg kg<sup>-1</sup> uygulanan grupta, KİB %31 oranında azalmıştır. 320 µg kg<sup>-1</sup> grubunda ise KİB değişmeden kalmıştır. Daha sonra intrakraniyal hipertansiyon oluşturulan tavşanlarda deksmedetomidin uygulaması sonrasında sağıtal sinüs kan akımının %14 oranında azaldığı saptanmıştır (90). Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 µg kg<sup>-1</sup> iv bolus uygulamayı takiben 0.2 µg kg<sup>-1</sup> saat<sup>-1</sup> (düşük doz) ve 0.6 µg kg<sup>-1</sup> saat<sup>-1</sup> (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 α<sub>2</sub> reseptörler yoluyla oluşan vazokonstriksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompensatuar SKA değişikliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (91). İnsanlarda intrakraniyal cerrahide deksmedetomidin kullanımı ile ilgili az sayıda bilgi bulunmaktadır (92-93). Transsfenoidal pituitar tümör cerrahisinde deksmedetomidinin BOS basıncını etkilemediği bildirilmiştir (93).

Volatil anestetikler veya N<sub>2</sub>O, SEP amplitüdünde supresyona neden olurken deksmedetomidin SEP monitörizasyonu için üstün görünmektedir (94,95). Çocuklarda da uyanık kraniyotomilerde 0.1-0.3 µg kg<sup>-1</sup> saat<sup>-1</sup> dozlarında deksmedetomidin uygulanması intraoperatif fonksiyonel testlerin uygulanabilirliğine izin vermiştir (92). Hayvan çalışmaları deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçisi inhibe ederek epilepsi eşiğini azalttığını göstermiştir (96).

#### **Deksmedetomidin ve serebral koruma**

Fokal serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasının (9 µg kg<sup>-1</sup> ) kortekste infarkt volümünü %40 azalttığı, bunun yanısıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir (97). İnkomplet serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasıyla plazma katekolamin düzeyinde düşme ile birlikte histopatolojik iyileşmenin doza bağımlı olarak kontrole göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (98). Yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 µg kg<sup>-1</sup>) geçici oklüzyon sonrası

infarkt volümünde kortekste % 31, striatumda ise %20 oranında azalma bildirilmiştir (99). Ayrıca, dekmedetomidinin neonatal periyoda nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği bildirilmiştir (100). Nöroprotektif etkiye yol açan  $\alpha_2$  adrenoreseptör subtipinin  $\alpha_2A$  olduğu belirtilmiştir (87).

#### **2.4.4. KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ**

Dekmedetomidinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Dekmedetomidinin sempatotolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Dekmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonlarını azaltır (101) kalp hızı ve kan basıncını da doza bağımlı olarak azaltır (102). Dekmedetomidinin 37 sağlıklı erkekde hızlı enjeksiyonu sonucu; muhtemelen vasküler düz kaslarda lokalize olan periferik  $\alpha_2$  adrenoreseptör aktivasyonu ile tetiklenen vazokonstriksiyona bağlı olarak kan basıncında geçici bir artış oluşturmuştur. Kan basıncındaki bu artış, kalp hızındaki %25'lik düşüşle ilişkili bulunmuştur (101).

Bilinen koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalık riski altında bulunan 24 vasküler cerrahi hastasını içeren bir çalışmada; hastalar plasebo veya 0.15, 0.30 veya 0.45 ng/ml hedef plazma konsantrasyonu oluşturacak şekilde indüksiyondan bir saat önceden postoperatif 48.saaate kadar dekmedetomidin infüzyonunu almışlardır. Dekmedetomidin alan hastalarda, plasebo alanlara oranla preoperatif dönemde kalp hızı ve sistolik kan basıncı düşmüş ve postoperatif taşikardi daha az görülmüştür. Ancak intraoperatif kan basıncını istenen düzeylerde tutmak için daha fazla vazoaaktif ilaca gerek duyulmuştur (103). Başka bir çalışmada 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'den düşük doz dekmedetomidin alan ASA-I sınıfı kadın hastalarda, kan basıncı ve kalp hızında azalma görülmüştür (104).

#### **2.4.5. SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ**

Dekmedetomidinin solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır (85). Bu solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır. Belleville (105) ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, opioid Mü reseptörlerinin aksine, santral

ventilasyon kontrolüne katılan nöral yolların üzerinde  $\alpha_2$  reseptörlerin direkt etkisinin çok olduğunu göstermiştir. Non-REM uyku eğrilerinde bir azalmaya sebep olmuştur. Bu çalışmada deksmedetomidin ile PaCO<sub>2</sub> de ılımlı bir artış gözlenmiş, deksmedetomidin infüzyonunu izleyen ilk 1 saatte dahi solunum sayısındaki küçük değişikliklerle beraber, dakika ventilasyonunda düşüş olmuştur. Arter kan gazı ölçümleri klinik olarak normal limitler içinde kalmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü insanda yapılan bir çalışmada da ventilasyon frekansında minimal bir değişiklikle dakika ventilasyonunda bir azalma ve PCO<sub>2</sub> de bir artış olmuştur. Dakika ventilasyonundaki ılımlı azalma 60.dak.'dan sonra meydana gelmiştir (105).

#### **2.4.6. DİĞER ETKİLER**

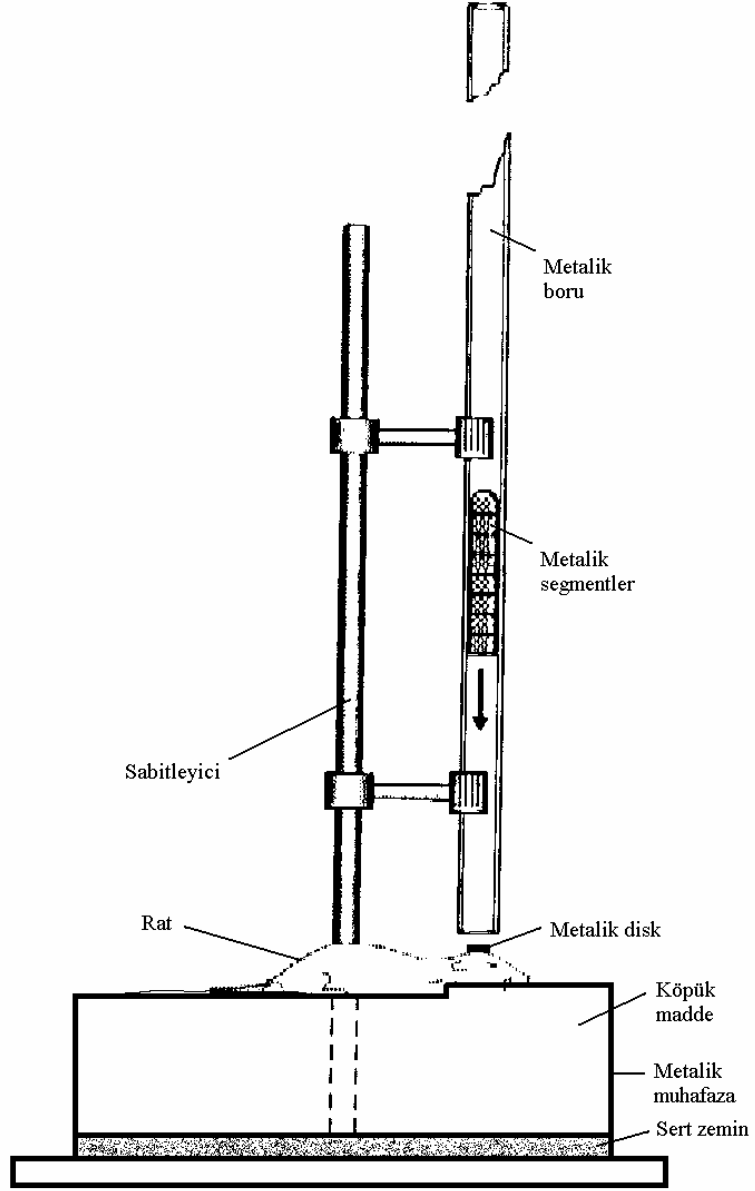
Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan elektif cerrahi hastalarında azaldığı görülmüştür (106).

Rejyonel periokuler anestezi altında katarakt cerrahisi uygulanacak hastalarda; cerrahiden 45 dak. önce deksmedetomidin uygulanmış, intraokuler basınçta %32 azalma sağlanmıştır. Bu hastalarda sadece kısa etkili sedasyon, minimal kardiovasküler değişiklikler gözlenmiştir (107). Deksmetomidin salivasyonu azaltır. Sıkça bildirilen subjektif bir etkisi ağız kuruluğudur (107). Levanen ve ark. (108), ketaminin postanestezik delirium yapıcı etkisini önlemek için kullanılan benzodiazepinlerin yerine deksmedetomidin efektif bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapılmıştır. Deneyde 250-300 g ağırlığında, erkek, 6-7 aylık Sprague-Dawley ratlar kullanıldı. Her grupta 10'ar adet rat olacak şekilde ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Bu çalışmada toplam 40 adet rat çalışmaya dahil edildi. Ratlarda ağır kafa travması modeli oluşturulurken Marmarou ve ark.nın (109) 1994 yılında geliştirdiği travma modeli kullanılmıştır.

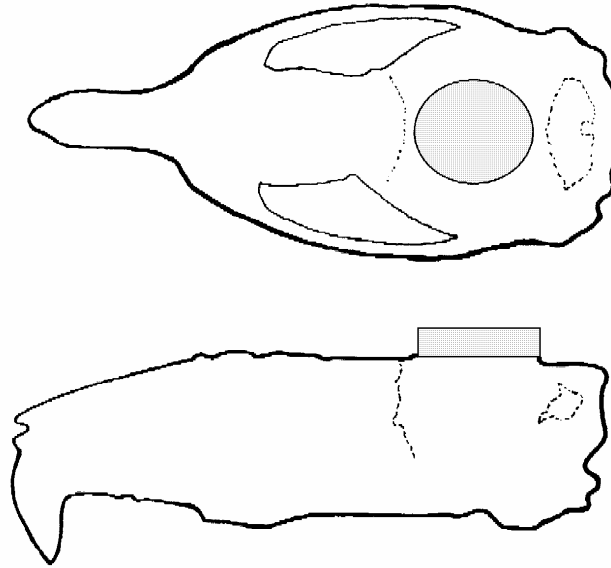
**Travma aleti:** Travma aletinin ana prensibi metallere yapılmış 450 g ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden ratların kafatasındaki metal diske düşürülmesinden ibarettir. Travma aleti 2.15 m boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, ratların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50 g ağırlığında 18 mm çapında 9 adet metalik segment içermektedir.



Şekil 2: Travma aleti.

**Ratların hazırlanması:** Ratlar 45mg/kg ketamin HCl ile sedatize edildi. Ratların başındaki tüyler traş edildi. Steril şartlarda ve lokal anestezi altında orta hat skalp insizyonu yapıldı. Verteksi kaplayan periost dissektör ile sıyrıldı. Bölgenin kuru kalması için hava akımı kullanıldı. Düşen ağırlıkların diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için ratın verteksine koronal ve lombdoid sütürler arasına paslanmaz çelikten metal disk dental akrilik ile yapıştırıldı. Böylece verteksin düz olmaması nedeniyle disk ile verteks arasındaki boşluk akrilik ile doldurulmuş oldu.

**Kafa travmasının oluşturulması:** Travma aleti hazır olduğunda, ratlar yüzü koyun pozisyonunda köpük yatağın üzerine yerleştirildi. Hayvan travma sırasında



**Şekil 5:** Kafa travması modelinde travma öncesi rat verteksinin hazırlanışı

köpük yatağın üzerinden düşmemesi için bant ile tespit edildi. Metal tüpün alt ucu direkt olarak hayvanın kafatasındaki metal diske gelecek şekilde kondu. 2 m yükseklikten 450 g ağırlığın bırakılmasıyla AKT'si oluşturuldu. İlk çarpmadan sonra tekrar çarpmayı önlemek için köpük yatak ile birlikte rat tüpün alt ucundan derhal uzaklaştırıldı. Hayvanlar uyanana kadar %100 O<sub>2</sub> verildi. Deney boyunca ratların spontan solunumu vardı.

Ratın kafatasındaki metal disk çıkarılıp birkaç dakika gözlendi. Kafatasında herhangi bir kırığın olup olmadığı tespit edildi. Yaraya antiseptik solüsyon (%10 povidone) uygulandı. Skalp steril şartlarda sütüre edildi.

Kafa travmasından 5-10 dakika sonra kontrol, propofol, dexmedetomidin grubuna ilaçları intraperitoneal (i.p) olarak verildi. Kafa travmasından 24 saat sonra ketamin anestezisi altında batın açılarak vena kava inferiordan 5 ml kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Kafa servikal vertebradan kesilerek ayrıldı. Foramen magnumdan her iki temporal bölgeye doğru skalp kesildi. Aynı hattan kemikler kesilerek kaldırıldı, beyin dokusu serbestleştirildi. Beyin dokusu hızla alınmış oldu.

Çıkarılan beyin lobları hemen soğuk izotonik su ile yıkandı ve alüminyum folyoya sarılıp -85°C derin dondurucuda biyokimyasal testlerin yapılacağı zamana kadar saklandı.

İşlem süresince ısıtıcı lamba kullanılarak rektal ısı değeri ortalama  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  de tutuldu. Travma esnasında ölen veya kafatası kırığı olan ratlar çalışma dışı bırakıldı yerine yenileri alındı.

#### **Deney grupları:**

**1. grup (sham grubu)(n=10):** Kafa travması oluşturulmayan, hiçbir ilaç verilmeyen grup. Ketamin anestezisi altında ratlar yukarıda anlatıldığı gibi sakrifiye edilerek beyin dokuları alındı.

**2. grup (kontrol grubu)(n=10):** Kafa travması yapıldıktan 5-10 dakika sonra sadece serum fizyolojik i.p olarak verildi. 24 saat sonra ketamin anestezisi altında ratlar sakrifiye edildikten sonra beyin dokuları alındı.

**3. grup (propofol grubu)(n=10):** Kafa travması yapıldıktan 5-10 dakika sonra propofol (Fresenius Kabi Avusturya GmbH ) 100 mg/kg dozunda i.p verildi (110). 24 saat sonra ketamin anestezisi altında ratlar sakrifiye edildikten sonra beyin dokuları alındı.

**4. grup (dexmedetomidin grubu)(n=10):** Kafa travması yapıldıktan 5-10 dakika sonra deksmedetomidin (Abbot Laboratories, North Chicago, ABD) 100 µg/kg dozunda i.p verildi (98). 24 saat sonra ketamin anestezisi altında ratlar sakrifiye edilerek beyin dokuları alındı.

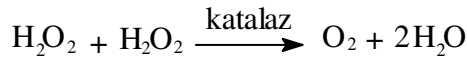


**Biyokimyasal çalışma.** Serebral hemisferler ayrıldı ve tartıldı. Sol hemisferler sıvı nitrojen içinde hızlı bir şekilde fiksasyona tabi tutuldu. Böylece beyin dokusu miktarı sabit tutulmaya çalışıldı. Bu metod kullanılarak numunelerin standardizasyonu gerçekleştirildiği gibi, her bir ratda eşit miktarda numune üzerinde çalışılmış oldu. Doku örnekleri %0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra, 1 g yaş doku %1.15'lik 9 ml KCl içinde olacak şekilde teflon homojenizatör kullanılarak homojenize edildi.

Bu çalışmada, MDA düzeyi ölçümü için Ohkawa ve ark. (111) tarafından geliştirilen metod kullanıldı. Metodun temel prensibi, LP ürünü olan MDA'nın tiobarbitürik asit ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbands veren bir kompleks oluşturma esasına dayanır. LP düzeyleri n mol MDA/g yaş doku ağırlığı olarak verildi.

Beyin dokusundaki SOD aktivitesi tayininde Sun ve ark. (112) tarafından geliştirilen "Süperoksit üreticisi olarak ksantin oksidaz sisteminin kullanılması ve nitroblue tetrazoliumun redüksiyonunun inhibe edilmesi" esasına dayanan metod kullanıldı. Doku SOD aktivitesi tayini: beyin parankimi homojenatından elde edilen süpernatanın 0.05 ml'sinin, 0.01 M fosfat tamponu (pH:7.4) ile 1/10 oranında dilüe edilerek yapıldı.

CAT aktivitesi Aebi'nin metoduna göre çalışıldı (113). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin CAT tarafından O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya parçalanması esnasında reaksiyon karışımındaki absorbands değişiminin 240 nm'de zamana bağlı OD düşüşü şeklinde hesaplanması esasına dayanmaktadır:



Çalışma esnasında, 5 µL serum ve 395 µL fosfat tamponu (pH 7.0) 1 cm'lik ışık yolu olan 1 mL'lik kuartz küvete pipetlendi. Sıfırıncı dakikada reaksiyon karışımına 200 µL 38 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenerek 240 nm'deki absorbands değişimi 4 dakika süreyle spektrofotometrede takip edildi.

Serum CAT aktivitesi aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$\text{Aktivite (kU/L)} = \Delta A/\text{dk} \times (600/5) \times 1/0.04$$

$\Delta A/\text{dk}$  dakikalık absorbands farkı, 600/5 serum dilüsyon faktörü, 0.04 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin milimolar absorbtivitesini ifade etmektedir.

Vücutta endojen olarak üretilen nitrik oksitin doku ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, pek çok çalışmada nitrit ve nitrat olarak ifade edilmiştir. Çünkü NO, üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrite (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) daha sonra da nitrata (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) dönüşür. Bununla beraber proteinden zengin homojenat, serum ve plazma

gibi solüsyonlarda spesifik olmayan reaksiyonlar meydana gelebileceğinden, Griess reaksiyonu ile ölçümlerde belli bazı sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu açıdan nonspesifik reaksiyonların önüne geçebilmek için homojenatları önce deproteinize edip daha sonra total nitrit konsantrasyonları ölçüldü. Zor olmakla birlikte *in vivo* olarak direkt NO ölçümü de mümkündür. Bu amaçla NO propları geliştirilmiştir ama bunların *in vitro/ex vivo* şartlarda çalışılması mümkün değildir.

Dokuda nitrit ve nitrat miktarı deproteinizasyondan sonra Griess reaksiyonu ile belirlendi. Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile değerlendirildi. pH 9.7 glisin tamponunda bakır (Cu) kaplı kadmiyum granülleri deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakikalık inkübasyon sonunda nitrat redüksiyonu sağlandı. Üretilen nitrit; sülfanilamid ve buna bağlı N-naphthylethylene diamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin 545 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunması ile belirlendi. Sonuçta elde edilen nitrit konsantrasyonu ilk konsantrasyondan çıkarılarak nitrat miktarı belirlendi.

#### **Kullanılan Reaktifler:**

Kadmiyum granülleri (Cd), pH 9.7 Glisin-NaOH tamponu, sülfanilamid, N-Naphthylethylene diamine (NNDA), 5 mmol/L CuSO<sub>4</sub>, 0.1 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, standart solüsyonu (0.1 mol/L NaNO<sub>2</sub>, 10 mmol/L Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>), 75 mmol/L ZnSO<sub>4</sub>, 55 mmol/L NaOH

#### **Kadmiyumların Aktifleştirilmesi:**

Kadmiyumlar 2.5-3 gr olarak 20 cc kapaklı plastik tüplere dağıtılır. Granüller deiyonize su ile yıkanır. 1-2 dakika CuSO<sub>4</sub> solüsyonu içinde bekletilir ve solüsyon dökülür. Granüller glisin tamponu ile yıkanarak deneyde kullanılır.

#### **Analizin Çalışılması:**

Deproteinizasyon işlemi: 500 µL numune + 2mL ZnSO<sub>4</sub> vortekslenir. 1.250 mL NaOH ilâve edilip tekrar vortekslenir ve 3500 x g'de 10 dakika santrifüj edilir. Süpernatant numune olarak kullanılır.

En son glisin tamponu ile yıkanmış aktif kadmiyum granüllü tüplerinin üzerine 1 mL glisin tamponu ilave edilir. 1 mL deproteinize numune konur. Üzerine 2 mL deiyonize su ilâve edilir. 90 dakika oda ısısında inkübe edilir. İnkübasyon sonunda 2 mL alınıp üzerine 2.5 mL deiyonize su, 1 mL sülfanilamid, 1 mL NNDA ilâve edilip 1 saat inkübe edilir. 545 nm'de köre karşı okunur.

**Nitrit Standartlarının hazırlanması:**

Stok solüsyon: 0.1 mol/L NaNO<sub>2</sub> hazırlanır. Hazırlanan standart solüsyonundan elde edilen “Optik Dansite (OD) – µmol/L” grafiği ile numune sonuçları hesaplandı (114).

**İstatistiksel analiz:** Veriler bilgisayarda SPSS 10.0 programı yardımıyla değerlendirildi. Grupların dağılımları non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Test ile değerlendirildi. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden, grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden; one-way ANOVA testi ve Post Hoc testlerden Tukey testi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### DOKU MALONDİALDEHİT DÜZEYİ

Çalışmamızda ilk olarak kafa travmasını takiben oluşan lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak peroksidasyon sonunda ortaya çıkan ürünlerden biri olan MDA'ya bakılmıştır. Sham grubunda MDA düzeyi  $211,56 \pm 6,54$  nmol/g yaş doku iken kontrol grubunda  $314,43 \pm 10,08$  nmol/g yaş doku olarak bulunmuştur. Propofol grubunda  $157,10 \pm 2,38$  nmol /g yaş doku, deksmedetomidin grubunda ise  $144,47 \pm 7,07$  nmol /g yaş doku bulunmuştur. MDA değerleri sadece travma uygulanan kontrol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Travmayı takiben propofol ve deksmedetomidin verilen gruplarda ise sham grubunun dahi altına düşmüştür. Propofol ve deksmedetomidin gruplarının MDA düzeyleri gerek kontrol gerekse sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranlarda düşük bulunmuştur. Deksmetomidin grubunun MDA düzeyi propofol grubuna göre de anlamlı derecede düşüktür.

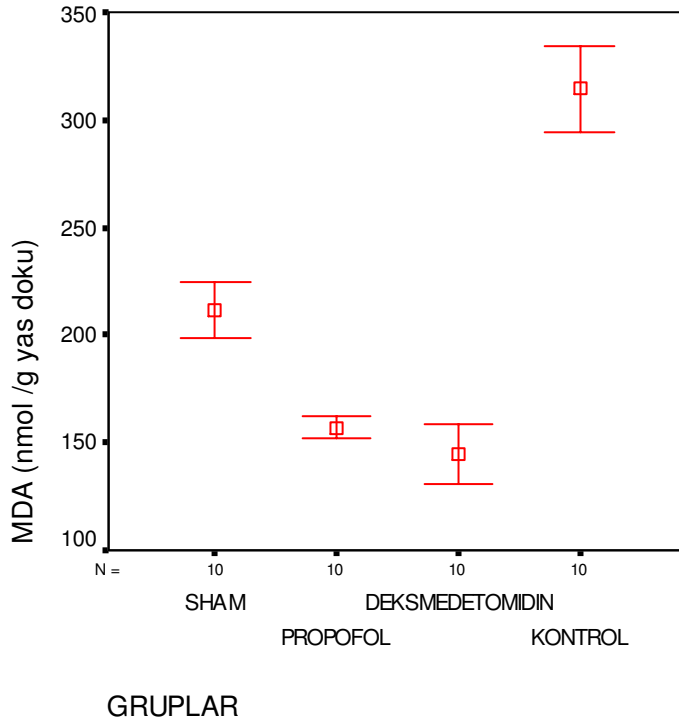
**Tablo1:** Beyin dokusunda tespit edilen malondialdehit (MDA) düzeylerinin gruplara göre dağılımı

GRUPLAR	n	MDA nmol /g yaş doku
Sham	10	211,6±6,5 <sup>a,b,c</sup>
Kontrol	10	314,4±10,1 <sup>b,c</sup>
Propofol	10	157,1±2,4 <sup>c</sup>
Deksmedetomidin	10	144,5±7,1

a : p<0,001 kontrol ile kıyaslandığında,

b : p<0,001 propofol ile kıyaslandığında

c : p<0,001 deksmedetomidin ile kıyaslandığında



**Grafik 1:** Beyin dokusunda tespit edilen MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı

### DOKU NİTRİK OKSİD DÜZEYİ

Travma sonrası NO düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda NO düzeylerinin (32,63±0,54 nmol/g yaş doku) sham grubu NO düzeylerine (20,01±0,53 nmol/g yaş doku) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p<0.01).

Propofol ( $21,65 \pm 0,37$  nmol/g yaş doku) ve dexmedetomidin ( $22,13 \pm 0,26$  nmol/g yaş doku) verilen gruplarda NO düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü ( $p < 0,01$ ); sham grubuna göre daha yüksek kaldığı, bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu ( $p < 0,01$ ). Deksmetomidin ve propofol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

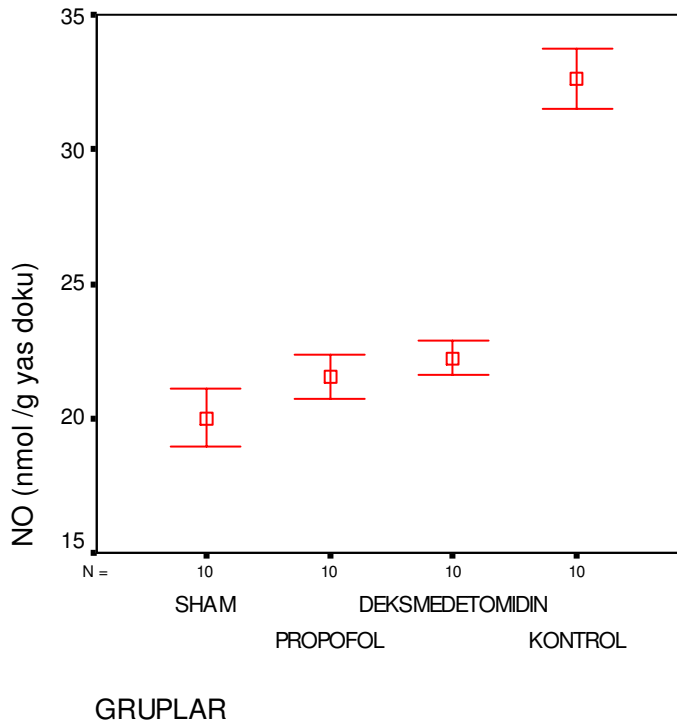
**Tablo 2.** Beyin dokusunda tespit edilen Nitrik Oksid (NO) düzeylerinin gruplara göre dağılımı

GRUPLAR	n	Nitrik Oksid nmol /g yaş doku (Mean±SD)
sham	10	$20,01 \pm 0,53^{a,b,c}$
Kontrol	10	$32,63 \pm 0,54^{b,c}$
Propofol	10	$21,65 \pm 0,37$
Deksmetomidin	10	$22,13 \pm 0,26$

a :  $p < 0,001$  kontrol ile kıyaslandığında,

b :  $p < 0,001$  propofol ile kıyaslandığında

c :  $p < 0,001$  deksmetomidin ile kıyaslandığında



**Grafik 2:** Beyin dokusunda tespit edilen NO aktivitesinin gruplara göre dağılımı

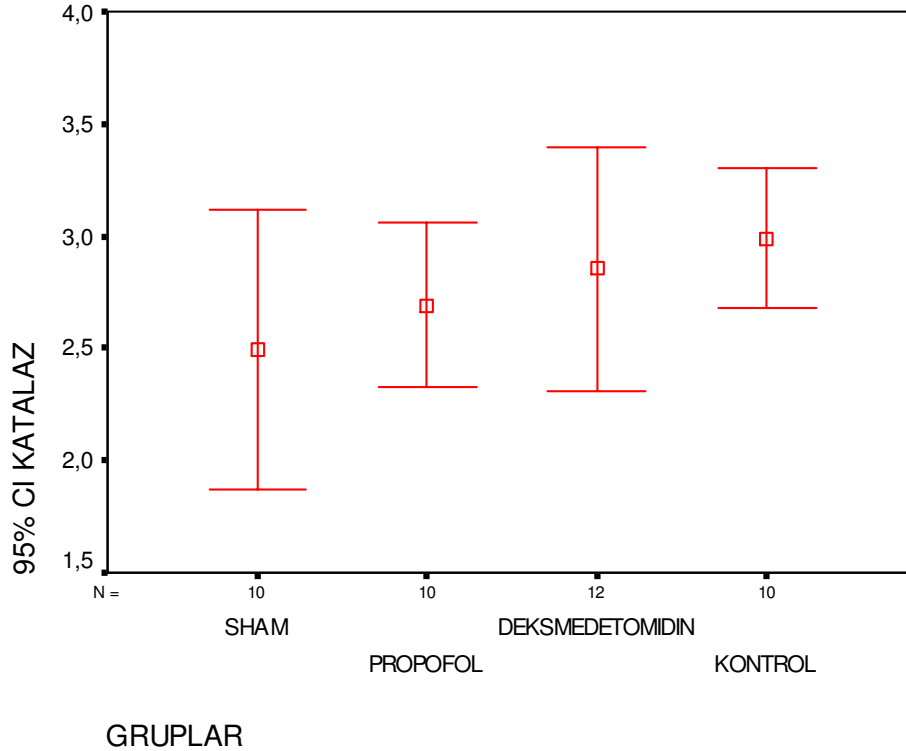
## DOKU KATALAZ AKTİVİTESİ

Doku CAT aktivitesi sham grubunda  $2,49\pm 0,87$  U/mg protein, kontrol grubunda  $2,98\pm 0,43$  U/mg protein bulundu. Kontrol grubunda CAT aktivitesi daha yüksek olmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Propofol grubunda da CAT aktivitesi  $2,69\pm 0,51$  U/mg protein, deksmedetomidin grubunda ise  $2,85\pm 0,85$  U/mg protein bulundu. CAT aktivitesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3:** Beyin dokusunda tespit edilen katalaz (CAT) aktivitesinin gruplara göre dağılımı

GRUPLAR	n	Katalaz U/mg protein (Mean $\pm$ SD)
sham	10	$2,49\pm 0,87$
Kontrol	10	$2,98\pm 0,43$
Propofol	10	$2,69\pm 0,51$
Deksmedetomidin	10	$2,85\pm 0,85$

$p>0,05$



**Grafik 3:** Beyin dokusunda tespit edilen CAT aktivitesinin gruplara göre dağılımı

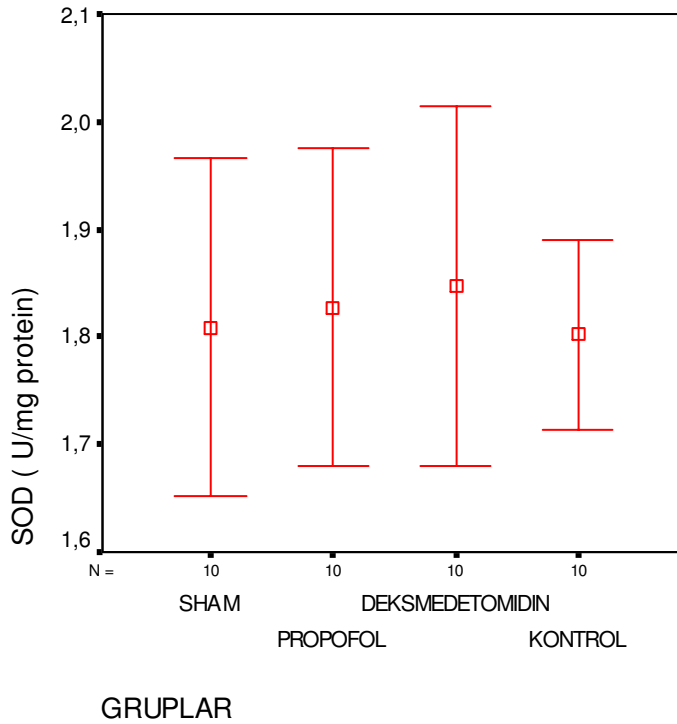
## DOKU SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİ

Doku SOD aktivitesi sham grubunda  $1,80 \pm 0,07$  U/mg protein, kontrol grubunda  $1,80 \pm 0,04$  U/mg protein bulundu. Propofol grubunda da SOD aktivitesi  $1,82 \pm 0,07$  U/mg protein, deksmedetomidin grubunda ise  $1,84 \pm 0,8$  U/mg protein bulundu. SOD aktivitesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4:** Beyin dokusunda tespit edilen süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi

GRUPLAR	n	SOD U/mg protein (Mean $\pm$ SD)
sham	10	$1,80 \pm 0,07$
Kontrol	10	$1,80 \pm 0,04$
Propofol	10	$1,82 \pm 0,07$
Deksmedetomidin	10	$1,84 \pm 0,8$

$p > 0,05$



**Grafik 4:** Beyin dokusunda tespit edilen SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı



## 5. TARTIŞMA

Beyin dokusu oksidatif strese diğer doku ve organlardan daha yatkındır. Bu yüzden korunma ihtiyacı diğer dokulardan daha fazladır. Ayrıca beynin diğer organ ve dokulara göre fazladan serbest radikal üretiminin arttırıldığı bazı metabolik yollara sahip olduğu görülmektedir. Bu yollar özetle dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi yıkıldığında serbest radikal üretimine sebep olan hormonlardır (115). Bunların ara ürünleri de aynı şekilde otooksidasyona uğrayarak SOR üretimini arttırabilmektedir. Özellikle iskemi, hipoksi ve travma gibi oksijenlenmenin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı durumlarda özellikle reperfüzyondan sonra dışarıdan antioksidanların takviye edilmesine ihtiyaç vardır (116). Bu nedenle beynin antioksidan mekanizmalarının desteklenmesi gerekmektedir. Travmaya maruz kalan beyin, oksidanlara bağlı oluşan ikincil hasardan korunduğu oranda normal fizyolojisine dönebilir(115).

İnsanlardaki kafa travmasına benzer deneysel model oluşturmak üzere çeşitli metodlar geliştirilmiştir (12,109,115-117). Ancak, yaygın beyin hasarını laboratuvar şartlarında oluşturmak oldukça güçtür. Mekanik travmanın sağlam kafatasına uygulanması direkt dura üzerine travma oluşturmaktan daha diffüz hasara yol

açmaktadır (12). İnsanlarda sık görülen diffüz kafa travması ile benzerliği nedeniyle bu çalışmada daha önce pek çok deneysel çalışmada uygulanmış olan Marmarou ve ark. (109)'nın geliştirdiği kafatasının sağlam kaldığı kapalı kafa travması modeli esas alınmıştır.

SSS'de travma sonrası hücre membranı, LP ve oksijen radikal formasyonunun fizyopatolojik önemi hakkında geniş araştırmalar yapılmıştır. Nöronal, glial ve vasküler hücre membranlarında ve miyelinlerde meydana gelen SOR'a bağlı LP, doku hemorajisi sonrası hemoglobin, transferrin ve ferritinden salınan serbest demir ve düşük pH tarafından katalizlenir. MDA, SSS'de LP'nin başlıca yıkım ürünüdür (40,118).

Travmatik beyin ödeminin önemli bir nedeni de bozulmuş KBB'den eksitatör amino asitler, lökotrienler, serbest radikaller, bradikinin, serotonin, histamin ve araşidonik asit gibi kimyasal mediatörlerin aktivasyona geçmesidir (118). Willmore ve Rubin (119) ratlarda LP ürünü olan MDA'nın doku seviyesi ile fokal ödemin orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Hall ve ark. (120), 1993 yılında yaptıkları çalışmada ratlarda deneysel AKT'sı oluşturmuşlar ve OH<sup>-</sup> radikali seviyesini spektrofotometrik yöntemle ölçmüşlerdir. OH<sup>-</sup> radikallerinin travmadan hemen sonra artmaya başladığını ve 1 saat sonra ciddi en üst düzeye ulaştığını göstermişlerdir. OH<sup>-</sup> radikallerinin vasküler endotelde hasar oluşturdukları ve sonuçta KBB'ni bozarak beyin membranlarında LP'nu başlattıklarını belirtmişlerdir.

Smith ve ark.(121), ratlarda oluşturdukları deneysel AKT'sı çalışmasında KBB bozulmasını Evans Blue boyası ile göstermişler. Travmadan sonra 5 ile 60 dakika arasında KBB hasarının belirgin olduğunu ve buna paralel olarak LP oluşmasında anahtar rol oynayan OH<sup>-</sup> radikali seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada travmadan sonra verilen trilazad mesylate'nin KBB geçirgenliğini %52 azalttığını ve OH<sup>-</sup> radikalleri konsantrasyonunu azaltarak membran LP'i inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kafa travması oluşturulan ratlara, travmanın oluşturacağı ikincil patolojileri engellemek amacı ile propofol ve deksmedetomidin verildi. Beyin dokusunda antioksidan enzimlerden CAT ve SOD aktiviteleri, membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyi ve ayrıca aynı zamanda bir serbest radikal olduğu kabul edilen NO düzeyi ölçüldü. Kontrol grubunda kafa travması oluşturulması beyin dokusunda LP'nin bir göstergesi olarak MDA düzeyinin artması ile

sonuçlandı. Propofol ve deksmedetomidin verilen gruplarda kafa travması sonucu artan MDA düzeyleri önemli derecede azaldı. Gerek propofol gerekse deksmedetomidin gruplarında MDA düzeyi sham grubunda saptanan düzeyden bile daha düşük saptandı.

Propofolün moleküler yapısının butylated hydroxytoluene (BHT) ve butylated hydroxyanisole (BHA) gibi tokoferollere benzerlik göstermesi antioksidan özelliği olabileceğini düşündürmüştü (5) ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Gülçin ve ark. (122) 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada in vitro olarak propofolün değişik dozlarda antioksidan etkisini göstermişler ve hatta bu etkinin BHT, BHA ve alfa tokoferolden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ünsal ve ark. (123) ratlarda testiküler detorsiyon operasyonu sonrası lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak MDA düzeylerine bakmışlar ve propofol verilen grupta MDA düzeylerinin verilmeyenlere göre anlamlı derecede düştüğünü bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada MDA düzeyleri propofol verilen grupta bile sham grubuna göre yaklaşık üç kat fazla bulunmuştur. Öztürk ve ark. (110) bizimkinden farklı bir teknikle yaptıkları kafa travması modelinde ratlarda MDA düzeylerinin propofol verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı oranlarda düştüğünü tesbit etmişlerdir. Ergün ve ark. (124), ratlarda global serebral iskemiden sonra propofolün nöroprotektif etkisini incelemişler. Bu çalışmada ratlarda “4 damar kapatma yöntemi” kullanılarak serebral iskemi-reperfüzyon injurisinde propofolün nöroprotektif etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. MDA düzeyini, iskemik dokudaki LP gösteren bir marker olarak kullanmışlar ve propofolün beyin iskemisinin indüklediği nöronal ölümün inhibisyonunda rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Yamaguchi ve ark. (125), gerbillerin hipokampal CA1 bölgesinde geçici önbeyin iskemisinin indüklediği gecikmiş nöronal ölümle ilgili olarak propofolün LP’nu önleyip önlemediğini araştırmışlar. LP, MDA düzeyine bakılarak belirlenmiştir. Ayrıca hipokampal CA1 bölgesindeki histopatolojik değişiklikler de incelenmiştir. Sonuç olarak propofolün hem LP’nu önlediği hemde hipokampal CA1 bölgesindeki gecikmiş nöronal ölümü azalttığı bildirilmiştir.

Kaptanoğlu ve ark. (126), deneysel omurilik travmasında tiyopental ve propofolün antioksidan etkileri ve mikro yapısal bulgularını araştırmışlardır. Kontüzyon injurisi uygulanan ratlarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA düzeylerinin arttığını bulmuşlardır. Tiyopental ve propofolün LP’nu azalttığını ancak propofolün mikro yapıyı düzeltmediğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da travma oluşturulan kontrol grubunda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak MDA düzeyleri artmış, propofol verilen grupta ise MDA düzeyleri eski seviyelerine hatta daha düşük düzeylere düşmüştür.

Çalışmamızda farklı olarak bir gruba da deksmedetomidin verilmiş ve bu grupta da MDA düzeylerinin düştüğü hatta bu düşüşün propofol grubuna göre daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Jolkkonen ve ark. (97) fokal serebral iskemi oluşturdukları ratlarda deksmedetomidin ve glutamat reseptör antagonistlerini karşılaştırmışlar ve deksmedetomidin'in çok daha etkili nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Laudenbach ve ark. (100) NMDA reseptör agonisti ibotenate enjekte ederek hipoksik iskemik beyin hasarı oluşturdukları beş günlük yavru farelerde deksmedetomidin kullanmışlardır. Deksmetomidin'in sadece kortekste değil kistik lezyonların olduğu beyaz cevherde de nöron hasarını azalttığını göstermişlerdir. Deksmetomidin'in bu etkisini NMDA reseptör inhibisyonu ile intrastoplasmik  $Ca^{++}$  aşırı birikimini engelleyerek ve gerek adenilat gerekse guanilat siklazı inhibe ederek yaptığı belirtilmiştir.

Okada ve ark. (127) preiskemik periyotta deksmedetomidin infüzyonunun izole rat kalp modelinde global iskemiye azalttığını, bu etkiyi de  $\alpha$ -2 adrenerjik stimülasyon özelliği ile yaptığını vurgulamışlardır. Deksmetomidin'in beyinde oksidatif stres üzerine etkisini araştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ancak Hall ve ark. (128) 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada santral hipertansiyon oluşturdukları rodent modellerinde santral deksmedetomidin uygulamışlar ve deksmedetomidin'in kardiyak disfonksiyonu azalttığını tesbit etmişlerdir Bu çalışmada Deksmetomidin'in sadece plazma katekolamin seviyesindeki artışı engellemediği aynı zamanda myokardiyal MDA düzeylerini düşürdüğünü de bulmuşlardır. Katekolaminler, serbest radikallerin üretiminin artmasına ve/veya  $Ca^{++}$  aşırı birikimine neden olmaktadır. Serbest radikaller permeabiliteyi ve hücresel  $Ca^{++}$  birikimini değiştirerek lipid peroksidasyonuna dolayısıyla hücre hasarına yol açmaktadırlar. Deksmetomidin katekolamin düzeyini düşürerek ve/veya direkt olarak serbest radikaller üzerine etki etmektedir. Çalışmamızda da deksmedetomidinin MDA düzeyini belirgin düzeyde düşürmüş olması bu etkisine bağlanabilir.

Clark ve ark. (72) kafa travması geçiren hastalarda plazma ve beyin-omurilik sıvısı NO düzeylerini travmadan sonraki iki gün boyunca takip etmişler ve 30 ile 42.

saatlerde en yüksek beyin-omurilik sıvısı NO düzeyleri tesbit etmişlerdir. Travmadan sonraki 54. saatte ise NO düzeylerinin düşmeye başladığını görmüşlerdir.

Öztürk ve ark. (110), ratlarda kapalı kafa travması sonrası propofol ve eritropoetin (EPO)'in antioksidan özellikleri araştırmışlar. Bu amaçla, kafa travmasına maruz bırakılan ratların serumunda oksidatif strese ilişkin endojen endeks değişimlerini değerlendirmişler ve propofol ve/veya EPO tedavisinin oksidatif stresin endojen endeks seviyesini değiştirip değiştirmediğini tespit etmişlerdir. Serum NO düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak sham grubuyla karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Propofol, EPO ve propofol+EPO uygulaması, serum NO düzeylerini etkili bir biçimde azaltmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre akut dönemde propofol ve EPO uygulanmasının, travma sonrası oluşan oksidatif stres metabolitlerinde anlamlı azalmalara neden olduğu belirtilmiştir.

Bizde çalışmamızda kontrol olarak kullandığımız sadece travma geçiren grupta beyin dokusu NO düzeylerini yüksek bulduk. Üstelik propofol verilen grupta NO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranlarda düşmüştü ki bu sonuçlarda Öztürk ve ark. verileriyle uyumluydu. Çalışmamızda farklı olarak Deksmetomidin uygulanan grupta da NO düzeylerinin belirgin düştüğünü farkettilik.

Nöronal NO, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan NO, süperoksid anyonu ile reaksiyona girmekte ve yüksek toksisite özelliğine sahip bir serbest radikal olan peroksinitrit ortaya çıkmaktadır (35,36). Deksmetomidin'in NMDA reseptör inhibisyonu ile intrastoplasmik  $Ca^{++}$ 'un aşırı birikimini engellediği bilinmektedir (100). Çalışmamızda deksmedetomidinin NO düzeyini düşürücü etkisinin de NMDA reseptör inhibisyonu ve intrastoplasmik Ca artışını engelleyerek yaptığı düşünülebilir.

Goss ve ark. (130) bizimkinden farklı bir teknikte yaptıkları kafa travması modelinde 3 aylık erkek ratlarda beyin CAT düzeylerine bakmışlar ve travmadan sonra 1. ve 3. günlerde anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Özdemir ve ark.(131) kafa travması oluşturulan yedi günlük ratlarda beyinde SOD ve Gutasyon peroksidaz (GPx) düzeylerine bakmışlar, gruplardan birisine melatonin vermişlerdir. Bu çalışmada hiçbir grupta travmadan sonraki 24 saatte SOD ve GPx düzeylerinde artış saptamamışlardır.

Dokular oksidatif strese maruz kaldıklarında serbest radikal hasarını önlemek için antioksidan enzimlerin salınımını ve aktivitesini artırırılar. Ancak birçok oksidatif

hasar durumunda antioksidan enzimlerin aktivitesindeki artış yeterli olmamaktadır (132). Hatta bazı durumlarda oksidatif stres o kadar yoğun olmaktadır ki moleküler hasarlanmaya bağlı olarak antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı dahi görülmektedir. Bu nedenle antioksidan enzimlerin ekzojen olarak verilmeleri veya yine ekzojen verilen ilaçlarla aktivitelerinin stimule edilmeleri düşünölmüş ve uygulanmıştır. Özdemir ve ark. (131) yaptıkları çalışmada olduğu gibi bu maddelerden bir tanesi de melatonindir. Ünsal ve ark (123) torsiyone testis vakalarında CAT düzeylerini yüksek bulmuşlar detorsiyon sonrasında CAT düzeyinde değişiklik saptamamışlardır. Operasyon öncesinde propofol verilen grupta ise CAT düzeylerinin düştüğünü görmüşlerdir. Çalışmamızda, CAT ve SOD enzim aktivitelerinin sadece travma oluşturulan grupta ve travma sonrası propofol ve deksmedetomidin uygulanan gruplarda hiçbir değişikliğe uğramadığı tespit edildi. Bu durum beyin dokusunda antioksidan enzimlerin düşük düzeylerde bulunmasına ve travmanın şiddetine bağlı olarak hücre hasarının derecesine bağlanabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Kafa travması oluşturulan ratlarda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak beyin dokusu MDA düzeyleri yükselmektedir.
2. Hem propofol hem de deksmedetomidin MDA düzeylerini düşürmekte etkili olmaktadır. Bu etki MDA düzeylerinin sham grubunun bile altına indirecek kadar güçlü bulunmuştur.
3. Deksmetomidin'in MDA düzeylerini düşürmede propofolden daha etkili olduğu görülmüştür.
4. Sadece kafa travması oluşturulan herhangi bir tedavi verilmeyen ratlarda NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır.
5. Kafa travmasından sonra propofol veya deksmedetomidin verilen ratlarda, NO düzeyleri kontrol grubuna göre düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte hiç travma uygulanmamış olan sham grubu ile kıyaslandığında NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekliklerini devam ettirmektedirler.
6. Gerek beyin dokusu CAT gerekse SOD değerleri kafa travmasından sonra değişmemiştir. Üstelik propofol ve deksmedetomidin de CAT ve SOD değerleri üzerine herhangi bir etki yapmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Baldo V, Marcolongo A, Floreani A, et al. Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1059-63.
2. Jenneth B, Galbraith S. Head injuries: Pathology and natural history of head injury. An introduction to neurosurgery (4th ed). William Heinemann, London 1983, pp. 214-33.
3. Dohi K, Satoh K, Nakamachi T, et al. Does Edaravone (MCI-186) act as an antioxidant and a neuroprotector in experimental traumatic brain injury? *Antioxid Redox Signal* 2007 Jan 1; [Epub ahead of print]
4. Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002 ;14:66-79.
5. Huh PW, Belayev L, Zhao W, et al. Neuroprotection by LY341122, a novel inhibitor of lipid peroxidation, against focal ischemic brain damage in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;389:79-88.
6. Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, Cechetto DF. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. *Anesthesiology* 2002 ;96:1183-90.
7. Kaplan Reich Konstadt. Cardiac Anesthesia Philadelphia. A. Division of Harcavit Brace company 1999; Dexmedetomidine pp.626-7.
8. Pace MC, Ciciarella G, Barbato E, et al. Severe traumatic brain injury: management and prognosis. *Minerva Anesthesiol* 2006 ;72:235-42.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rates of hospitalization related to traumatic brain injury--nine states, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:167-70.



10. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975; 1:480-4
11. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002;122:699-711.
12. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2005 ;2:410-22
13. Jennett B, Lindsay KW. Temel Nöroşirürji. Çeviri:Özcan OE, Turgut M, Açıkgöz B. 1994; s. 229-32.
14. Gourin CG, Shackford SR. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma. *J Trauma* 1997;42:1101-7.
15. Shohami E, Beit-Yannai E, Horowitz M, Kohen R. Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:1007-19.
16. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 1997;72:169-77.
17. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
18. Skippen P, Seear M, Poskitt K, et al. Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997;25:1402-9.
19. Hatton J. Pharmacological Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review of Agents in Development. *CNS Drugs* 2001; 15(7): 553-81.
20. Demopoulos HB, Flamm E, Seligman M, Pietronigro DD. Oxygen Free Radicals in Central Nervous System Ischemia and Trauma. In Autor AP (ed) *Pathology of Oxygen*, NY, Academic Press 1982, p. 127-55.
21. Bauma GJ, Muizelar JP, Chol SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991; 75:685-93.
22. Sioutos P, Orozco J, Carter LP, et al. Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery* 1995; 36:943-50.

23. Kocsis B, Fedina L, Pasztor E. Effect of preexisting brain ischemia on sympathetic nerve response to intracranial hypertension. *J Appl Physiol* 1991; 70:2181-7.
24. Miller JD. Head injury and brain ischemia: Implications for therapy. *Br J Anaesth* 1985;57:120-9
25. Marmarou A, Eisberg HM, Foulkes MA, Marshall LF, Jane JA. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75:59-66.
26. Bauma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra early evaluation of regional blood flow in severely head injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992; 77:360-8.
27. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth.* 2006 ;97:95-106.
28. Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery* 1990; 27:106-12.
29. Cross CE, Halliwell B, Borish ET et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987 ;107:526-45
30. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312:159-63.
31. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994;344:721-4
32. Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002 ;14:66-79.
33. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004 ;207:3221-31.
34. Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, Mitosek-Szewczyk K, Drop A. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcifications and dominant skin manifestations. *Med Sci Monit* 2000;6:145-50.
35. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206.

36. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12
37. Fonum F. Glutamate: A neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 1984;42: 1-11
38. Buisson A, Plotkine M, Boulu RG. The neuroprotective effect of a nitric oxide inhibitor in a rat model of focal cerebral ischaemia. *Br J Pharmacol* 1992;106:766-7.
39. Gutteridge JMC, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 136 – 47.
40. Ozsuer H, Gorgulu A, Kiris T, Cobanoglu S. The effects of memantine on lipid peroxidation following closed-head trauma in rats. *Neurosurg Rev* 2005 ;28:143-7
41. Gutteridge JM, Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact* 1994 ;91:133-40.
42. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990 ;280:1-8.
43. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *JAMA* 1978; 240:439-42.
44. Vinson J, Hsu C, Possanza C, Draek A, Pane D, Davis RA, et al. Lipid Peroxidation and Diabetic Complications Effect of Antioxidant Vitamins C and E. *Advances Experimental Medicine and Biology* 1994; 366: 430-32.
45. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutr Rev* 1994; 52: 253-65
46. Wakatsuki A, Okatani Y, Shinohara K, Ikenoue N, Fukaya T. Melatonin protects against ischemia/reperfusion-induced oxidative damage to mitochondria in fetal rat brain. *J Pineal Res* 2001;31:167-72.
47. Aun CST. New i.v. agents. *Br J Anaesth* 1999; 83: 29-41.
48. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology* ( 3rd ed). McGraw Hill, USA 2001; pp: 151-77.
49. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Non Barbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia* (5th ed). Churchill Livingstone (NY) 2000; pp: 228-72.

50. Sear JW. Continuous infusions of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. In: Kay B. (Ed.) Total Intravenous Anesthesia. Elsevier Sci Publi, Amsterdam 1991; pp: 15-55.
51. Moos DD. Propofol. *Gastroenterol Nurs* 2006;29:176-8.
52. Biebuyck JF, Gouldson R, Nathanson M, White PF, Smith I. Propofol an Update on its Clinical Use. Review Article. *Anesthesiology* 1994; 81: p.1005-1043.
53. Sitar SM, Hanifi-Moghaddam P, Gelb A, Cechetto DF, Siushansian R, Wilson JX. Propofol prevents peroxide-induced inhibition of glutamate transport in cultured astrocytes. *Anesthesiology* 1999; 90:1446–53
54. Peters CE, Korcok J, Gelb AW, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protect against oxidative stress in primary astrocyte cultures: Comparison with hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 94:313–21
55. Velly LJ, Guillet BA, Masmajan FM, et al. Neuroprotective effects of propofol in a model of ischemic cortical cell cultures: Role of glutamate and its transporters. *Anesthesiology* 2003; 99:368–75
56. Feiner JR, Bickler PE, Estrada S, Donohoe PH, Fahlman CS, Schuyler JA. Mild hypothermia, but not propofol, is neuroprotective in organotypic hippocampal cultures. *Anesth Analg* 2005; 100:215–25
57. Zhu H, Cottrell JE, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997; 87:944–51
58. Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, Brinkhous A, Dexter F, Warner DS. Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1997; 87:1139–44
59. Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF. Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100:1151–9
60. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte am EJ. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992; 76:245–52
61. Adembri C, Venturi L, Tani A et al. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology* 2006 ;104:80-9.

62. Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:26–31
63. Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: A role for GABAA receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology* 2000; 92:1067–7
64. Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings Jr HC. Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1460–6
65. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93:981-5.
66. De La Cruz A-JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The Effect of Propofol on Oksidative Stress in Platelets From Surgical Patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050- 5
67. Daskalopoulos R, Korcok J, Farhangkhgoee P, et al. Propofol Protection of Sodium- Hydrogen Exchange Activity Sustains Glutamat Uptake During Oxidative Stress. *Anest Analg* 2001; 93:1199-204
68. Demiryürek AT, Cinel I, Kahraman S, et al. Propofol and Intralipid Interact With Reactive Oxygen Species: A Chemiluminescence Study. *Br J Anesth* 1998; 80: 649-54.
69. Kahraman S, Kılınc K, Dal D, Erdem K. Propofol Attenuates Formation of Lipid Peroxidase in Tourniquet-Induced Ischemia-Reperfusion Injury. *Br J Anesth* 1997; 78: 279-81.
70. Maze M, Tranquilli W.  $\alpha$ -2 Adrenoceptor agonists: Defining their role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:581-605,
71. Virtanen R, Savola J, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha$ 2- adrenoreceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 150:9-14
72. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc)*. 1999 ;35:151-7.
73. Nacif-Coelho, Correa-Sales, Chang LL, Maze M. Perturbation of ian channel conduvtance alters the hypnotic respofise to the  $\alpha$ 2-adrenergic agonist

- dexmedetomidine in the locus ceruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 1527-34,
74. Vulliemoz Y, Shen H, Virag L.  $\alpha_2$ -Adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in the Mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-50
75. Scheinin M, Lomasney J.W, Hayden-Hixson D.M, et al. Distribution of alpha2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Mol Brain Res* 1994; 21: 133-49
76. Hayashi Y, Maze M.  $\alpha_2$ -Adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18
77. Lawlis GF, Selby D, Hinnant D, McCoy CE. Reduction of postoperative pain parameters by preincisional relaxation instructions for spinal pain patients. *Spine* 1985; 10:649
78. Eisenach J, Shafer S.L, Bucklin B.A, Jackson C, Kallio A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology* 1994; 80: 1349-59
79. Kuhmonen J, Pokomy J, Miettinen R, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997; 87:371-7
80. Scheinin H, Jaakola M.L, Sjövall S. et al. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 1065-75
81. Scheinin H, Jaakola ML, Sjoval S, Melkkila TM, Kaukinen, Turunen, Kanto. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78: 1065-75
82. Cote P, Gueret P, Bourassa MG. Systemic and coronary hemodynamic effect of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries. *Circulation* 1974; 50:1210.
83. Aho M, Erkola O.A, Scheinin H, et al. Effects of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Anal* 1991 ;73:112-8.
84. Esmaoglu A, Mizrak A, Akin A, Turk Y, Boyaci A. Addition of dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:447-51

85. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, et al. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezoa and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76:573-9,
86. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyacı A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2005;15:762-6.
87. Güneş Y. Nöroanestezi ve yeni ilaçlar: Sevofluran, Desfluran, Remifentanil, Propofol, Deksmetomidine. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005; 15: 45-54
88. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995; 81; 1208- 15
89. Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y. Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999; 89: 370- 77
90. Zornow MH, Scheller MS, Sheehan PB, Strnat MA, Matsumoto M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth Analg* 1992; 75: 232-7
91. Richard C, Prielipp RC, Wall MH, et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002; 95: 1052-9
92. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake Craniotomy with Dexmedetomidine in Pediatric Patients (Case Report). *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 263–6
93. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997; 85:358-64
94. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. II. Auditory and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth* 1999; 83: 381–6
95. Bloom M, Beric A, Bekker A. Dexmedetomidine infusion and somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13: 320–2
96. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth.* 1999;82: 935-7

97. Jolkkonen J, Purunen K, Koistinaho J, et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 7; 372:31-6
98. 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
99. 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
100. Laudenbach V, Mantz J, Lagercrantz H, Desmots JM, Evrard P, Gressens P. Effects of alpha(2)-adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002 ;96:134-41.
101. Bloor Rc, Ward D.S, Belleville J.P, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II.Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992;77: 1134-42.
102. Shafer A, White PP, Urquhart ML, et al. Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989;71: :485-90
103. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vasculer surgery. *Anaesthesia* 1995; 82: 620-33
104. Aanta R, Kanto J, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine, an alpha2-adrenoreceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 320-5
105. Belleville JW, Ward DS, Byron C, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans L. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77:1125- 33
106. Bicer C, Esmaoglu A, Akin A, Boyaci A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 2006 ;23:149-53.
107. Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, et al. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-cage cataract surgery. A compaparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia* 1994 49:853-8



108. Levanen J, Makela M, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117-20
109. Marmarou A, Foda MAA, Van Den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part 1: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994; 80:291-300.
110. Öztürk E, Demirbilek S, Kadir But A, et al. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biol Psychiatry* 2005; 29:922 – 7
111. Ohkawa, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351-8.
112. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;3413:497-500.
113. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU (ed). *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press. New York and London 1974; p 673-7.
114. Cortas NK, Wakid NW. Determination of Inorganic Nitrate in Serum and Urine by a Kinetic Cadmium-Reduction Method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-3.
115. Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 1993;49: 577-87.
116. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part 2: Morphological characterization. *J Neurosurg* 1994;80:301-13.
117. Sullivan HG, Martinez J, Becker DP, et al. Fluid percussion model of mechanical brain injury in the cat. *J Neurosurg* 1976;45:520-34.
118. Koc RK, Kurtsoy A, Pasaoglu H, et al. Lipid peroxidation and oedema in experimental brain injury: comparison of treatment with methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E. *Res Exp Med* 1999;199:21-8.
119. Wilmore LJ, Rubin JJ. Effect of antiperoxidants on FeCl<sub>2</sub> induced lipid peroxidation and focal edema in rat brain. *Exp Neurol* 1984;83:62-70.
120. Hall ED, Andrus PK, Yonkers PA. Brain hydroxyl radical generation in acute experimental head injury. *J Neurosurg* 1993;60:588-94.

121. Smith SL, Andrus PK, Zhang JR, Hall ED. Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation and blood brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. *J Neurotrauma* 1994;11:393-403.
122. Gulcin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005 ;53: 281-5.
123. Unsal A, Devrim E, Guven C, et al. Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* 2004;22:461-5.
124. Ergun R, Akdemir G, Şen S, et al. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev* 2002;25:95-8.
125. Yamaguchi S, Hamaguchi S, Mishio M, et al. Propofol prevents lipid peroxidation following transient forebrain ischemia in gerbils. *Can J Anaesth.* 1999;46:593-8.
126. Kaptanoglu E, Sen S, Beskonakli E, et al. Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14:114-22
127. Okada H, Kurita T, Mochizuki T, Morita K, Sato S. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation* 2007;26 [Epub ahead of print]
128. Hall SR, Wang L, Milne B, Hong M. Central dexmedetomidine attenuates cardiac dysfunction in a rodent model of intracranial hypertension. *Can J Anaesth.* 2004;51:1025-33.
129. Clark Rs, Kochanec PM, Obrist WD, et al. Cerebrospinal fluid and plasma nitrite and nitrate concentrations after head injury in humans. *Crit care Med* 1996;24:1243-51
130. Goss JR, Taffe KM, Kochanek PM, DeKosky ST. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol* 1997;146:291-4.
131. Ozdemir D, Uysal N, Gonenc S, et al. Effect of melatonin on brain oxidative damage induced by traumatic brain injury in immature rats. *Physiol Res* 2005;54:631-7.
132. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004;36:1-9.