



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON
HASARINDA DEKSMEDETOMİDİN İLE
REMİFENTANİLİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Işık KULLAKCI
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON
HASARINDA DEKSMEDETOMİDİN İLE
REMİFENTANİLİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ayşe Işık KULLAKCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ferda YILMAZ İNAL

İSTANBUL
Ocak 2021

ONAY

Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi alan Dr. Ayşe Işık KULLAKCI'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "RATLARDA SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA DEKSMEDETOMİDİN İLE REMİFENTANİLİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Ferda YILMAZ İNAL

Üyeler:

Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU

Prof. Dr. Melek GÜRA ÇELİK

Doç. Dr. Yunus Oktay ATALAY

Tez Savunma Tarihi: 13/01/2021

Yazar Bildirimi

“RATLARDA SEREBRAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDA DEKSMEDETOMİDİN İLE REMİFENTANİLİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ayşe Işık KULLAKCI

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımlar tırnak içerisine alınarak ve izin alınan kaynağı belirtilerek kullanılmıştır.

Ocak 2021

İmza: _____

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr. Ferda YILMAZ İNAL katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ayşe IşıK KULLAĞCI



Geçirdiğim asistanlık dönemim süresince reanimasyon ünitemizde bize bilgi ve tecrübelerini büyük özverilerle aktaran ve iyi birer hekim olmamız için çok çabalayan saygı değer hocamız Prof. Dr. Melek GÜRA ÇELİK'e,

Bilgi ve deneyimleriyle bana ve tüm arkadaşlarıma yol gösteren, rejyonel anestezi konusundaki bilgi ve tecrübesini cesurca klinik pratikte uygulayan ve bizi sürekli cesaretlendiren saygı değer hocamız Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na,

Değerli katkılarıyla pratik uygulamalarda yardımlarını asla esirgemeyen, desteğini hep hissettiğim Prof. Dr. Senem KORUK'a,

Araştırma projesinin planlanmasından yazımının tamamlanmasına kadar her aşamada yardım ve desteğini esirgemeyen, bu zorlu süreçte sürekli olarak moral veren ve başarabileceğimize beni inandıran, kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ferda YILMAZ İNAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile bana destek olan, ihtiyaç duyduğum her konuda bana yol gösteren tüm değerli uzmanlarıma,

Asistanlığım boyunca sevincimi, üzüntümü paylaştığım, kısacası bu zor süreci birlikte atlattığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Gece gündüz büyük bir özveri ile çalıştığım anestezi teknisyeni ve ameliyathane hemşire ve personeli arkadaşlarıma, reanimasyon hemşire ve personeli arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve sevgileriyle beni büyüten değerli anneme ve babama,

Dürüstlüğü, kararlılığı ve merhametiyle hep yanımda olan; sevgisini ve desteğini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hakan KULLAKCI'ya,

Son olarak benimle birlikte bu yoğun geçen süreçte sabredip, olgun bir insan gibi davranıp beni üzmeyen canım kızım Beliz'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle.

Dr. Ayşe IşıK KULLAKCI
drayseisikkullakci@gmail.com

Özet

RATLARDA SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA DEKSMEDETOMİDİN İLE REMİFENTANİLİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışma; remifentanil ve deksmedetomidinin ratlardaki global serebral iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkilerinin olup olmadığının histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Metot: On sekiz adet erişkin dişi Wistar cinsi albino rat alınarak 3 gruba ayrıldı. Anestezi altında, mekanik ventilasyonla solutulan ratlara trakeostomi açıldı ve invaziv monitorizasyon yapıldı. Ratlar 3 gruba ayrıldı. Kuyruk veni kanule edildi ve kontrol grubuna serum fizyolojik (Grup K, n=6) 2,1 ml/st infüzyonu başlandı ve reperfüzyonun sonuna kadar sürdürüldü. Remifentanil grubuna (Grup R, n=6) 5 µg/kg/dk infüzyon başlandı ve reperfüzyonun sonuna kadar sürdürüldü. Deksmetomidin grubuna (Grup D, n=6) 9 µg/kg/st infüzyon başlandı ve reperfüzyonun sonuna dek sürdürüldü. Yirminci dakikada bilateral karotid arterler klemplenerek serebral iskemi sağlandı. Yirmi dakika süreyle iskemi uygulandıktan sonra klempler açılarak 40 dk reperfüzyon sağlandı. Arter kan gazları; başlangıç (1), oklüzyon (2), reperfüzyon (3) ve sakrifiye edilmeden önce (4) olmak üzere 4 kez ölçülüp değerler (pH, PO₂, PCO₂, SaO₂, hct, laktat, Na, K⁺) kaydedildi. Reperfüzyon sonunda ratlar sakrifiye edilip dekapite edildi. Alınan örnekler %10 formaldehitte 5 gün tespit edildi. Doku örnekleri rutin ışık mikroskop doku takip yöntemine göre parafine gömüldü; sonrasında hematoksilin-eozin ile boyanmış kesitler 2 histolog tarafından değerlendirildi. Beynin iskemi ve reperfüzyondan en yüksek oranda etkilendiği gösterilmiş olan beynin korteks bölgesi, hipokampus ve korpus striatum bölgeleri dejeneratif ve nekrotik değişiklikler değerlendirilerek skorlandı. Anlamlılık (p< 0.01) ve (p< 0,05) düzeylerinde değerlendirildi. Nekroz açısından değerlendirme sürecinde sağ ve sol hemisferler skorlanarak ortalamaları alındı.

Gruplara göre hipokampus bölgesinde nekroz derecesinin, korpus striatum bölgesinde intersellüler ödem derecesi ve nöron hücre dejenerasyonunun kontrol grubunda R grubu ve D Grubundan, R grubunda da D grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Beyin korteksi bölgesinde ise nekroz derecelerinin ölçümlerine göre kontrol grubunun değerleri, R grubu ve D grubu ölçümlerine göre yüksek bulunmuştur. R ve D grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; deksmedetomidin ve remifentanilin nöroprotektif etkilerinin olduğunu, deksmedetomidinin remifentanilden daha etkin nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: serebral iskemi reperfüzyon, deksmedetomidin, remifentanil, beyinde nöroprotektif etki

Abstract

HISTOPATHOLOGICAL COMPARISON OF NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE AND REMIFENTANIL IN CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION MODEL IN RATS

Aim: This study was aimed to investigate histopathologically whether remifentanil and dexmedetomidine, have cerebral protective effects on global cerebral ischemia reperfusion injury in rats.

Materials and Methods: Eighteen Wistar Albino rats regardless of their adult gender were taken and divided into three groups. Tracheostomy and invasive monitoring were performed in rats that were ventilated by mechanical ventilation under anesthesia. The rats were divided into 3 groups 20 minutes before cerebral ischemia occurred. The tail vein was cannulated and 2,1 ml/hr of saline infusion was started in the control group (Group K, n=6), and remifentanil infusion was started at 5 µg/kg/min in the remifentanil group (Group R, n=6), and continued until the end of the reperfusion.

In the dexmedetomidine group (Group D, n=6), 9 µg/kg/hour dexmedetomidine infusion was initiated and continued until the end of the reperfusion. Cerebral ischemia was achieved by clamping bilateral carotid arteries at the twentieth minute. After applying ischemia for 20 minutes, 40 minutes of reperfusion was achieved. Arterial blood gases were analysed at the beginning (1), occlusion (2), reperfusion (3) and before sacrifice (4), and values (pH, PO₂, PCO₂, SaO₂, hct, lactate, sodium, potassium) were recorded. At the end of reperfusion, the rats were sacrificed and decapitated. The samples taken were detected in 10% formaldehyde for 5 days. Tissue samples were embedded in paraffin according to the routine light microscope tissue follow-up method, and sections stained with hematoxylin and eosin were evaluated by 2 histologists. The regions of the brain cortex, hippocampus and corpus striatum, which have been shown to be affected most by ischemia and reperfusion of the brain, were scored by evaluating the degenerative and necrotic changes. Significance was evaluated at p <0.01 and p <0.05. In terms of necrosis, the right and left hemispheres were scored and averaged.

Result: According to the intercellular edema degree and neuron cell degeneration of the corpus striatum and hippocampus degree of necrosis corresponding to the groups, the intercellular edema degree measurements of the control group were found to be significantly higher than the R group and D group measurements. Which were statistically significant that the measurements of the R group were found to be higher than that of the D group.

The degree of necrosis in the cerebral cortex, was found to be higher than that of control group, R group and D group measurements. There was no statistically significant difference between the R and D groups when the cerebral cortex necrosis concerned.

Conclusion: The results of this study suggest that dexmedetomidine and remifentanyl have neuroprotective effects, and dexmedetomidine is more neuroprotective compared to remifentanyl in cerebral ischemia- reperfusion injury.

Keywords: Cerebral ischemia reperfusion, Dexmedetomidine, Remifentanyl, Neuroprotective effect on the brain.

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Resim Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İ/R HASARININ FİZYOLOGİSİ	4
2.1.1 Hücre Ölümü	5
2.1.1.1 Apoptoz	5
2.2 BEYİN DOKUSUNDA İ/R HASARI	6
2.2.1 İyonotropik Glutamat Reseptörleri	8
2.2.2 Metabotropik Glutamat Reseptörleri	8
2.3 DENEYSEL BEYİN İSKEMİ MODELLERİ	10
2.3.1 Fokal Serebral İskemi Modelleri	10
2.3.2 Global Serebral İskemi Modelleri	11
2.4 ANESTEZİYLE İLİŞKİLİ NÖROPROTEKSİYON	11
2.4.1 Deksmetomidin	12
2.4.1.1 Deksmetomidinin Sistemler Üzerine Etkileri	13
2.4.1.1.1 Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri	13
2.4.1.1.2 Renal Etkileri	13
2.4.1.1.3 Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	13
2.4.1.1.4 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	14
2.4.1.1.5 Endokrin Sistemi Üzerine Etkileri	14
2.4.1.2 Nöroprotektif Etkisi	14
2.4.2 Remifentanil	14
2.4.2.1 Remifentanilin Sistemler Üzerine Etkileri	15
2.4.2.1.1 Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri	15
2.4.2.1.2 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	15
2.4.2.1.3 Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1 DENEY PROTOKOLÜ	17
3.1.1 Remifentanil Grubu (Grup R) (n=6)	19
3.1.2 Deksmetomidin Grubu (Grup D) (n=6)	19
3.1.3 Kontrol Grubu (Grup K) (n=6)	19
3.2 HİSTOLOJİK YÖNTEM	20
3.2.1 Örneklerin Hazırlanması	20
3.2.2 Hematoksilen-Eozin Boyama	20
3.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	21
3.4 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	22

4. BULGULAR	23
4.1 KAN GAZI VE METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	23
4.1.1 Gruplara Göre Fizyolojik Parametrelerin Sonuçları	23
4.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	27
4.2.1 Kontrol Grubu	27
4.2.1.1 Beyin Korteksi.....	28
4.2.1.2 Hipokampus.....	31
4.2.1.3 Korpus Striatum	32
4.2.2 Remifentanil Grubu	33
4.2.2.1 Beyin Korteksi.....	33
4.2.2.2 Hipokampus.....	36
4.2.2.3 Korpus Striatum	36
4.2.3 Deksmetomidin Grubu	37
4.2.3.1 Beyin Korteksi.....	37
4.2.3.2 Hipokampus.....	39
4.2.3.3 Korpus Striatum	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
Kaynaklar	53
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	63

Tablo Listesi

4.1: Hemodinamik Değişkenler ve Kan Gazı Değişkenleri (Tüm Gruplarda)	25
4.2: Skorlama Tablosu	40
4.3: Gruplara Göre Histopatolojik Değişimlerin Değerlendirilmesi	41



Şekil Listesi

2.1: MSS'nin İskemik Hasarına Katılan Süreçler.....	9
2.2: Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri	10
4.1: Gruplara Göre İstatistiksel Ölçümlerin Grafiği	42



Resim Listesi

3.1:	Trakeostomi uygulaması.....	18
3.2:	Bilateral AKK'nin klempenmesi.....	19
4.1:	Beyin Korteksi Nekrotik Alanları.....	28
4.2:	Beyin Korteksi Nekrotik Alanları.....	29
4.3:	Beyin Korteksi Nekrotik Alanları.....	29
4.4:	Damar Çevrelerinde Nekrotik Alanlar	30
4.5:	Beyin korteksinde Yaygın Hücre İnfiltrasyonu	30
4.6:	Korteks İçinde Perivasküler Ödem Alanı.	31
4.7:	Hipokampuste Nekroz Alanları	31
4.8:	Hipokampuste Konjesyon, İntersellüler Ödem	32
4.9:	Korpus Striatumda Karyolizis	32
4.10:	Şiddetli İntersellüler Ödem	33
4.11:	Kortekste Yaygın Nekroz Alanı	34
4.12:	Kortekste sınırlı nekroz alanı	34
4.13:	Piknotik Nükleuslar, Perivasküler Ödem.....	35
4.14:	Karyolizis, Perivasküler Ödem	35
4.15:	Hipokampuste Yaygın Nekroz Alanları	36
4.16:	Karyolitik Nöronlar	36
4.17:	Nispeten Sınırlı Nekroz Alanı	37
4.18:	Kortekte Nekroz Alanları.....	38
4.19:	Karyolitik Piramidal Nöron.....	38
4.20:	Hipokampuste Nekrotik Alanlar	39
4.21:	Korpus striatumda Dejenere Nöronlar ve İntersellüler Ödem	39

ACTH.....	Adrenokortikotropik Hormon
ADP	Adenozin Difosfat
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPA.....	A Amino 3 Hidroksi 5 Metil 4 İzoksazol Propiyonik Asit
ATP.....	Adenozin Trifosfat
Ca.....	Kalsiyum
Dk	Dakika
DNA.....	Deoksiribo Nükleik Asit
GTP	Guanozin Trifosfat
H	Hidrojen
Hct.....	Hematokrit
İ/R.....	İskemi Reperfüzyon
ip.....	İntraperitoneal
iv	İntravenöz
K.....	Potasyum
kg	Kilogram
mg	Miligram
Na.....	Sodyum
NMDA.....	N metil D Aspartat
OAB.....	Ortalama Arter Basıncı
OSA	Orta Serebral Arter
PCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PO ₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
SaO ₂	Oksijen Satürasyon Yüzdesi
st	Saat
TNF.....	Tümör Nekroz Faktör
μ	Mü
μg	Mikrogram
α	Alfa
K.....	Kappa
σ	Sigma
δ	Delta

GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada erişkinlik döneminde meydana gelen morbidite ve mortalitenin en sık sebeplerinden biri iskemik beyin hastalıklarıdır. İnme vakalarının %80-85'i iske mi kaynaklı, %15-20'si ise hemorajiye ba ğlı sebeplerden gelişir. Bu sebeple gelişen fonksiyon bozuklukları hayat kalitesini ve sosyoekonomik durumu düşürmekte, tıbbi maliyetlerin de artışına neden olmaktadır (1).

Perioperatif ve postoperatif dönemde oluşabilen serebral iske mi ciddi mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir (2). Serebral dokuyu İ/R hasarından koruyacak yöntemler anestezi uygulamalarında önemlidir. Nöroprotektif stratejilerin anestezi uygulamalarına, aneste zik olmayan farmakolojik ajan kullanımına ve önkosullama olarak tanımlanan yöntemlerin varlığına dayandığı ileri sürülmektedir (3,4).

Aneste zik ajanların çoğunun serebral metabolik hızı azaltıp hücrenin iske miye olan toleransını artırdığı ve böylece nöroprotektif etki gösterdiği bilinmektedir (3,6).

Günümüzde klinik kullanımda, yeterli etkinlikte olan ideal ilaç yoktur. Klinik ihtiyaca cevap vermek amacıyla hayvan modellerinde serebral iskemide çok sayıda ajan denenmekte ve etkileri incelenmektedir (7,70,71,72,77). Ratlar serebrovasküler anatomi ve fizyoloji açısından insan beynine çok yakın benzerlikler gösterir ve serebral iske mi çalışmalarında sıklıkla kullanılırlar. Bu modellerinin geçerliliği vücut ısısı, kan basıncı, kan gazları ve glukoz seviyeleri gibi sonuçları değiştirecek parametrelerin çok sıkı kontrolüne ba ğlıdır (7).

Opioid reseptör sisteminin kalp, beyin ve böbrek dâhil olmak üzere organların iskemik hasardan korunmasında rol oynadığına inanılmaktadır.

Serebral iskemi ve reperfüzyon hasarında delta (δ) ve kappa (κ) gibi opioid reseptör agonistlerinin deney hayvanlarında koruyucu olduğu gösterilmiştir. Remifentanil mü (μ) opioid reseptörlerine yüksek afinitesi olup δ ve κ opioid reseptörlerine nispeten düşük afinitesi olan ultra kısa etkili sentetik opioid analjezik ajandır (8-9). Genel anestezi indüksiyon ve idamesinde ayrıca post operatif solunum depresyonu yapmaması nedeniyle de güvenle kullanılır. Remifentanilin nöroprotektif etkilerini araştıran çalışmalar global serebral İ/R sırasında da proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (10, 11).

Deksmedetomidin anksiyolitik, sempatolitik ve analjezik etkilerini esas olarak α_2 adrenerjik reseptörünü uyararak gösteren, güçlü ve kısa etki süreli bir sedatiftir (12, 13). α_2 adrenoreseptörlerin serebral vasküler alanda geniş bir yayılımı vardır ve bu reseptörlerin uyarılması vazodilatasyona neden olur (14). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada deksmedetomidinin de nöroprotektif etkilere sahip olduğu ortaya çıkartılmıştır (14).

AMAÇ: Bu çalışmada remifentanil ve deksmedetomidinin ratlardaki serebral iskemi reperfüzyon hasarında serebral koruyucu etkilerinin olup olmadığının histopatolojik olarak karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Doku ve organa giden kan akımında bir süre azalma veya kesilmeye iskemi, yeniden kanlanmaya ise reperfüzyon denilmektedir. Reperfüzyon dokularda iskeminin oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara yol açabilmektedir. Buna iskemi reperfüzyon hasarı denmektedir (14).

Dokuya giden kan akımı kesintiye uğradığı zaman yetersiz oksijen sunumu ile başlayan, serbest oksijen radikallerinin ve immun sistemin de rol aldığı hücresel ve dokusal harabiyete yol açar. Dokuya giden kan akımı kesildiğinde, homeostazın bozulmasıyla birlikte hücre ölümüne giden süreç hızla ilerler. İskemi; oksidatif fosforilasyon kaybı, glukoz ve ATP azalmasının sonucu olarak asidozu, kromatin kümelenmesini, piknoz gibi olayları başlatır. Akabinde de hücre membranı değişiklikleri görülür ve hücresel iyon dengesi bozulur. Hücre içine Na^+ iyonu ile birlikte su girişi olurken K^+ iyonu interstisyuma geçer. Hücre içinde artan Ca^{+2} iyon yükü mitokondri membranının yapısını bozar. Endoplazmik retikulumun veziküllenmesi, lizozomların şişerek patlaması, enzim ve proteinlerin kaybı, hücresel kompartmanların dağılması, membran bütünlüğünün bozulmasına yol açar, bu da otoliz ve hücre ölümüne sebep olur (15,16).

Doku harabiyet derecesi iskemi süresi ve derinliği ile ilişkilidir. Her doku iskemiden farklı derecelerde etkilenir. Özellikle beyin hücrelerinin kan dışında oksijen kaynağı bulunmaması ve rejenerasyon kabiliyetinin olmaması nedeniyle oksijen yetersizliğinde hücre ölümleri meydana gelir. Beyinde normal serebral kan akımı dakikada 50-75 mL/100g iken, 18 mL/100g seviyesine düştüğünde iskemi, 10 mL/100g'nin altına düştüğünde ise nöron kaybı meydana gelir (17).

Yeniden kan akımının sağlanması olarak tanımlanan reperfüzyon, hücresel disfonksiyonun geri dönebilmesi için gerekli olmakla birlikte tehlikeli metabolik sonuçlara da neden olur. Bölgesel doku hasarını genişletebilir ve toksik atıkların genel dolasıma katılmasına neden olarak sistemik hasara yol açabilir. Bu nedenlerden dolayı İ/R sürecinde doku hasarının büyük bir bölümü reperfüzyon aşamasında oluşmaktadır (15,16,17,26).

2.1 İ/R HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ

İskemi sonrası oluşan hipoksi nedeniyle hücreler ihtiyacı olan enerjiyi anaerobik glikolizde pürivattan laktata giden yolla üretmek zorunda kalırlar. Bu durum hücre pH'sının düşmesine, serbest radikallerin artışı ve enerji üretiminin düşüşüne neden olur (18).

İskemi süresince mitokondriyal ATP üretimi durur ve hücre içerisinde bulunan mevcut ATP katabolize olarak sırasıyla ADP, AMP, adenosin, inosin ve son basamakta da hipoksantin açığa çıkarır. Mitokondriyal üretim durduğu için enerji oluşamaz. Membrandaki enerji bağımlı iyon kanallarında fonksiyon bozukluğu oluşur ve hücre anaerobik faza yönelir. Laktat ve hidrojen birikimi ile hücre pH'sı düşer ve asidoz oluşur. Hücre içine Na^+ iyonu ile birlikte su girişi olurken K^+ iyonu interstisyuma geçer. Hücre içinde artan Ca^{+2} iyon yükü mitokondri membranının yapısını bozar (19). Hasarlanan endoplazmik retikulumun da veziküllenmesi hücre içine kalsiyum salınımına yol açarak kalsiyum artışına katkıda bulunur (20). İntraselüler kalsiyum artışı, kalsiyum bağımlı sitozolik enzimleri aktive eder ve hücre içi hipoksantin dehidrogenaz enzimini ksantin oksidaza dönüştürür (21,22). Ksantin oksidaz ise reperfüzyonla gelen oksijeni oksidan olarak kullanır ve hipoksantini ksantine çevirir. Son iki basamakta ürün olarak reaktif oksijen türlerinden süperoksit anyonu (O_2^-) oluşur. Süperoksit, hidrojen peroksit ve reaktif nitrojen türevleri gibi reaktif oksijen türleri (ROT) üretiminde artış gözlenir. Hidrojen peroksiti, oksijen ve suya indirgeyen enzim olan katalaz reperfüzyon hasarında etkin rol oynar. Süperoksit dismutaz, katalaz ve dimetil sülfoksit (hidroksil toplayıcı ajan) ile yapılan çalışmalarda, doku hasarını başlatan radikalın Haber-Weiss (Fenton) reaksiyonu ile oluşan hidroksi radikali ($\text{OH}^\cdot$) nin neden olduğu belirlenmiştir

(23). ROT'un çeşitli hücresel fonksiyonları üzerine zararlı etkileri gözlenmekle birlikte bağışıklık sistemini aktive edebilme özelliği de bulunmaktadır (24). ROT miktarındaki bu artış sonuçta hücre membranlarındaki lipit yapılarda hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA üzerinde yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar (25).

ROT ve lipit peroksitler, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini başlatmaktadır. Nötrofiller, proteazlar ve elastazlar gibi salgıladıkları enzimler ile endotel hücre hasarına yol açarlar. Kapillerlerde agregasyon oluşturarak kapiller tıkaçların oluşmasına neden olurlar. Salgıladıkları vazokonstriktör ajanlar ve trombosit aktive edici faktör ile büyük damarlarda daralmaya sebep olup reperfüzyon hasarını genişletirler (26).

2.1.1 Hücre Ölümü

Hücre ölümü oluşan morfolojik görünüme göre (nekrotik, apoptotik, otofajik), enzimolojik kriterlere göre (kaspazlar, katepsinler, PARP gibi...), fonksiyonel yönlerine göre (programlı, tesadüfi hücre ölümü, fizyolojik/patolojik hücre ölümü) ya da immünolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar (26,27)

Hücre ölümünün üç temel mekanizması apoptoz, otofaji ve nekroz olarak tanımlanır. Nekroz genellikle tesadüfi ve düzensiz bir hücresel ölüm mekanizması olarak tanımlanmaktadır (27).

2.1.1.1 Apoptoz

Apoptoz sitoplazmada ön enzimler olarak bulunan kaspazlar ile yönetilirler. Kaspazlar aktive edildiklerinde hücrede apoptoza neden olan proteolitik yolağın akışını başlatırlar. Apoptozu başlatan ekstrinsik (ölüm reseptörü), intrinsik (mitokondriyal) ve granzim yolak olmak üzere üç yolak mevcuttur. Kaspazlar aktif olarak bu yolaklarda rol alırlar. Her üç yolakta da kaspaz3 aktif rol oynar (28).

Ekstrinsik yolak, hücre zarı reseptörü olan FAS veya TNF reseptörlerine ligandların bağlanması ile başlar. Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) ve TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) olarak adlandırılan proteinler ilişkili reseptörlerle birleşir. FADD kaspaz 8'e bağlanabilmek ve kesilmek için gerekli iki efektör ölüm alanına sahiptir. TRADD bu efektör alanlarına sahip olmadığından dolayı FADD ile birleşerek kaspaz 8'i aktive eder. Aktif hale

gelen kaspaz 8, kaspaz 3'ü aktive ederek hücrenin apoptoza girmesini sağlar (28).

İntrinsik yolak ise stres, toksik reaktifler, UV ışını ve inflamasyon yoluyla tetiklenebilir. Mitokondri zar potansiyelindeki değişiklikler aracılığı ile aktive edilir. Bu değişiklikler sonucunda mitokondri iç zarında bulunan sitokrom c'nin sitozole translokasyonu ile sonuçlanmaktadır. Sitokrom c apoptoz proteaz aktifleştirici faktör 1'e (APAF-1) bağlanarak, ATP varlığında kaspaz 9'u keserek aktifleştirir. Kaspaz 9, kaspaz 3'ü aktive ederek hücrenin apoptoza girmesini sağlar. İntrinsik yolak dış mitokondriyal zarda yerleşik olan Bcl-2 tarafından düzenlenir (29).

Granzim aktivasyon yolu ise sitotoksik T lenfositleri ya da NK hücrelerinin perforin salgılamasıyla uyarılır. Salgılanan perforin hedef hücre zarında porların oluşmasını ve sitoplazmadaki kaspaz 10'un aktive olmasını sağlar. Aktif kaspaz 10 ise kaspaz 3'ü aktive ederek hücrenin apoptoza girmesini sağlar (28,29).

Apoptozda mitokondriyal zar permeabilitesinin bozulması, kromatin yoğunlaşması, DNA parçalanması ve netice olarak da çekirdeklerde büzüşme meydana gelir. Sitoplazma içinde apoptotik cisimcikler oluşur ve hücreden ayrılırlar. Apoptotik cisimcikler, komşu hücreler ve makrofajlar tarafından hızlı bir şekilde fagosit edilir (30).

2.2 BEYİN DOKUSUNDA İ/R HASARI

Nöronlar; akson, çok sayıda dendrit, organeller ve çekirdek içeren, kendi kapillerine sahip olduğu tahmin edilen sinir hücresidir. Bu durum sağlıklı bir beyin işlevi için nörovasküler bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir (31).

Astrositler; özelleşmiş glial hücrelerdir ve beyinde önemli görevleri vardır. Astrositler, kan beyin bariyeri gelişmesi ve devamlılığı için büyüme faktörleri üretir ve lokal su transportunu ayarlarlar. Astrositler, serebral kan akışını düzenlemek için, vasküler düz kas hücrelerini uyarabilir. Sinaps oluşumu ve esnekliği, iyonların ve glutamat gibi nörotransmitterlerin sinaptik homeostazı gibi, nöronların çeşitli işlevlerine destek olurlar (32).

Mikroglialar; beyindeki immün yeteneğe sahip hücreleri oluşturan glial hücrelerin bir çeşididir; çeşitli hasar ve hastalıklar ile ilişkilidirler. Beyinde diğer hücrelerinin aksine, mononükleer fagosit kökenli hücrelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (33).

Oligodendrositler; miyelin tabakalarının oluşumundan sorumlu olan glial hücrelerdir. Kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozukluğu ile karakterize nörodejeneratif hastalıklarda, miyelin tabaka oluşturan bu hücrelerin nörovasküler hücre tipleri kapsamına dahil edilmesi düşünülmektedir (34).

Perisitler; yıldız şeklinde olan polimorfik hücrelerdir; küresel veya oval bir hücre gövdesi ve belirgin bir yuvarlak çekirdeğe sahiptirler. Perisitler iskemi sırasında, kapiller çapı değiştirebilmektedir. Dolayısıyla, perisitler beyin vasküler sisteminin korunmasında ve beyin homeostazında önemli fonksiyonlara sahiptir (34).

Serebrovasküler hastalıklar batı ülkelerinde görülme sıklığı açısından üst sıralarda yer almaktadır. Serebrovasküler hastalıklarda klinik tabloyu iskemik değişiklikler belirler. İskeminin etkisi iskeminin süresine, derecesine bağlı olarak değişir (35).

İskemide nöronal fonksiyonu etkileyen temel faktör oksijen ve glikozun azalması, ATP üretilmemesi ve sonucunda ATP seviyesinin azalmasıdır. Bu durumda ATP bağımlı iyon pompaları disfonksiyona uğrar ve hücre zarı depolarize olur. Hücre zarı yapısında oluşan bu hasar iyon dengesinin bozulmasına ve Ca^{+2} 'nin hücre dışı ortamdan hücre içine geçerek burada birikmesine neden olur. Bu iyon pompasının bozulması merkezi sinir sisteminde yoğun olarak bulunan eksitatör nörotransmitter olan glutamati serbestleştirir. Beyinde hücrelerarası iletişimde anahtar nörotransmitter olan glutamatın normal şartlardaki hücre içi konsantrasyonu, hücrelerarası konsantrasyonundan daha yüksektir (35). İskemide nöronal zar depolarizasyonu glutamatın hücrelerarası konsantrasyonunun artmasına ve geri alımının azalmasına yol açar. Glutamat etkilerini şu reseptörler aracılığıyla sağlar:

2.2.1 İyonotropik Glutamat Reseptörleri

İyon kanalları üzerinden etkilerini gösteren reseptörlerdir.

- AMPA reseptörleri
- NMDA reseptörleri

2.2.2 Metabotropik Glutamat Reseptörleri

Membranda trans bir şekilde yerleşmiş proteinlere bağlı olarak bulunurlar. Reseptörün aktive edilmesi ile G proteini (GTP aracılıklı sinyalizasyon) ile reaksiyon başlatır.

Glutamattaki bu artış NMDA ve AMPA reseptörlerinin uyarılmasına neden olur, böylece güçlü ve devamlı bir depolarizasyon gerçekleşir (36).

Özellikle NMDA reseptörlerinin uyarılmasını takiben meydana gelen depolarizasyon sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aktive olur ve Ca^{+2} intrasellüler alana geçer. AMPA reseptörleri aracılığıyla Ca^{+2} haricinde bir değerlikli katyonların da geçişi sağlanır. Bu şekilde hücre içine Ca^{+2} yanında Na^{+} girişi meydana gelir. Na^{+} 'nın hücre içi konsantrasyonu arttıkça su pasif diffüzyon yoluyla hücre içine geçmeye başlar. Artan intrasellüler sıvı basıncı ile hücre hacmi artar ve düzgün perfüzyon sağlanamaz. İntrakranial basıncın yükselmesiyle herniasyon ve vasküler alanda basınç artar, bunun sonucu olarak beyin ödemi oluşmaya başlar. İskemiden sonra, biriken metabolitlerin oluşturduğu vasküler permeabiledaki bozukluk nedeniyle protein sızıntısı olur, Na^{+} ve su retansiyonu başlar ve 12 ile 48 saat sonra maksimum seviyeye gelir. Bu olay iskemik beyin ödeminin ikinci safhasıdır ve vazojenik ödem olarak adlandırılır. Kan beyin bariyerinden olan protein sızıntısı infarkt alanının büyüklüğü ile orantılı olarak iskemiden 4 saat sonra başlar, 4 ile 7 günde maksimuma çıkar ve 20 güne kadar bu süreç devam eder (35).

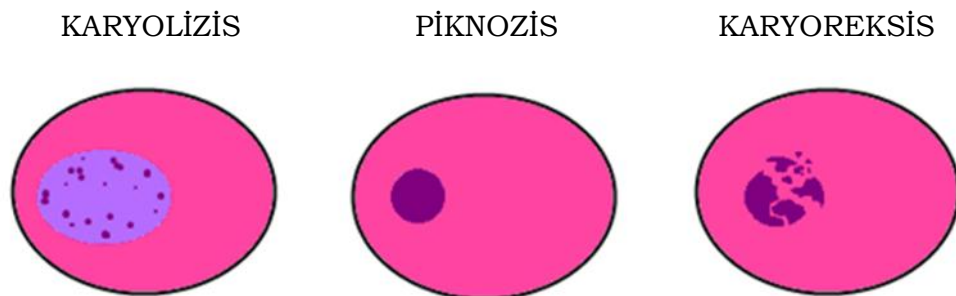
Nöron içerisine Ca^{+2} girişi, Ca^{+2} bağımlı enzimler olan proteazların ve lipazların aktive olmasına neden olur. Beyinde doku hasarı başlayarak gecikmiş hücre ölümü gerçekleşir (35).

İskemiye takip eden reperfüzyon süreci ile serebral kan akışı yeniden sağlanır. Dokularda reperfüzyona bağlı olarak oksijen miktarının artışı nötrofil göçü, serbest oksijen radikallerinin artışı, beyin ödemi gibi çeşitli metabolik

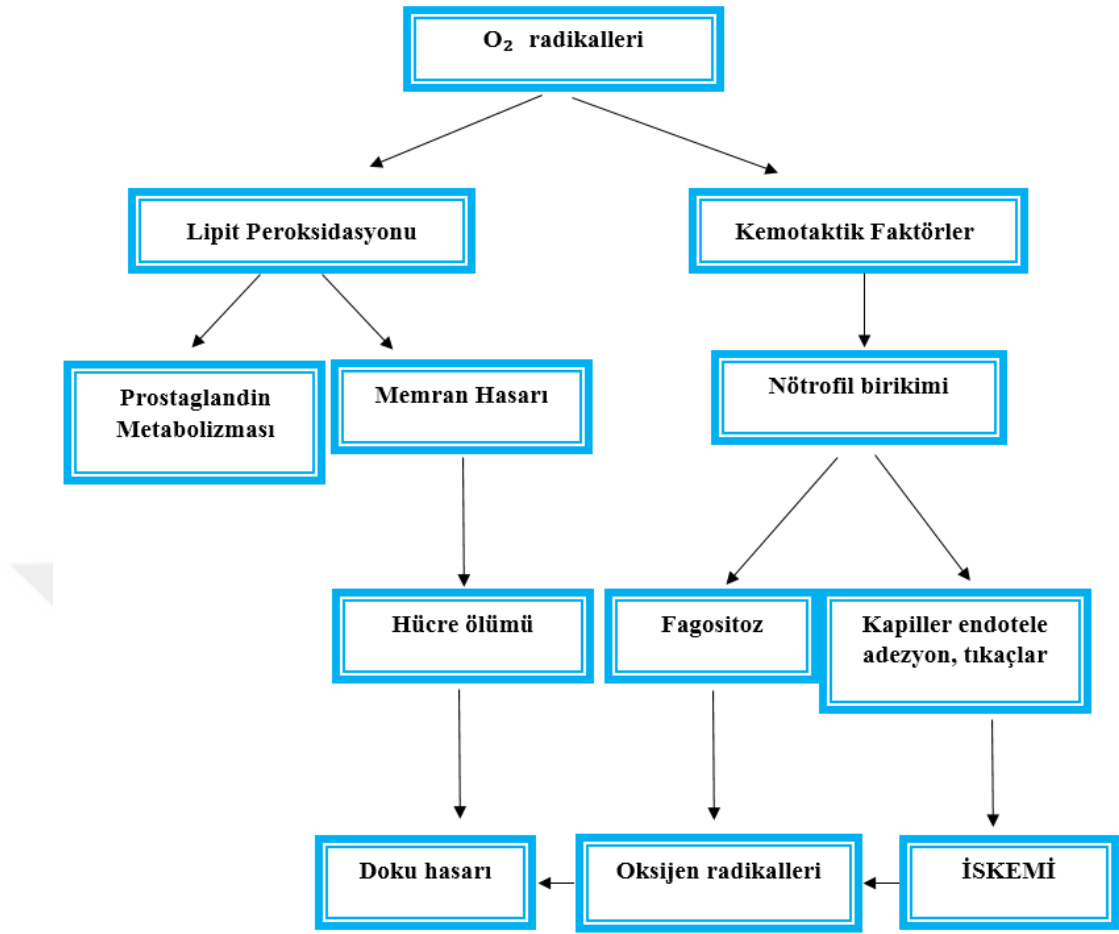
reaksiyonlara neden olur ve beyin hasarının artmasıyla sonuçlanır. Reperfüzyon hasarı hem hücre içinde hem de hücre dışında gerçekleşen çeşitli mekanizmaları içeren karmaşık bir süreçtir. İskemik dönemde aktive edilmiş olan Na^+ - H^+ antiportu, reperfüzyon süresince de hücre içi yüksek Ca^{+2} konsantrasyonuna neden olur. Bunun sonucunda mitokondrinin iç zarında bulunan mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenekleri açılır. Bu durum yoğun hücre hasarı ve hücre ölümünden sorumludur (36).

Histopatolojik değişiklikler olarak iskemik nöronda ışık mikroskopuyla ilk mikrovakuolizasyon görülür. Sitoplazma içinde ve dendrit ve aksonların proksimal kısımlarında içi boş küresel cisimcikler ve mikrovakuoller görülür. Bu bulgu iskemi sonrası 4. saate kadar devam eder. İkinci asama nöron büzülmesidir, akson ve dendritlerin proksimal kısımlarını da kapsar. Nissl cisimcikleri dağınık ve çok küçük granüller halinde, nükleus üçgen seklinde görünür, nukleolus tamamen kaybolmuş olabilir. Sitoplazma ileri derecede büzülür hatta kaybolur, koyu boyanan büzülmüş nükleus perifere itilmiş olarak görülebilir. Son asama hücrenin homojenizasyonudur. Sitoplazma, içinde debris içeren dens mitokondriler dışında homojen bir görünüme sahip olur (36). DNA parçalanması ve netice olarak da çekirdekte piknoz, karyoliz ve karyoreksis oluşur.

- Karyolizis: Hücrede pH'nın düşmesi sonucu DNAaz'ların aktifleşmesini yansıtan kromatin bazofilisinin artışıdır.
- Piknozis: Çekirdek büzülmesi ve bazofilisinin artışıdır. DNA büzüşmüş bazofilik bir kitle gibi gözüktür.
- Karyoreksis: Piknotik çekirdeğin parçalanmasıdır (37).



Şekil 2.1: MSS'nin İskemik Hasarına Katılan Süreçler



Şekil 2.2: Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri (23)

2.3 DENEYSEL BEYİN İSKEMİ MODELLERİ

Ratlar deneysel serebral iskemi oluşturmak için yaygın olarak kullanılırlar. Yapılış amacına göre global serebral iskemi, fokal serebral iskemi ve ön beyin iskemisi olmak üzere üç grupta iskemi modeli oluşturulabilir. En çok uygulanan modeller fokal ve global serebral iskemidir ve uygulanan modelin seçimi araştırmanın amacına göre belirlenmektedir. Kemirgenlerde yapılan global serebral İ/R çalışmalarında en büyük hasarın hipokampus bölgesinde olduğu ve bu hasarın iskeminin şiddetine, İ/R sürelerine göre değiştiği çoğu kez gösterilmiştir (38,39).

2.3.1 Fokal Serebral İskemi Modelleri

Fokal iskemi modelleri kalıcı veya geçici olmak üzere iki kısma ayrılır.

Klinik olarak deneysel hayvan çalışmalarında en yararlı iskemi modeli OSA oklüzyonudur. Transkranial, postorbital veya transorbital gibi değişik lokalizasyonlarda cerrahi mikroskop ile oklüzyon oluşturulabilmektedir (40).

Son dönemde OSA' nın cerrahi olarak explore edilmesinin yerine akım ile obstrüksiyon oluşturacak maddelerin intraluminal yerleştirilmesi gündeme gelmiştir. Rose Bengal ile fotokimyasal tromboz, arteria karotis kommunis (AKK) içine trombosit enjeksiyonu, internal karotid arter içine karbon mikrosfer enjeksiyonu, AKK içine küçük kan pıhtılarının enjeksiyonu sayılabilir (41).

2.3.2 Global Serebral İskemi Modelleri

Kardiak arrest modeli; klinik olarak ventriküler fibrilasyon veya intrakardiak kardiyopleji ile oluşturulabilir. Resüsitasyon sonrası serebral patolojilerin anlaşılmasında yararlıdır. Resüsitasyon uygulanan veya uygulanmayan modelleri vardır. Potasyum klorit, elektrik şoku, çıkan aortun mekanik obstrüksiyonuyla kardiak arrest oluşturulabilir (42).

Büyük damarların cerrahi tıkanması;

Baziler arter ve her iki AKK bağlanarak ve ortalama arter basıncı (OAB) 50 mmHg'nin altına düşürölerek global iskemi oluşturulabilir.

Brakiosefalik ve sol subklavian artere toraks içinde klemp takılır ve AKK ile anastomozundan dolayı internal mammarian arter de bağlanır.

Derin sistemik hipotansiyon modeli; Farmakolojik ajanlar kullanılarak, sistolik tansiyonun 30-35mmHg'nin altına düşürölmesiyle oluşturulur (41).

2.4 ANESTEZİYLE İLİşKİLİ NÖROPROTEKSİYON

Anestezik ajanların çoğu serebral metabolik hızı azaltır. Anestezik ajanların sebep olduğu nöroproteksiyon bu ajanların çoğunun bağlanıp anestezik etkisini gösterdiği inhibitör gama amino butirik asit (GABA) reseptörü aracılığıyladır. GABA reseptör alt tipinin uyarılmasıyla nöronal eksitasyon azaltılır. Nöronal eksitasyonun azalmasının da ekzitotoksik hücre ölümünü önlediği gösterilmiştir (43).

Serebral metabolizmanın yavaşlaması hücrenin iskemiye olan toleransını yükseltir. Bu nedenle serebral metabolik hızının azalmasının da nöroproteksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).

2.4.1 Deksmetomidin

Deksmetomidin yoğun bakım ünitesinde kullanılan, solunum depresyonu yapmadan sedasyon, analjezi ve anksiyoliz yapan, antioksidan, antiapopitotik, antiinflamatuvar, sempatolitik özellikleri olan yüksek selektif α_2 adrenoreseptör agonistidir (44). Bu klinik özelliklerinden dolayı nöroanestezi ve yoğun bakım ünitelerinde kullanımı giderek artmaktadır (45,100).

Dağılım yarı ömrü yaklaşık 6 dk, eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 2 saattir. Deksmetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve neredeyse tamamı karaciğerde glukuronoid ve sitokrom p450 metabolizmasıyla biyotransformasyona uğrar ve atılımının yaklaşık %95'i idrar ile, %5'i feçes ile gerçekleşir. Böbrek yetmezliğinde metabolitlerin atılımı azalır. İlacın plazma klirensi karaciğer yetmezliğinde de azalır. Bu nedenle bu gruplarda doz azaltılarak kullanılmalıdır (46).

Deksmetomidin kontrollü infüzyon cihazları kullanılarak uygulanmalıdır. Yetişkin hastalar için 10 dk boyunca 1mcg/kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılır, ardından 0,2-0,7 mcg/kg/st'lik idame dozu ile devam edilir. Deksmetomidin %0,9 NaCl ile dilüe edilerek kullanılır. Şeffaflığını yitiren ve 24 saatten fazla dilüe halde bekleyen çözelti kullanılmamalıdır (45,46).

A_2 agonistlerin belirgin analjezik etkileri olduğu bilinmektedir. Deksmetomidinin opioid kullanımını %30-50 azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (47). A_2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve buna bağlı olarak cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoreseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Analjezik ve anksiyolitik etkisi, solunum depresyonu yapmaması, vücutta birikmemesi, hemodinamik stabilite sağlaması, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması nedeniyle yoğun bakımda ideal bir sedatif ajan olarak gösterilebilir (48).

2.4.1.1 Deksmetomidinin Sistemler Üzerine Etkileri

2.4.1.1.1 Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Hem santral hem periferik etkileri mevcuttur. MSS'de α_2 adrenoreseptörlerin uyarılması sempatotik etki yaparak kandaki katekolamin seviyesinde azalma gerçekleşir. Sonuçta kan basıncı ve kalp hızı azalır. α_2 reseptörlerin aktivasyonu sempatik aktivitenin azalmasına ve vagal aktivitenin de artmasına neden olur. Buna ek olarak deksmedetomidinin periferik sempatik postsinaptik ganglion blokeri olarak da etkisi vardır ve sempatotik olarak da etki eder (48,49).

2.4.1.1.2 Renal Etkileri

α_2 reseptörlerinin böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileri vardır. Vazopressin sekresyonunu azaltırlar, diürez ve natriürece neden olurlar. Renin salınımı β -adrenoreseptör mekanizma ile stimüle edilirken, α_2 adrenoreseptör agonistleri direk olarak renin salınımını inhibe eder. Bu da afferent arteriollerde dilatasyona neden olup glomerüler filtrasyon hızını (GFH) artırır. Ayrıca α_2 reseptör stimülasyonu, atriyal natriüretik peptid (ANP) salgılanmasına neden olarak GFH'yi artırır (50).

2.4.1.1.3 Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Deksmetomidin sedasyon ve anksiyolitik etkisini Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde esas adrenerjik innervasyon sahası olan lokus ceruleus (LC)'da α_2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. LC uyku, uyanıklık ve anksiyete gibi önemli beyin fonksiyonları için esas modülatördür (51). Hastalar rahatça uyku halinden uyanıklık hale geçebilir ve uyaran olmadığı sürece tekrar uyku haline dönebilir. Deksmetomidin etkisini uyku uyanıklık ve anksiyete merkezi olan LC üzerinden gösterdiği için kognitif bozukluk daha az belirgindir. Bazı çalışmalarda α_2 agonistlerin prokognitif olabileceği ve beyin fonksiyonlarını aktive ettiği sonucuna ulaşılmıştır (52,53). Deksmetomidinin sedatif etkileri, selektif α_2 adrenoreseptör antagonisti olan atipamezol ile tamamen geri döndürülebilmektedir.

2.4.1.1.4 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Deksmedetomidinin solunum sisteminin üzerine etkisi yoktur. Yüksek doz uygulanan hastalarda bile solunumu etkilemediği belirlenmiştir (54,55).

2.4.1.1.5 Endokrin Sistemi Üzerine Etkileri

Post operatif yoğun bakım ünitelerinde uygulanan deksmedetomidinin insülin ve kortizol salınımını azaltırken (ACTH salınımını da azaltarak gerçekleştirir) büyüme hormonu salınımını artırdığı görülmüştür (56,57). Gastrointestinal sistemde motiliteyi ve tükürük salgısını azaltır (57).

2.4.1.2 Nöroprotektif Etkisi

Dolaşımdaki ve ekstrasellüler alandaki katekolamin konsantrasyonundaki artış serebral iskemiye neden olabilmektedir. Beyinde α_2 adrenoreseptör agonistleri norepinefrin salınımını azaltarak serebral iskeminin hasarlayıcı etkisine karşı koruyucu olabilir (58). Deksmedetomidinin nöroprotektif etkileri kapsamlı bir şekilde gösterilmiş olsa da moleküler mekanizması ve aracılı sinyal yolları aydınlatılmayı beklemektedir (59).

Birçok çalışma α_2 adrenoreseptör agonistlerin glutamat gibi eksitator nörotransmitter salınımını azalttığını göstermiştir. Önceden bahsettiğimiz gibi yüksek glutamat düzeyleri hücrel hasara yol açan bir seri olayı tetikler. Bu nedenle glutamat salınımını azaltan ajanlar nöroprotektif olarak düşünülmektedir (50). Yapılan bir çok çalışmada deksmedetomidinin ratlarda geçici global veya fokal iskemide nöronal hasarı iyileştirdiği belirlenmiştir (58,60).

2.4.2 Remifentanil

Remifentanil ilk olarak Temmuz 1996'da ABD'de onay alarak kullanıma girmiştir (8). Remifentanilin etkisi çok kısa sürede ve hızlı başlar. Yapı olarak diğerlerinden ester bağı ile ayrılır. Remifentanil opioidlerin dört temel reseptörü olan μ , κ , δ , σ reseptörlerinden; μ reseptörlerine yüksek afiniteli δ ve κ reseptörlerine ise düşük afinitelidir (8,9). Esas etkilerini bu opioid reseptörleri üzerinden gösterirler. İçerdiği ester bağı neticesinde kan ve diğer dokuların non-spesifik esterazları ile metabolize olur. Bu diğer opioidlerden

farklı bir farmakokinetiğe sahip olmasını sağlar. Organ bağımsız olarak etkisinin sonlanması önemli klinik avantaj sağlar (61).

İlacın yarılanma ömrü 3-5 dk gibi bir süredir. Kompetitif olarak nalokson tarafından antagonize edilebilir. Ana metaboliti remifentanil asittir. Analjezik etkisi fentanile benzer. Remifentanil hidroklorid şeklinde beyaz liyofilize toz halinde bulunur. Şu anda mevcut olan formu glisin içerir, bu nedenle epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir. Flakonları 1, 2 ve 5 mg'lık olarak piyasada mevcut olup, 25 veya 50 µg/ml solusyonlar halinde hazırlanması önerilir. Bu şekilde hazırlandığında, pH'sı 3,0 ve pKa'sı 7.07'dir. Solusyonun pH'sı 4'den küçük olduğunda 24 saat stabil olarak kalır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %92'dir (61).

2.4.2.1 Remifentanilin Sistemler Üzerine Etkileri

2.4.2.1.1 Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Remifentanil kalp atım hızını ve kan basıncını azaltır. Bu etkiler doz bağımlı değildir ve kan basıncındaki düşüşler daha çok bradikardi varlığında ortaya çıkar. Remifentanilin 5 µg/kg'dan düşük dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir (62).

2.4.2.1.2 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak solunumu depresyonu yapar. Diğer fentanil analoglarının tersine remifentanilin solunumu deprese edici etkisi uygulama suresinin artması ile değişmez. Solunum depresyonunun derecesi sadece doz bağımlı değildir. Yaş, ağrı ve diğer uyarıların olması da etkilemektedir (61). Remifentanil ile yapılan tek doz bolus uygulamada remifentanilin alfentanilden 20-30 kat daha potent olduğu, alfentanilden 10 kat fazla solunum depresyonu yaptığı sonucuna varılmıştır (61).

2.4.2.1.3 Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Diğer opioid ajanlarda olduğu gibi serebral kan akımını artırır. Serebral metabolik hız (CMR) ve intrakraniyal basınç (İKB) üzerine minimal etkileri vardır. Remifentanil EEG'de doza bağımlı olarak supresyon yapar. Kas rijiditesi insidansında doza bağımlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok

hızlı ortaya çıktığından rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir (62).

Remifentanilin 30 µg/kg dozda uygulanması halinde bile diğer opioidlerden farklı olarak plazma histamin seviyelerini artırmadığı gösterilmiştir (62).



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız BezmiÂlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra BezmiÂlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın olanakları kullanılarak yapıldı.

Çalışmada vücut ağırlığı 250-310 gr arasında değişen 18 adet cinsiyeti dişi olan Wistar cinsi albino rat BezmiÂlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'ndan temin edilerek kullanıldı.

Araştırma sonuçlarının güvenilir ve sağlıklı olması için daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış ve herhangi bir ilaca maruz kalmamış hayvanlar seçildi. Daha önce herhangi bir hastalıklarının bulunmamasına ve tam sağlıklı olmalarına dikkat edildi. Denekler standart diyetle beslendi, $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve ortalama nem $55 \pm \%5$ standart koşullarla barındırıldı ve 12 saatlik gündüz gece siklusu uygulanarak ortama adapte edildi. Daha sonra rastgele üç gruba ayrıldı; Kontrol Grubu (Grup K) (n=6), Deksmetomidin Grubu (Grup D) (n=6) ve Remifentanil Grubu (Grup R) (n=6)

3.1 DENEY PROTOKOLÜ

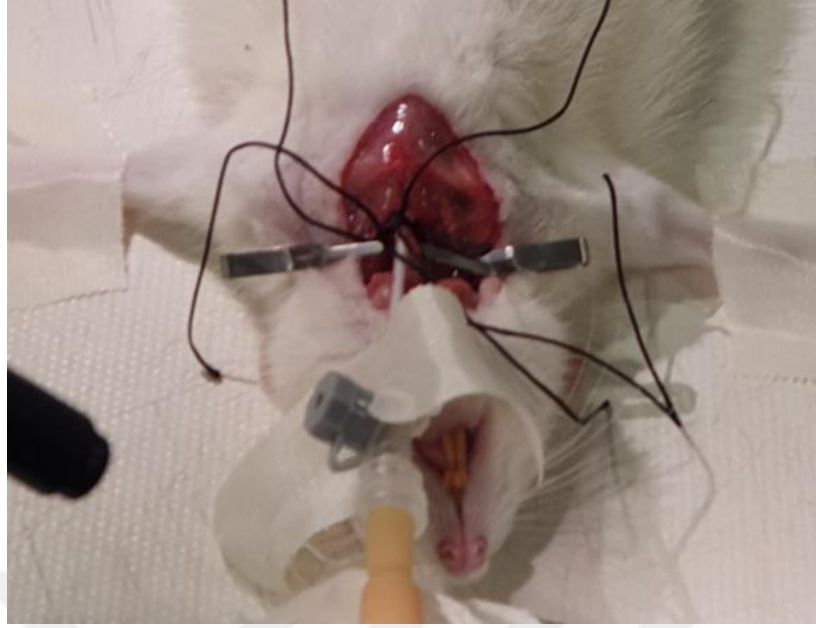
Ratlara %4 lük kloral hidrat 350 mg/kg ve ksilazin 5 mg/kg ip olarak uygulanıp anestezi sağlandı. Ratlar çalışma süresince operasyon masasında ve supin pozisyonda yatırılıp ekstremiteleri sabit tutuldu. Supin pozisyonundaki deneklerin boyun bölgesi traş edildi. Baş

hafif ekstansiyona getirildi ve trakeaya cerrahi insizyon yapıldı. Cerrahi olarak 16 Gauge intravenöz polietilen kanül ile trakeostomi açıldı (resim 3.1). Solunum sayısı dk'da 60, tidal volüm 3 ml ve PCO_2 35– 40 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı. Kuyruk arteri kanule edildi ve arteriyel basınç transduseri ile monitörize edildi. Ratlar kendinden ısıtmalı masa ile ısıtılarak rektal ısı 37-38 °C arasında tutuldu. Arter kan gazları; başlangıç (1), oklüzyon (2), reperfüzyon (3) ve sakrifiye edilmeden önce (4) alınarak değerler (pH, PO_2 , PCO_2 , SaO_2 , Hct, laktat, Na, K^+) kaydedildi.

Kuyruk veni kanule edildi ve;



Resim 3.1: Trakeostomi uygulaması



Resim 3.2: Bilateral AKK'nin klemplenmesi

3.1.1 Remifentanil Grubu (Grup R) (n=6)

Remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline, Wavre, Belgium) 5 $\mu\text{g/kg/dk}$ infüzyona başlandı ve reperfüzyonun sonuna kadar sürdürüldü.

3.1.2 Deksmetomidin Grubu (Grup D) (n=6)

Deksmetomidin (Precedex®, Abbott, İstanbul, Türkiye) 9 $\mu\text{g/kg/st}$ infüzyonuna başlandı ve reperfüzyonun sonuna dek sürdürüldü.

3.1.3 Kontrol Grubu (Grup K) (n=6)

Diğer gruplarda uygulanan ilaçların volümü (yaklaşık 2 ml/st) kadar serum fizyolojik infüzyonu reperfüzyonun sonuna dek uygulandı.

İlaç infüzyonunun başlanmasından 20 dk sonra, OAB<50mmHg'nın altına düşünceye kadar arteriyel kanülden kontrollü olarak 3-4 ml'lik arteriyel kan enjektör ile aspire edildi. Ardından her iki karotid arter mikro cerrahi klempleri ile klemplendi ve serebral iskemi sağlandı (Resim 2). 20 dk'lık iskemi sürecinin ardından klempler açıldı. Aspire edilen kan tekrar infüze edildi. Yarı şeffaf olan karotid arterdeki pulsasyonun gözlenmesi ile reperfüzyon doğrulandı. Kırk dakikalık reperfüzyon sonrası ratlar dekapite edilerek sakrifiye edildi.

3.2 HİSTOLOJİK YÖNTEM

3.2.1 Örneklerin Hazırlanması

Sakrifiye edilen ratlardan alınan beyin dokuları iki ayrı hemisfer olacak şekilde ikiye kesildikten sonra Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda ışık mikroskopisiyle inceleme yapılmak üzere takibe alındı. Alınan örnekler fosfat tamponu (PBS) içinde hazırlanmış %10 tamponlu nötral formaldehitte 5 gün tespit edildi. Tespit edilen doku örnekleri rutin ışık mikroskop doku takip yöntemine göre dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi, ksilolde şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömüldü. Doku takibi sırasında optimizasyonun sağlanabilmesi için sabit vakumlu bir doku takip cihazı kullanıldı. Parafin bloklardan 'rotary' mikrotom ile 3-4 µm kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı.

3.2.2 Hematoksilen-Eozin Boyama

Rodajlı lamlara alınan 3-4 µm kalınlığındaki parafin kesitler 1 gece etüvde deparafinize edildikten sonra aşağıdaki sırayla boyama işlemi yapıldı.

- 3 kere 15'er dk ksilolde bekletildi.
- Sırasıyla %96, %96 ve %80'lik alkol solusyonunda 10'ar dk bekletilerek rehidrate edildi.
- Akar suda 10 dk yıkandı.
- Kullanılmadan önce süzülen hematoksilen eozinde 15 dk bekletildi.
- Akar suda 10 dk yıkandı.
- 2 kere asit alkole batırılıp çıkartıldı.
- Akar suda 10 dk yıkandı.
- 2 kere amonyaklı suya batırılıp çıkartıldı.
- 60 sn eozinde bekletildi.
- Sırasıyla %80, %96, %96'lık alkollerden geçirildi.
- Kurutulup 45 dk ksilolde bekletildikten sonra Kanada balsamı ile lamalar kapatıldı.

Kapatılan kesitler Nikon (Eclipse 920248, NY, ABD) ışık mikroskopunda 2 histolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi ve görüntüler Nikon marka dijital kamera ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

3.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hematoksilen ve eozinle boyanmış kesitler hangi gruba ait olduklarından haberdar olmayan iki histolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Beynin iskemi ve reperfüzyondan en yüksek oranda etkilendiği gösterilmiş olan beyin korteksi, hipokampus (özellikle hipoksiden etkilenir) ve korpus striatum bölgeleri dejeneratif ve nekrotik değişiklikler değerlendirilerek skorlandı. Tüm beyin dokusunda vakuolizasyon, kanama, konjesyon, intersellüler ödem, hücre infiltrasyonu, şekil, yüzey epiteli, bağ dokusu değişiklikleri, konjesyon, kanama gibi değişiklikler saptandı.

Nekroz açısından değerlendirmede sağ ve sol hemisferler skorlanarak ortalamaları alındı.

Beyin korteksi nekrozu nekrotize alanlarının genişliğine göre aşağıdaki şekilde skorlandı;

0: Nekroz yok

1: Tüm hemisfer alanının %0-25'i nekrotik

2: Tüm hemisfer alanının %25-50'si nekrotik

3: Tüm hemisfer alanının %50-75'i nekrotik.

Hipokampus bölgesi nekrozu da benzer şekilde değerlendirildi.

0: Nekroz yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

Korpus striatum bölgesinde tipik nekroz alanları görülmediği için bu bölgedeki histopatolojik değişiklikler değerlendirildi. Nöron dejenerasyonu ve ödem açısından skorelama yapıldı.

Nöron dejenerasyonu (karyoreksis ve karyolizis) ve intersellüler ödem aşağıdaki şekilde skorlandı:

0: Yok

1: Hafif

2: Orta

3: Şiddetli

3.4 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen, iki ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Üç ve üzeri zamanlı ölçümlerde görülen değişimlerin değerlendirilmesinde Friedman Halton testi kullanıldı. $p < 0.01$ ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1 KAN GAZI VE METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.1.1 Gruplara Göre Fizyolojik Parametrelerin Sonuçları

Tablo 4.1’de deneklerin tüm gruplarda fizyolojik değerlerinin başlangıç, oklüzyon, reperfüzyon ve sakrifiye edilmeden hemen önceki ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması verilmektedir.

Ateş, OAB, pH, KAH, hct, SaO₂, K⁺ ve laktat değerlerinin üç grup arasında başlangıç, oklüzyon, reperfüzyon ve sakrifiye edilmeden önceki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Örneğin, OAB başlangıç değerleri kontrol grubunda (grup K) 92 ± 2 , deksmedetomidin grubunda (grup D) 91 ± 4 ve remifentanil grubunda (grup K) 91 ± 3 olarak saptanmıştır ve bu veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

PO₂ değerlerinin gruplara göre oklüzyon ve reperfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Başlangıç ve sakrifiye edilmeden önceki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$). R grubunun başlangıç ve sakrifiye edilmeden önceki PO₂ değerleri, K grubu ve D grubundan düşük bulunmuştur.

PCO₂ değerlerinin gruplara göre başlangıç ve sakrifiye edilmeden önceki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Oklüzyon ve reperfüzyon değerlerinde ise istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,019$; $p<0,05$). R grubunun PCO₂ ölçümlerinin

oklüzyon ve reperfüzyonda K grubu ve D grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Glukoz değerlerinin gruplara göre oklüzyon ve sakrifiye edilmeden önceki ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,037$; $p<0,05$). R grubunun ölçümlerinin, K grubu ve D grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Reperfüzyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Na değerlerinin gruplara göre başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Oklüzyon değerleri ise istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,003$; $p<0,01$). R grubunun Na ölçümlerinin D grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$ $p<0,05$). Reperfüzyon ölçümleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,005$; $p<0,01$). R grubunun ölçümlerinin D grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sakrifiye edilmeden önceki Na değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,040$; $p<0,05$). R grubunun ölçümlerinin D grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.1: Hemodinamik Değişkenler ve Kan Gazı Değişkenleri (Tüm Gruplarda)

Kan Gazı ve Hemodinamik Değişiklikler	Kontrol Grubu (n=6)	Deksmedetomidin Grubu (n=6)	Remifentanil Grubu (n=6)
Ateş			
1.	37,4±0,1	37,3±0,1	37,3±0,1
2.	37,3±0,2	37,1±0,3	37±0,4
3.	35,9±0,3	35,9±0,2	36±0,2
4.	36,1±0,1	36,4±0,5	36,5±0,8
OAB			
1.	92±2	91±4	91±3
2.	48±2	47±2	47±2
3.	78±3	82±5	74±3
4.	90±6	84±3	86±3
KAH			
1.	232±12	243±8	228±21
2.	167±6	174±3	172±5
3.	187±9	186±7	172±5
4.	197±10	209±28	190±4
pH			
1.	7,4±0,02	7,41±0,01	7,4±0,02
2.	7,22±0,04	7,19±0,06	7,2±0,01
3.	7,19±0,01	7,19±0,01	7,19±0,02
4.	7,32±0,02	7,3±0,03	7,29±0,01
PO₂ mmHg			
1.	95±4	106±7	97±6 ^ ^
2.	52±3	56±2	56±3
3.	47±5	55±9	51±7
4.	84±3	85±6	91±1 ^ ^

Kan Gazı ve Hemodinamik Değişiklikler	Kontrol Grubu (n=6)	Deksmedetomidin Grubu (n=6)	Remifentanil Grubu (n=6)
PCO₂ mmHg			
1.	38±2	38±1	40±2
2.	42±3	39±1	41±3 Ψ
3.	40±2	40±2	40±2 Ψ
4.	38±2	43±3	38±2
Glukoz mg/dl			
1.	131±4	109±9	118±2
2.	149±1	153±2	146±13 $\dagger$
3.	163±19	143±15	140±4
4.	160±8	156±6	147±4 $\dagger$
Hct			
1.	38±1	38±1	40±2
2.	36±3	39±2	41±1
3.	39±2	39±1	40±1
4.	39±2	39±2	34±2
Laktat			
1.	1,2±0,5	1,3±0,4	1,4±0,4
2.	2,5±0,3	2,1±0,4	2,2±0,3
3.	2,9±0,2	3,3±0,9	2,5±0,5
4.	2,9±0,1	3,3±1,1	2,4±0,5
Na			
1.	141±3	141±3	139±1
2.	143±3	149±5	140±1 $\dagger$
3.	146±3	152±7	141±2 $\dagger$
4.	145±5	148±5	141±2 $\dagger$

Kan Gazı ve Hemodinamik Değişiklikler	Kontrol Grubu (n=6)	Deksmedetomidin Grubu (n=6)	Remifentanil Grubu (n=6)
K⁺			
1.	3,93±0,14	3,95±0,19	3,98±0,17
2.	4,2±0,4	4,3±0,5	4,3±0,4
3.	4,5±0,4	5,3±0,7	4,7±0,5
4.	4,9±0,7	4,5±0,3	4,2±0,5
SaO₂			
1.	98±1	98±1	98±1
2.	99±1	98±1	97±1
3.	96±1	97±1	99±1
4.	99±1	99±1	98±1

^bKruskall Wallis Testi $p < 0,05$

$p < 0,01$

[^] başlangıç ve sakrifiye edilmeden önceki değerler arasında belirgin farklılıklar. [^] $p < 0.05$ ve ^{^^} $p < 0.01$

^Ψ oklüzyon ve reperfüzyon değerleri arasında belirgin farklılıklar. ^Ψ $p < 0.05$ ve ^{ΨΨ} $p < 0.01$

[†] oklüzyon ve sakrifiye edilmeden önceki değerler arasında belirgin farklılıklar. [†] $p < 0.05$ ve ^{††} $p < 0.01$

[‡] oklüzyon, reperfüzyon ve sakrifiye edilmeden önceki değerleri arasında belirgin farklılıklar. [‡] $p < 0.05$ ve ^{‡‡} $p < 0.01$

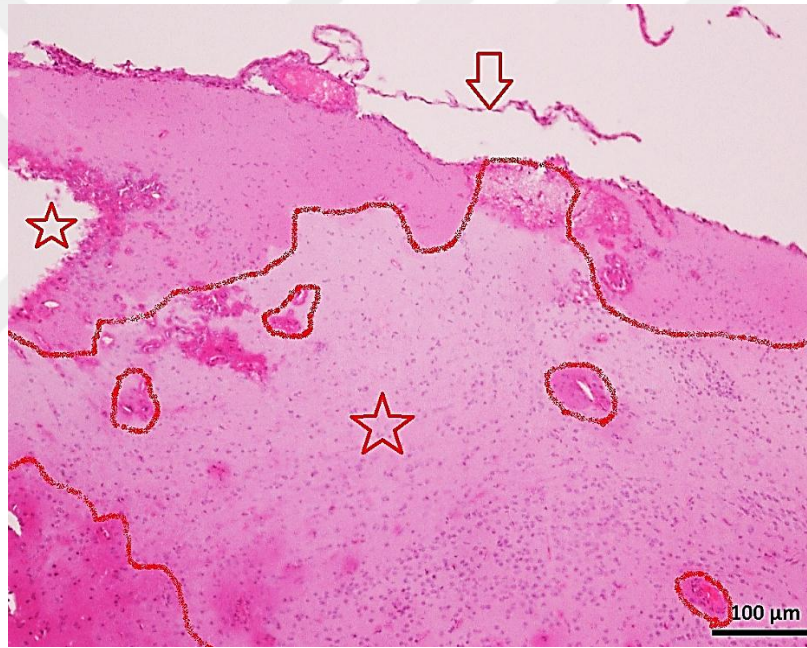
4.2 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

4.2.1 Kontrol Grubu

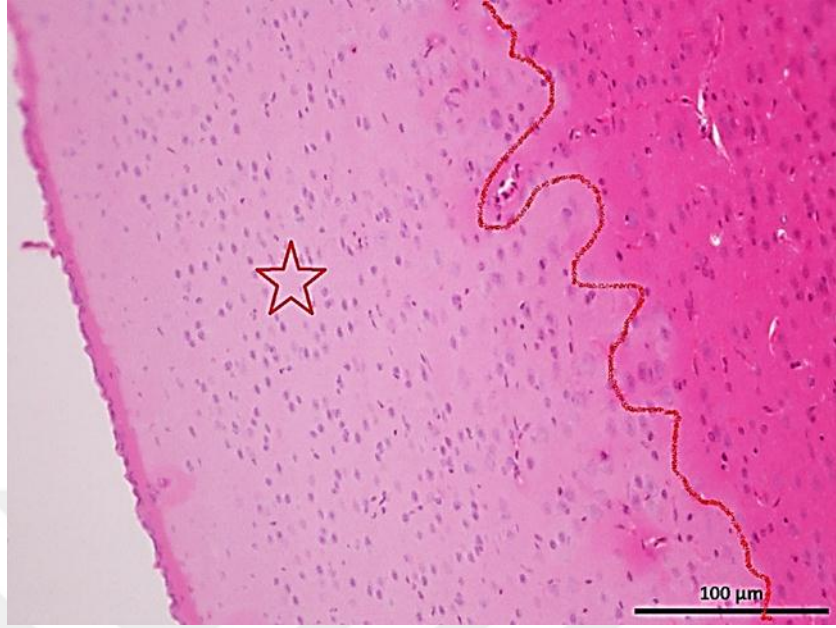
Hemen hemen tüm alanlarda dejeneratif değişiklikler görüldü. Beyin korteksinde ve hipokampus bölgesinde yaygın nekroz alanları belirgin idi. Korpus striatum bölgesinde ise kendini karyoreksis ve karyolizis ile belli eden tek hücre nekrozu ve interselüler doku ödemi ön plandaydı.

4.2.1.1 Beyin Korteksi

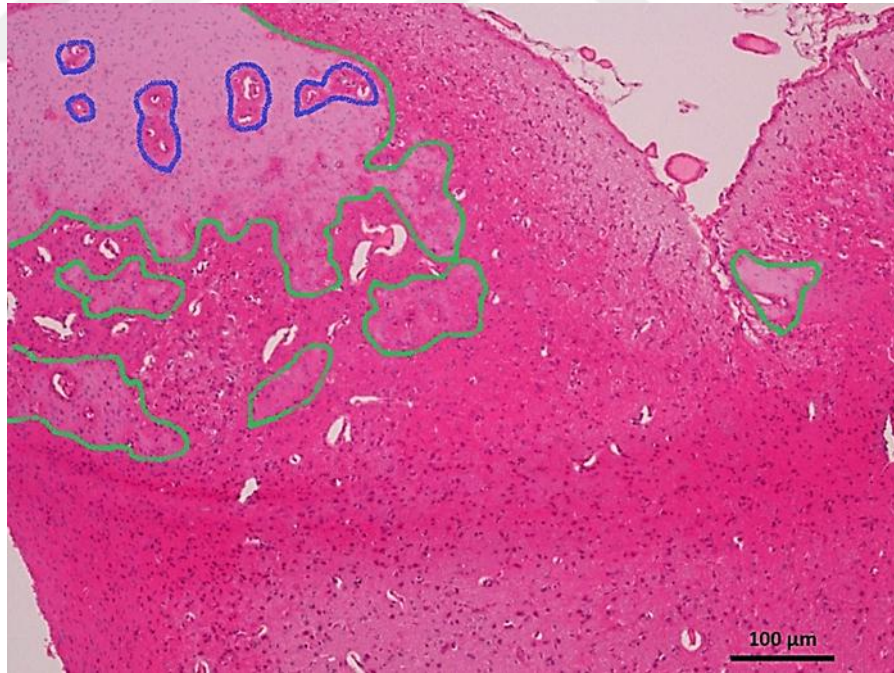
Kesitlerin çoğunda çok yaygın nekroz saptandı. Nekrotik doku sağlıklı dokuya oranla soluk boyanmakta idi, hücresel ve dokusal detaylarını kaybettiği gözlemlendi (Resim 3.4). Nekroz korteksin tüm kalınlığı boyunca uzanabildiği gibi nadiren de lokal alanlarda sınırlıydı (Resim 4.1, 4.2, 4.3). Kan damarlarının çevresi nispeten sağlam kalmıştı (Resim 4.2, 4.3, 4.4). Bazı geniş nekroz alanlarında bazofilik boyanan hücre infiltrasyonlarına rastlandı. Bunların inflamatuvar hücreler veya gliya hücreleri olabilecekleri düşünüldü (Resim 4.5). Korteks dokusunda nekroz alanı dışında vakuolizasyon ve perivasküler ödem belirgin olarak görüldü (Resim 4.6).



Resim 4.1: Beyin Korteksi Nekrotik Alanları



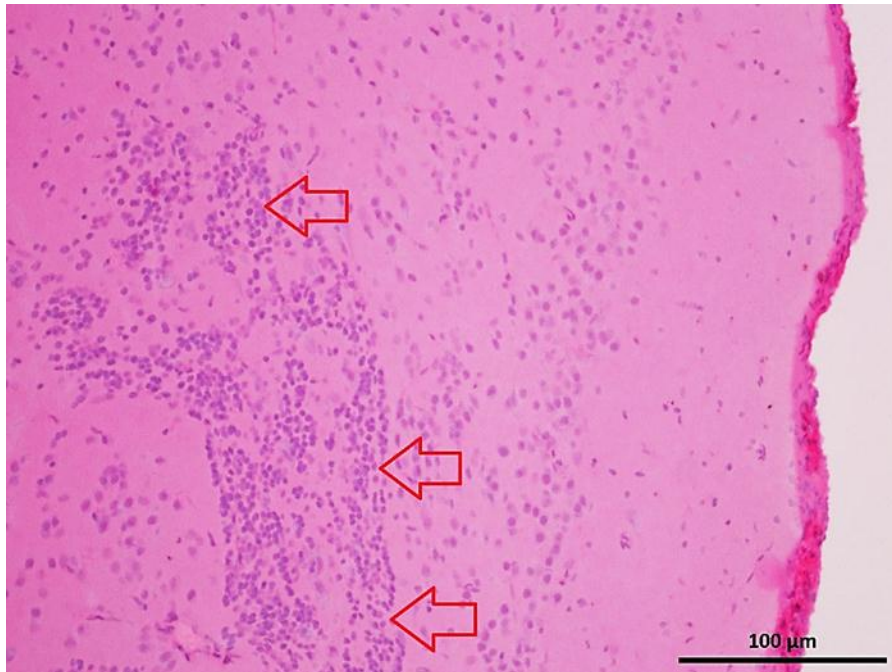
Resim 4.2: Beyin Korteksi Nekrotik Alanları



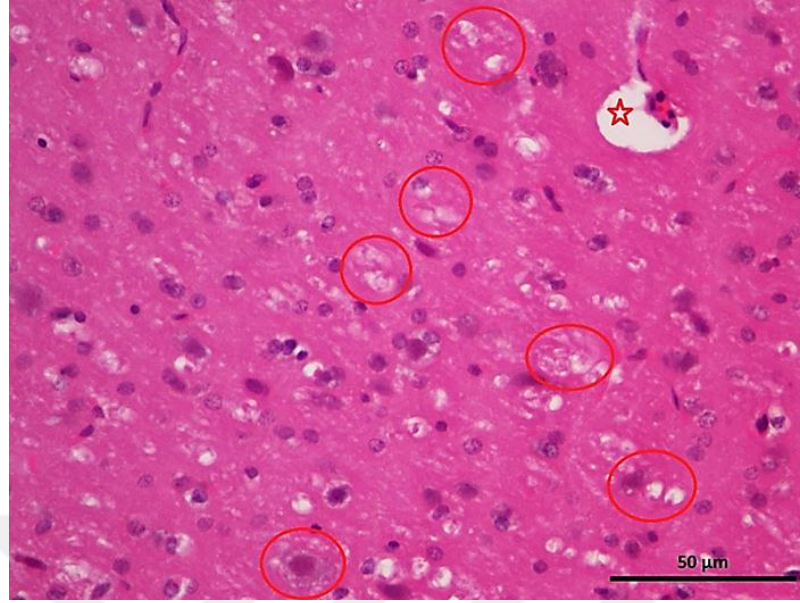
Resim 4.3: Beyin Korteksi Nekrotik Alanları



Resim 4.4: Damar Çevrelerinde Nekrotik Alanlar



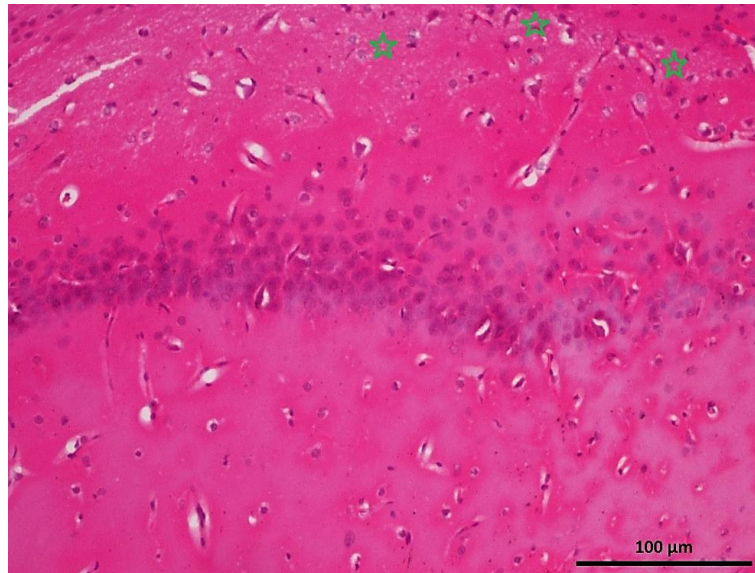
Resim 4.5: Beyin korteksinde Yaygın Hücre İnfiltrasyonu



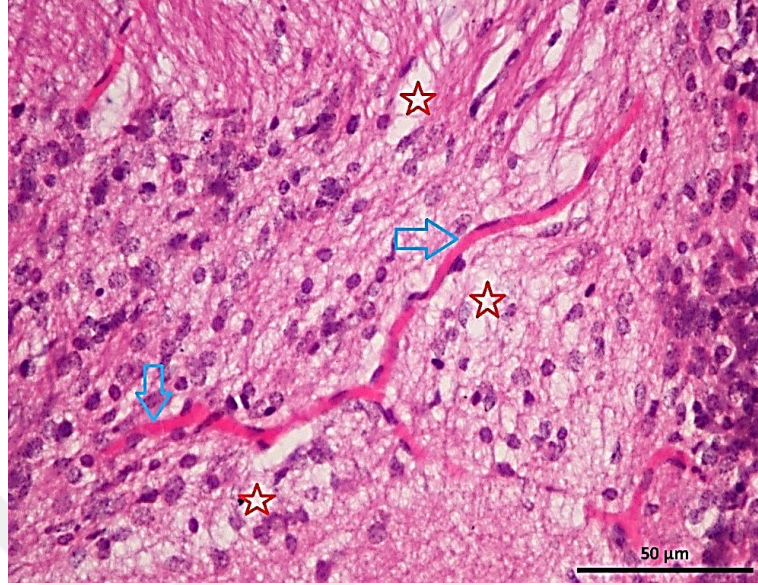
Resim 4.6: Korteks İçinde Perivasküler Ödem Alanı.

4.2.1.2 Hipokampus

Bu bölgede de genellikle şiddetli nekroz görüldü. Kortekste olduğu gibi burada da damarların çevresi nispeten sağlamdı (Resim 4.7). Bölgedeki nöronlarda yer yer yer vakuolizasyona ayrıca konjesyona ve intersellüler ödeme rastlandı (Resim 4.8).



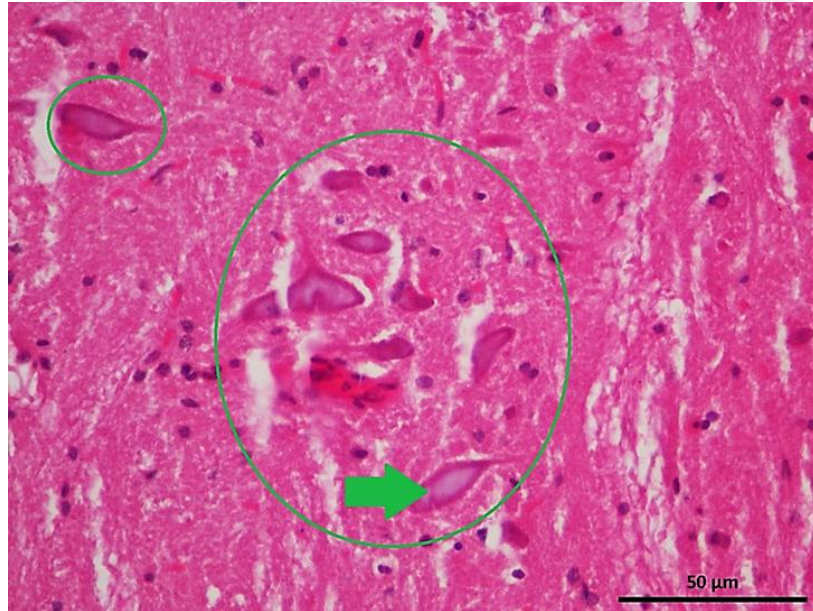
Resim 4.7: Hipokampuste Nekroz Alanları



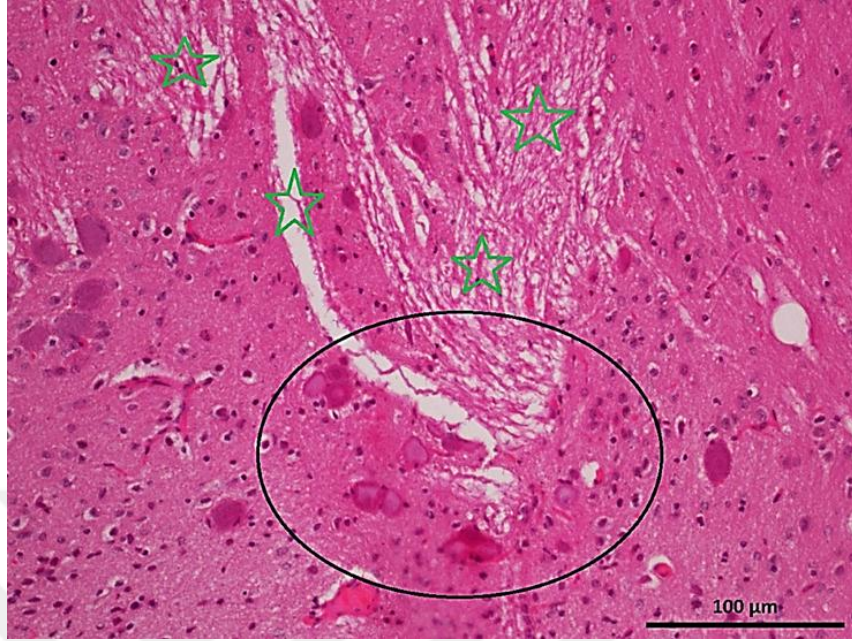
Resim 4.8: Hipokampuste Konjesyon, İntersellüler Ödem

4.2.1.3 Korpus Striatum

Bu bölgede tek hücre nekrozu ve ödem belirgindi (Resim 4.9, 4.10).



Resim 4.9: Korpus Striatumda Karyolizis



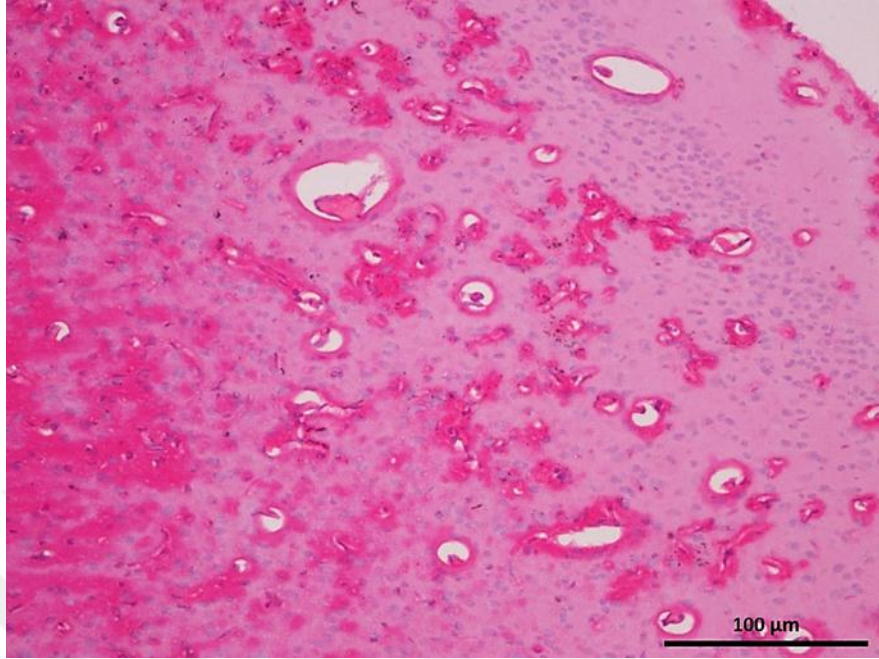
Resim 4.10: Şiddetli İntersellüler Ödem

4.2.2 Remifentanil Grubu

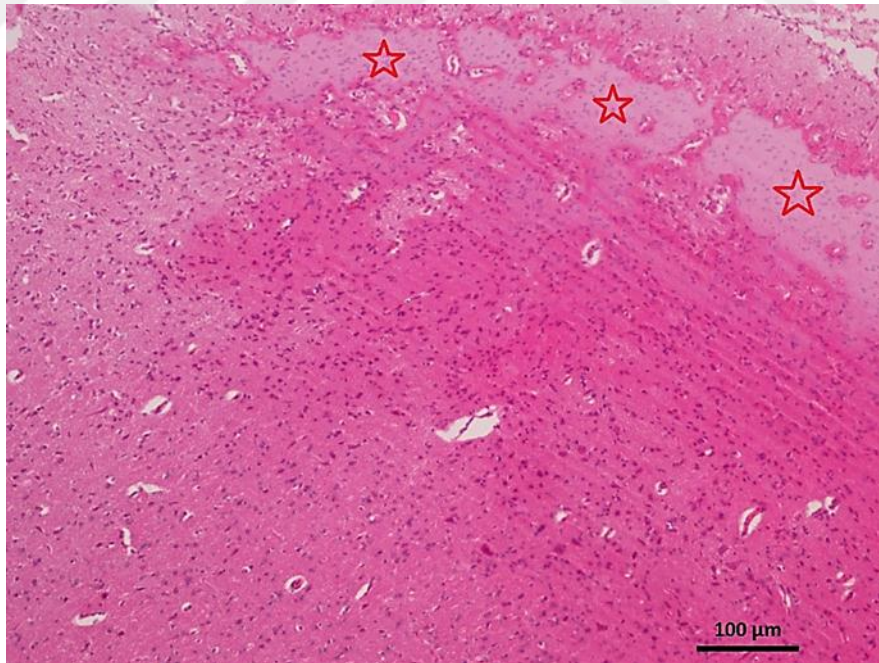
Bu grupta da hemen hemen tüm alanlarda dejeneratif değişiklikler görüldü. Beyin korteksinde ve hipokampus bölgesinde nekroz belirgindi. Korpus striatum bölgesinde ise kendini karyoreksis ve karyolizisle belli eden tek hücre nekrozu ve intersellüler doku ödemi ön plandaydı.

4.2.2.1 Beyin Korteksi

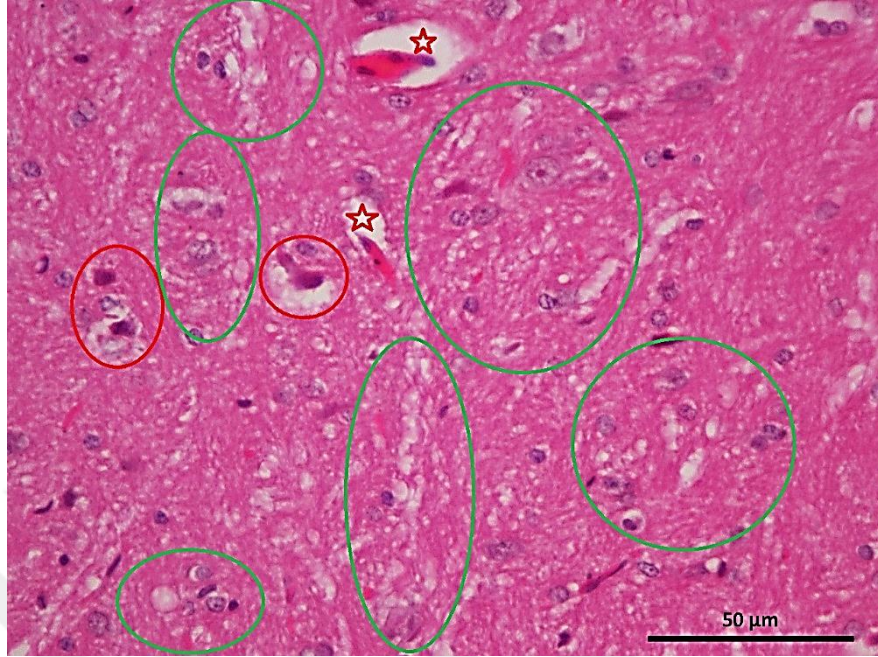
Kesitlerin çoğunda korteksin tüm kalınlığı boyunca uzanan nadiren de lokal alanlarda sınırlı olan nekroz saptandı (Resim 4.11, 4.12). Bu grupta da kan damarlarının çevresi nispeten sağlam kalmıştı (Resim 4.11, 4.12). Korteks dokusunda nekroz alanı dışında piknotik nükleuslu nöronlara rastlandı. Vakuolizasyon ve perivasküler ödem belirgindi (Resim 4.13). Bu grupta piramidal nöronlarda karyoreksis ve karyolizis de oldukça sık görüldü (Resim 4.14).



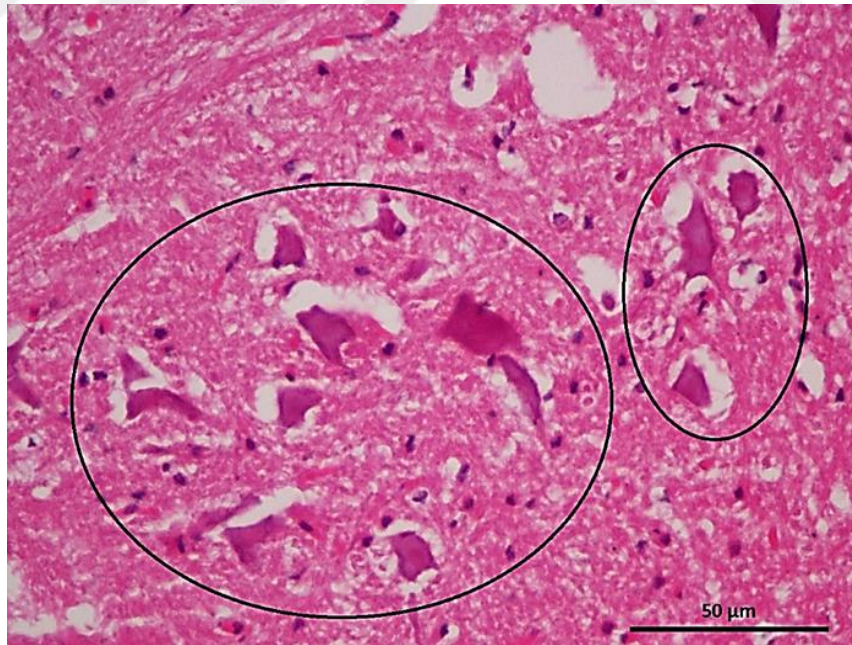
Resim 4.11: Kortekste Yaygın Nekroz Alanı



Resim 4.12: Kortekste sınırlı nekroz alanı



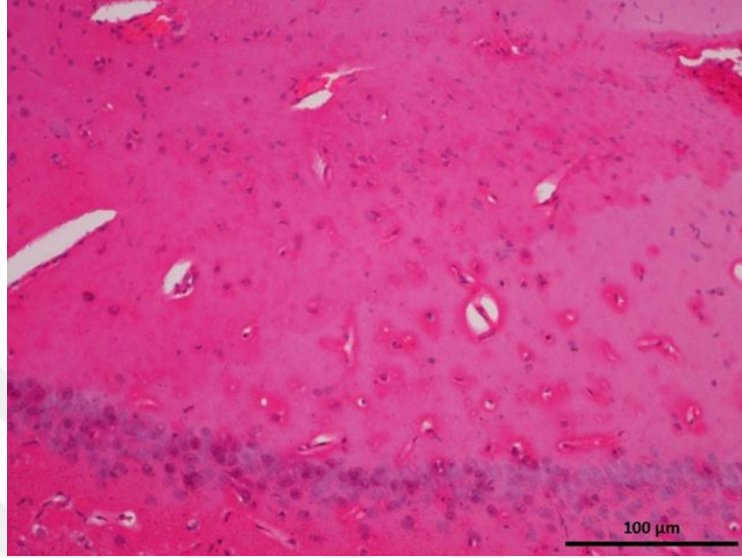
Resim 4.13: Piknotik Nükleuslar, Perivasküler Ödem



Resim 4.14: Karyolizis, Perivasküler Ödem

4.2.2.2 Hipokampus

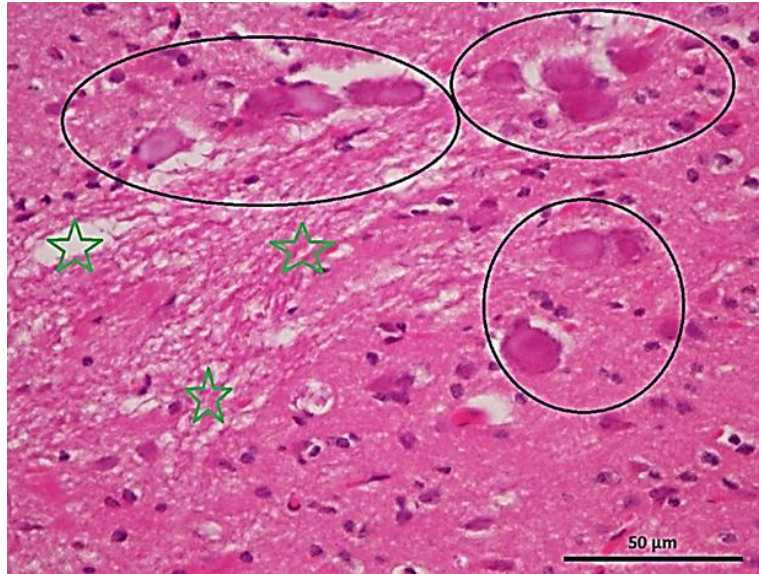
Bu grupta da hipokampus bölgesinde genellikle nekroz görüldü. Kortekste olduğu gibi burada da damarların çevresi nispeten sağlamdı (Resim 4.15).



Resim 4.15: Hipokampusta Yaygın Nekroz Alanları

4.2.2.3 Korpus Striatum

Bu grupta da bu bölgede karyoreksis ve karyolizisle kendini gösteren tek hücre nekrozları ve intersellüler ödem belirgindi (Resim 4.16).



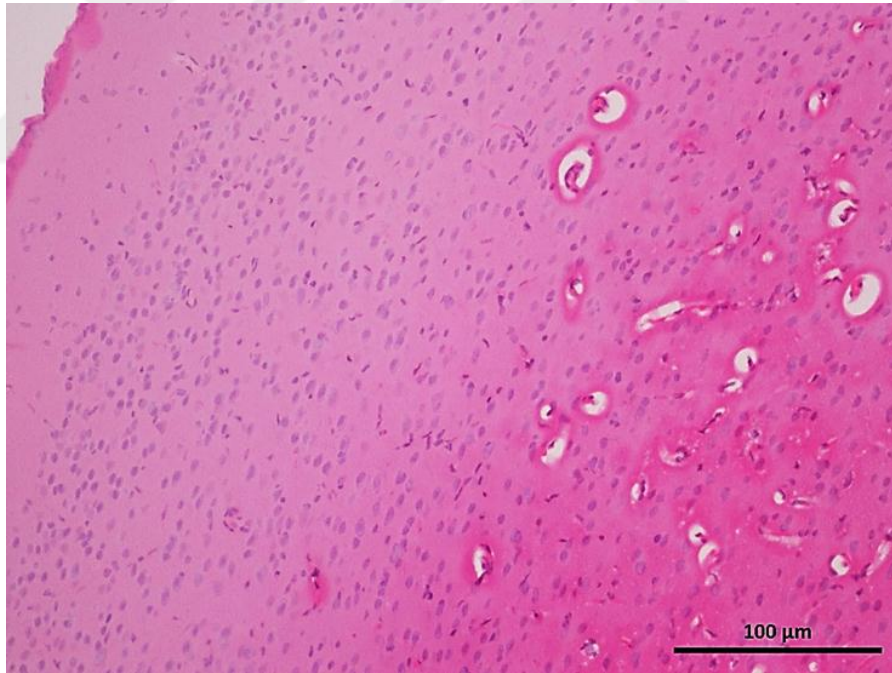
Resim 4.16: Karyolitik Nöronlar

4.2.3 Deksmetomidin Grubu

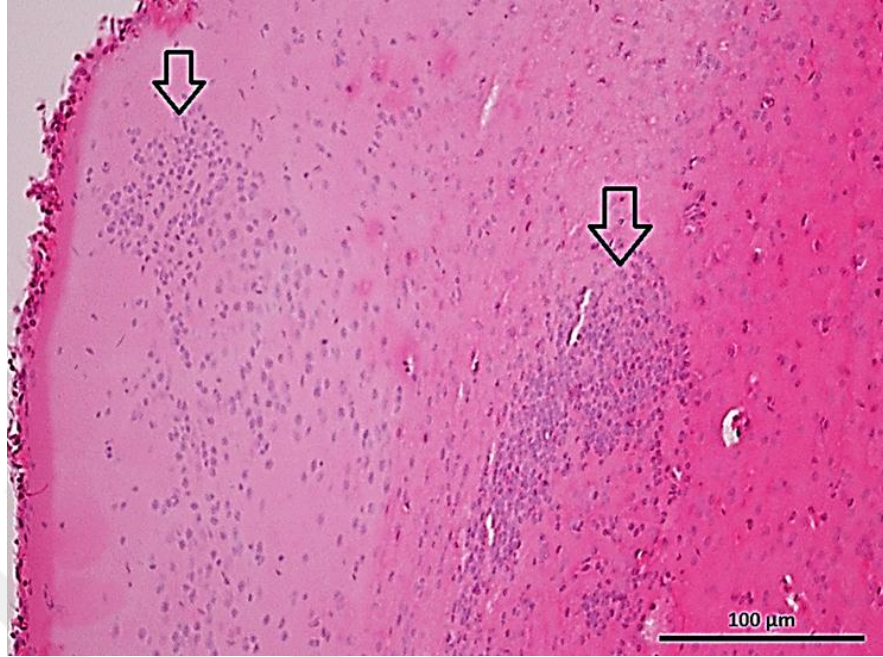
Bu grupta da hemen hemen tüm alanlarda dejeneratif değişiklikler görüldü. Beyin korteksinde ve hipokampus bölgesinde yer yer nekroz görüldü. Korus striatum bölgesinde ise kendini karyoreksis ve karyolizisle belli eden tek hücre nekrozu ve intersellüler doku ödemi ön plandaydı.

4.2.3.1 Beyin Korteksi

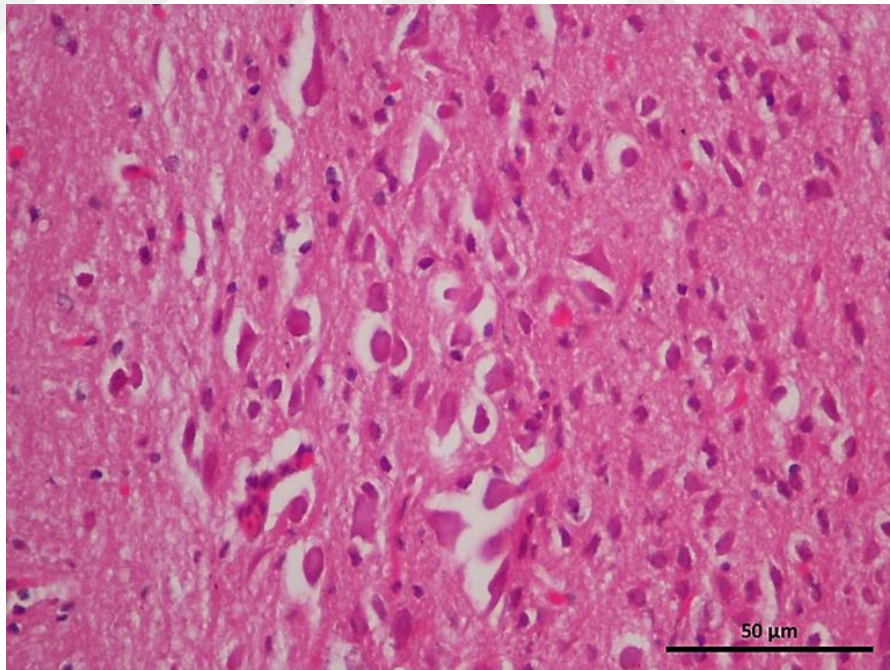
Kesitlerin çoğunda (Resim 4.17, 4.18) lokal alanlarda sınırlı olan nekroz saptandı. Bu grupta da kan damarlarının çevresi sağlam kalmıştı (Resim 4.18, 4.19). Soluk boyanan nekroz alanlarında yer yer hücre infiltrasyonuna rastlandı. Bunların inflamatuvar hücreler veya mikrogliya toplulukları olabileceği düşünüldü (Resim 4.19). Nekroz alanları dışında korteksde karyolitik nöronlara rastlandı. Perisellüler ve perivasküler ödemin belirgin olduğu görüldü (Resim 4.20).



Resim 4.17: Nispeten Sınırlı Nekroz Alanı



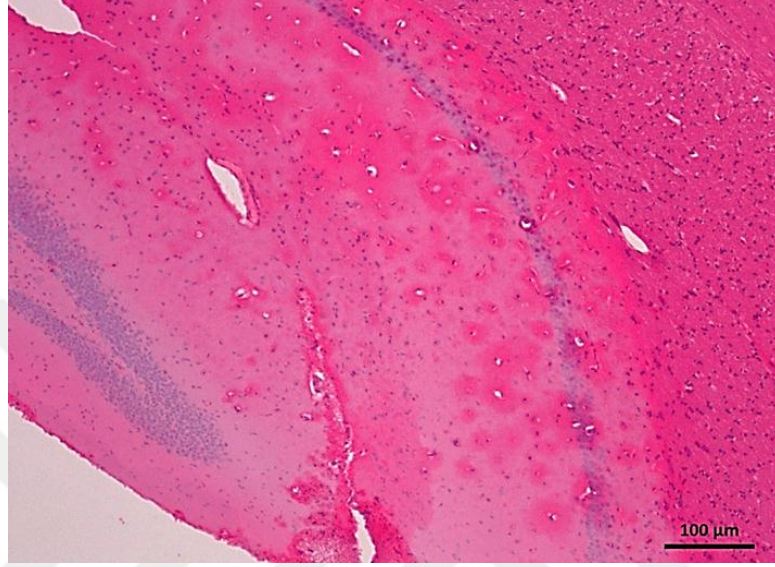
Resim 4.18: Kortekte Nekroz Alanları



Resim 4.19: Karyolitik Piramidal Nöron.

4.2.3.2 Hipokampus

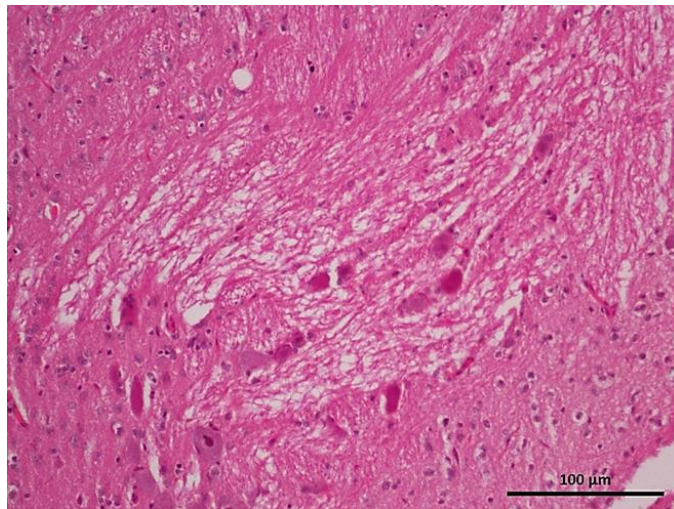
Bu grupta da hipokampus bölgesinde nisbeten daha az şiddetli nekroz alanları görüldü. Kortekste olduğu gibi burada da damarların çevresi nispeten sağlamdı (Resim 4.20).



Resim 4.20: Hipokampuste Nekrotik Alanlar

4.2.3.3 Korpus Striatum

Bu grupta da bu bölgede karyoreksis ve karyolizisle kendini gösteren tek hücre nekrozları ve intersellüler ödem görüldü (Resim 4.21).



Resim 4.21: Korpus striatumda Dejenere Nöronlar ve İntersellüler Ödem

Tüm grupların beyin korteksi, hipokampus ve Korpus striatum bölgesindeki değişikliklerle ilgili değerlendirme sonuç skorları Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Skorlama Tablosu

Grup	Beyin Korteksi Nekroz derecesi	Hipokampus Nekroz derecesi	Corpus Striatum Nöron Hücre dejenerasyon derecesi	Corpus Striatum İntersellüler ödem derecesi
Kontrol 1	3	3	3	2
Kontrol 2	3	3	3	3
Kontrol 3	3	3	3	3
Kontrol 4	3	3	3	3
Kontrol 5	3	3	3	3
Kontrol 6	3	3	3	3
Grup R1	3	3	3	3
Grup R2	2	2,5	2	2
Grup R3	2,5	2,5	2,5	2,5
Grup R5	2	2	2,5	2,5
Grup R6	3	3	3	3
Grup D1	2,5	2,5	2	2
Grup D2	2	1	2	1,5
Grup D3	2,5	2	2	2
Grup D4	2	1,5	2	1
Grup D5	3	2	2,5	2
Grup D6	2	1,5	1,5	1

Gruplara göre beyin korteksi nekroz derecesi ölçümleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,024$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre kontrol grubunun beyin korteksi nekroz derecesi ölçümlerinin, R grubu ($p=0,036$) ve D Grubu ($p=0,007$) ölçümlerinden yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). R ve D grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre Hipokampus bölgesinin nekroz derecesi ölçümleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,011$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre kontrol grubunun nekroz derecesi ölçümlerinin, R grubu ($p=0,036$) ve D Grubu ($p=0,022$) ölçümlerinden yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). R grubunda Hipokampus bölgesinin nekroz derecesi

ölçümlerinin, D grubundan yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$; $p<0,05$).

Gruplara göre Korpus Striatum Nöron Hücre dejenerasyon derecesi ölçümleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,003$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre K grubunun korpus striatum Nöron Hücre dejenerasyon derecesi ölçümlerinin, R grubu ($p=0,036$) ve D Grubu ($p=0,002$) ölçümlerinden yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). R grubunun nöron hücre dejenerasyon derecesi ölçümlerinin, D grubundan yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$; $p<0,05$).

Gruplara göre korpus striatum intersellüler ödem derecesi ölçümleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,011$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre K grubunun intersellüler ödem derecesi ölçümlerinin, R grubu ($p=0,036$) ve D Grubu ($p=0,012$) ölçümlerinden yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). R grubunun intersellüler ödem derecesi ölçümlerinin, D grubundan yüksek olması anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$; $p<0,05$).

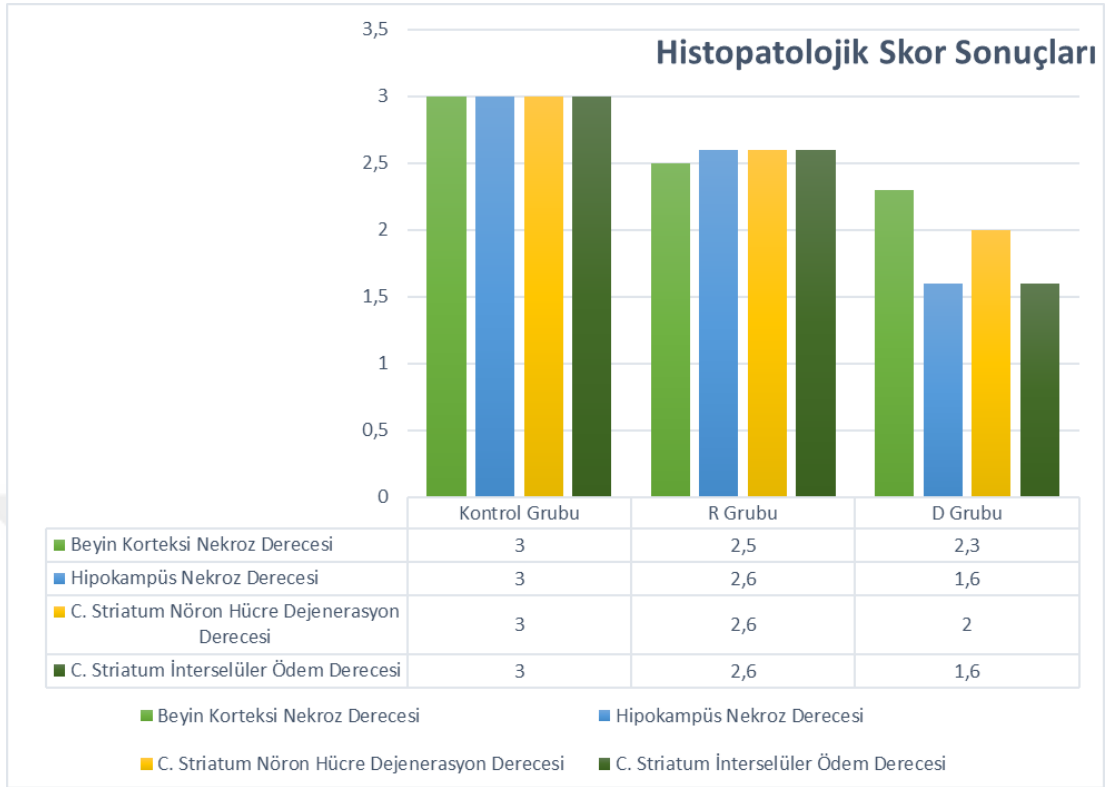
Tablo 4.3: Gruplara Göre Histopatolojik Değişimlerin Değerlendirilmesi

Beyinde Bakılan Alanlar	Kontrol Grubu (n=6)	Remifentanil Grubu (n=6)	Deksmedetomidin Grubu (n=6)
Beyin Korteksi Nekroz derecesi	3±0*	2,5±0,5	2,3±0,4
Hipokampus Nekroz derecesi	3±0*	2,6±0,4--	1,6±0,5
Corpus Striatum Nöron Hücre dejenerasyon derecesi	3±0*	2,6±0,4--	2±0,3
Corpus Striatum İntersellüler ödem derecesi	3±0*	2,6±0,4--	1,6±0,5

^bKruskall Wallis Testi $p<0,05$ $p<0,01$

* Kontrol Grubuyla karşılaştırıldığında $P<0,05$,

--Grup R ile Grup D arasında $p<0,05$



Şekil 4.1: Gruplara Göre Nekroz Derecesinin Değişimi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Beyinde kalıcı hasara yol açabilen serebral iskemi hayati önemi olan konulardandır (63). Resüsitasyon uygulanan hastalar, kafa travması, serebral inme geçiren hastalar, kardiyopulmoner bypas, karotis cerrahisi ve serebral anevrizma cerrahileri gibi işlemler sırasında İ/R hasarı meydana gelebilmektedir (64). Bu gibi durumlar anesteziistleri nöroprotektif özelliğe sahip olduğu bilinen ilaçların kullanılmasına doğru yönlendirmektedir. Anestezi uygulamaları sırasında kullanılan anestezi ajanlarının serebral koruma için nöroprotektif ya da nörotoksik olup olmadığı günümüzde de yoğun olarak üzerinde çalışılan bir tıbbi araştırma konusudur (64,65,76). Serebral İ/R hasarında hasardan hemen sonra uygulanan ilaçların hasar üzerindeki etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel anestezi sırasında kullanılan intravenöz anestezi ilaçlarının bazılarının serebral İ/R hasarına karşı koruyucu etki yaptığı bilinmektedir. Güncel deneysel veriler, nöroprotektif etkileri açısından bir anestezi maddenin diğer bir anestezi maddeden daha fazla tercih edilebileceğini henüz net ve kesin olarak ortaya koymamıştır. Çalışmamızda; rat serebral dolaşımının insaninkine oldukça benzer olması, kolay bulunabilir ve ucuz olması nedeniyle rat kullanımı tercih edildi.

Klinik uygulamada, iskeminin çok önemli bir konu olması, araştırmacıları serebral iskemi için deneysel modeller oluşturmaya ve geliştirmeye yönlendirmiştir (64). Uygulanan çeşitli modellerde, global veya fokal ve kalıcı veya geçici iskemi yapılmaya çalışılmıştır (64,74,99). Çalışmamızda bilateral AKK klempi+ hipotansiyon modelini uygulayarak beyinde İ/R hasarı oluşturup nöroprotektif etkisi gösterilen deksmedetomidin ve remifentanilin birbirlerine olan üstünlükleri kıyaslandı. Literatürde ratlarda

oluşturulan serebral iskemi ve reperfüzyon modellerinde ayrı ayrı deksmedetomidin ve remifentanil ile yapılan birçok çalışma olmasına rağmen iki ilacın da aynı deneyde birbiriyle kıyaslandığı çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan işlemde oklüzyon sonrası oluşturulan hipotansiyon periyodu ve daha sonrasında ortaya çıkan reperfüzyon döneminde rat kaybı söz konusu olabileceğinden aşırı dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Ratlarda yapılan global serebral İ/R çalışmalarında iskemi süreleri 5 ile 30 dk arasında seçilmekte, reperfüzyon süreleri ise incelenecek parametrelere göre kararlaştırılmaktadır (65). Oluşturduğumuz global serebral İ/R modelinde ölümcül olmayan şiddette iskemi oluşturmak amacıyla iskemi süresi 30 dk, İ/R hasarının şiddetli olduğu dönemi incelemek amacıyla da reperfüzyon süresi 40 dk olarak seçtik. Literatürde iskemi süresi bizim çalışmamızla benzerlik gösteren çalışmalar olmasının yanında reperfüzyon süresi 72 saate kadar çıkan çalışmalar mevcuttur. Reperfüzyon hasarı; vazokonstrüktif mediyatörlerin salınımı, sitotoksik enzimler ve serbest oksijen radikalleri aracılığıyla bazal membran ve kan beyin bariyerinin bozulmasından sorumlu olup post iskemik ödem oluşmasına neden olmaktadır. Bu mekanizmada hasarı belirleyen ana etkenler ödem oluşumunun artması ve kanamanın şiddetlenmesidir (66). Çalışmamızda denek kaybının olmaması, metabolik parametrelerin ölümcül şekilde bozulmaması nedeniyle bu sürelerin doğru seçilmiş olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda uyguladığımız global serebral iskemi sonrası sonuçların yorumlanmasında oluşabilecek karışıklığı ortadan kaldırabilmek için, tüm gruplardaki deneklere bilateral AKK oklüzyonu bitimine kadar aynı ajanlar uygulandı.

Lixiao Pan ve ark. (67) tarafından yapılan %4 kloral hidrat ve izofluranın global serebral İ/R hasarına histopatolojik olarak koruyucu etkilerinin kıyaslandığı bir çalışmada izofluranın nöroprotektif etkisinin olduğu ancak kloral hidratın böyle bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca literatürde beyinde bir çok İ/R ile ilgili çalışmada kloral hidrat kullanıldığından ve doz olarak 350 mg/kg kullanıldığından bizim çalışmamızda da bu dozlarda uygulandı (68,69).

Literatürde birçok çalışmada oluşturulan iskemi modelinde en çok beyin korteksi, hipokampus ve korpus striatum üzerinde durulmuş ve bu alanlar iskemiden yoğun olarak etkilenen alanlar olarak belirlenmiştir (70,71). Serebral korteks İnsan beyninin en gelişmiş kısmıdır ve beyin en yüksek duyuşal işlevlerinin ve motor işlevlerinin gerçekleştiği kısmıdır. Hipokampus ise öğrenme, bilişsel fonksiyonlar ve hafıza ile ilişkilidir. Kemirgenlerde yapılan global serebral İ/R çalışmalarında en büyük hasarın hipokampusta olduğu ve bu hasarın iskeminin şiddetine, iskemi ve reperfüzyon sürelerine göre değiştiği pek çok kere gösterilmiştir (70,71,72). Çalışmamızda literatüre de uygun olarak bu üç bölge değerlendirildi. Genel olarak her 3 grupta da İ/R hasarı açısından korteks ve hipokampus bölgesinde belirgin nekroz alanları gözlemlendi. Korpus striatuma ise nöronlarda dejeneratif değişiklikler olarak değerlendirebileceğimiz değişikliklere rastlanıldı.

Global serebral İ/R'nin hipokampal nöronlar üzerindeki dejeneratif etkisinin gözlemlenebilmesi için serebral iskemi çalışmalarında yaygın olarak hematoksilen ve eozin boyaması kullanılmaktadır (73). Hematoksilen ve eozin ile boyanan beyin dokularında genellikle yaşayan nöron sayısı ve eozinofilik nöron miktarı değerlendirilmektedir (73,74). İskemik hasar sonucu nöronların şişme, sitoplazmik büzülme ve eosinofili, apoptoz gözlenmesi, tamamen nekroze olmaları veya daha ileri aşamaya giderek nekroz sonrası tamamen silinip sayıca azalmaları, görülen histopatolojik bulgulardandır (75). Endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon ve mitokondrial iç matrikste belirgin şişme, genellikle geri döndürülebilir değişikliklerdendir. Plazma zarında bozulma, piknosis, karyoreksis, karyolizis ve eosinofili ise geri döndürülemeyen hasar bulgularındandır (75,98). Geri döndürülemeyen hasar bulguları çalışmamızda da gösterilmiştir.

Serebral iskeminin bir başka nedeni de dolaşımdaki ve hücre dışı boşluktaki katekolamin konsantrasyonunun artmasıdır (76). Sempatik tonusu azaltan buluşlar nörolojik sonucu iyileştirebilir. Bu nedenle, beyinde norepinefrin salımını azaltan maddelerle yani α_2 agonist uygulanan bir tedavi, serebral iskeminin zarar verici etkilerine karşı koruma sağlayabilir (77,78). Yapılan çok sayıda çalışmada deksmedetomidinin ratlarda fokal veya global iskemide nöroprotektif etki gösterdiği sonucu ortaya çıkmıştır (77,78,79). Birçok çalışma α_2 adrenoseptör agonistlerinin uyarıcı nörotransmitter salınımını,

yani glutamati azalttığını göstermiştir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi yüksek glutamat seviyeleri nöronal membranı depolarize ederek kalsiyumun hücreye girmesine neden olur. Bu da hücrel hasara neden olan bir dizi olayı tetikler. Bu nedenle glutamat salınımını azaltan maddelerin nöroprotektif olduğu düşünülmektedir (78,79,80).

Jolkkonen ve ark. (81) deksmedetomidin ile glutamat reseptör antagonistlerinin İ/R hasarına etkilerinin kıyaslandığı çalışmada; Wistar cinsi ratları rastgele 4 farklı gruba ayırıp OSA oklüzyonu ile 45 dk iskemi, 20 dk reperfüzyon oluşturmuşlardır. Gruplarda; deksmedetomidin (9 µg/kg/st), glutamat reseptör antagonistlerinden olan NBQX (r 2,3 dihydro 6-nitro 7 sulfamoyl benzo F quinoxaline) ve CGS-19755 (s cis 4 phosphonomethyl 2 piperidine carboxylic acid) kullanılmış, kontrol grubuna ise %0,9 NaCl iv olarak uygulanmışlar ve bunların infakt volümüne etkileri incelenmiştir. Parametre olarak baktıkları PO₂, PCO₂, pH, OAB ve glukozun başlangıç değerlerinin 4 grupta da benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Tüm gruplarda PO₂ ve PCO₂'nin gruplarda oklüzyon süresince ve reperfüzyon boyunca anlamlı olarak düştüğü, deksmedetomidin grubunda ise glukozun yükseldiği sonucuna varmışlardır. İskemi volümü açısından bakıldığında da beyni hemisferler, korteks ve korpus striatum olarak 3 farklı alanda incelemişlerdir. Sonuçta kontrol grubu ve CGS-19755 grubuna göre deksmedetomidin grubunda daha az iskemi volümü olduğu ve bunun deksmedetomidinin nöroprotektif etkisi nedeniyle gerçekleştiği sonucuna varmışlardır.

Serebral İ/R modelinde sürekli infüzyonu kullanarak nöroproteksiyon elde eden çalışmacılara benzer şekilde, çalışmamızda da deksmedetomidin dozunun 9 µg/kg/st verilmesi uygun görüldü. Deneklerin OAB değerlendirilmelerinde gruplar arası farklılık olmaması ve hipotansif bir sürece rağmen denek kaybının olmaması, bu infüzyon dozununun doğru seçilmiş olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da OAB, pH, PCO₂ ve glukozun başlangıç değerleri açısından 3 grupta da anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. PCO₂ değerleri iskemi ve reperfüzyonda remifentanil grubunda deksmedetomidin ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. PO₂ değerleri başlangıç, oklüzyon ve reperfüzyon safhalarında, remifentanil grubunda

deksmedetomidin ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Glukozun oklüzyon ve reperfüzyonda, remifentanil grubunda, deksmedetomidin ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunda beynin bakılan 3 bölgesinde de nekroz dereceleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da baktığımız alanların yukarıdaki çalışmayla paralellik göstermesi (Korpus striatum ve serebral korteks) alanlarımızı doğru seçtiğimiz kanısı oluşturmıştır. Hipokampus bölgesinde nekroz derecesi, Korpus striatumda nöron hücre dejenerasyonu ve intersellüler ödem derecesi ise deksmedetomidin grubunda diğer remifentanil ve kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Yukarıdaki sonuçlar, çalışmamızın sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Beynin fonksiyonları kanın volümüne, akımına, dansitesine, iyon transportuna, oksijenlenmeye, enerji metabolizmasına ve intrasellüler pH'ya bağlıdır ve iskeminin şiddetinden bağımsız olarak sadece anestezi etkisiyle arteriyel pH'nın düştüğü bilinmektedir (82). Genellikle iskemi uygulamasından sonra pH değerleri 7,12 ile 7,31 arasında değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da oklüzyonun en şiddetli olduğu evrede, grupların ortalamaları arasında anlamlı fark olmayıp pH 7,20 civarında seyretmiştir. Reperfüzyon evresinde de gruplar arası anlamlı farklılıklar gözlenmeyip pH 7,30 civarında saptanmıştır.

Engelhard ve ark. (83) İ/R sırasında deksmedetomidinin serebral katekolaminlere olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında ratları rastgele 3 farklı gruba ayırıp, gruplardan birine deksmedetomidin 100 µg/kg ip olarak uygulamışlar, diğer sham ve kontrol grubuna ilaç uygulamamışlardır. Tek taraflı karotis arter oklüzyonu ve hemorajik hipotansiyon (OAB 30-35mmHg) oluşturularak 30 dk iskemi, 90 dk reperfüzyon uygulamışlardır. PO₂ ve PCO₂ değerleri arasında gruplar arasında farklılık gözlenmemiş, glukoz konsantrasyonu her üç grupta da yüksek olarak bulunmuştur. İskemi sırasında sham grubunda ölçülen glukoz değeri deksmedetomidin ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da yöntem olarak global serebral İ/R modeli oluşturmak istediğimizden bilateral oklüzyon ile benzer şekilde eş zamanlı hipotansiyon oluşturuldu. Parametreler açısından baktığımızda PCO₂ değerleri arasında başlangıçta farklılık yokken, oklüzyon süresince ve reperfüzyon bitiminde remifentanil

grubunda deksmedetomidin ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna varıldı. Glukoz değerleri bizim de tüm gruplarda oklüzyon ve reperfüzyon dönemlerinde yüksek olarak bulundu.

Yuan-Qing Wang ve ark. (84) deksmedetomidinin HIF-1 α (hipoksi ile indüklenebilir faktör) üzerinden apoptozu inhibe ederek serebral İ/R hasarındaki rolünü ve mekanizmasını incelemişlerdir. OSA oklüzyonu oluşturulan ratları 5 gruba ayırmışlar; kontrol grubu, deksmedetomidin grubu, HIF- 1 α inhibitörü grubu (2- methoksiestradiol), HIF- 1 α aktivatörü grubu (CoCl₂), deksmedetomidin + CoCl₂ grubu ve sham grubu olarak gruplar belirlenmiş ve gruplarda deksmedetomidin 3 μ g/kg/st IV olarak uygulanmıştır. Sonuçlarda HIF- 1 α aktivasyonunun İ/R oluşturulan ratlarda deksmedetomidinin nöronal apoptoz üzerindeki inhibitör etkisini bloke edebileceği gösterilmiştir. Yani deksmedetomidinin İ/R uygulanan rat beyinde HIF- 1 α yolunu inhibe ederek apoptozun inhibisyonunu sağlayıp serebral İ/R hasarını azaltabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu inhibisyonun neticesi de deksmedetomidinin nöroprotektif etkilerinin olduğu sonucunu doğurmuştur.

Bizim çalışmamızda da bilateral AKK oklüzyonu ile global iskemi oluşturuldu. Ancak deksmedetomidin farklı olarak daha yüksek doz (9 μ g/kg/st) olarak uygulandı. Deksmetomidin grubunda hipokampus bölgesi nekroz derecesi, korpus striatumda gözlenen nöron hücre dejenerasyonu ve intersellüler ödem derecesi diğer gruplara göre daha düşük olarak belirlendi.

Jiangxia Cheng ve ark. (85) tarafından deksmedetomidinin neonatal ratlarda nöroprotektif etkilerinin TLR4 (toll benzeri reseptör) agonisti tarafından bloke edilip edilemeyeceğini araştırılmıştır. TLR4 salımının, hücresel hasarı artıran araçları teşvik ederek İ/R hasarının başlamasına ve gelişmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. TLR4 yolağının inhibisyonu, deksmedetomidinin nöroprotektif etkilerinden sorumlu mekanizmalardan olarak gösterilmiştir (86). Neonatal Sprague-Dawley cinsi ratlarda 20 dk boyunca bilateral karotid arter oklüzyonu ve ardından 2 saatlik reperfüzyonu sağlanarak serebral İ/R modeli oluşturulmuştur. Ratlar dört gruba ayrılmış; Sham grubu, kontrol grubu, deksmedetomidin uygulanan grup (10 μ g/kg), deksmedetomidin (10 μ g/kg) ve lipopolisakkarit (LPS) 500 μ g/kg (LPS=TLR4

agonisti). İ/R kaynaklı patolojik değişiklikler deksmedetomidin kullanımı ile azalırken, kontrol grubunda hipokampal nöron sayısının azalması ve yapısal dejenerasyon gözlenmiştir. Deksmetomidin ve lipopolisakkarit grubunda, daha küçük hipokampal nöronlar, gevşek düzenlenmiş ve piknotik çekirdekler gözlenmiştir. Deksmetomidinin nöroprotektif etkisinden dolayı yalnız kullanıldığı grubun diğer sham ve kontrol grubuna göre daha az nekroz ve ödemli olduğu sonucuna varılmıştır. TLR4 agonisti olan LPS ile birlikte tedavinin deksmedetomidinin nöroprotektif etkilerini ortadan kaldırdığı, TLR4 ekspresyonunun inhibisyonu ile deksmedetomidinin İ/R hasarını hafifleten etkisi olabileceği gösterilmiştir. Bizim yaptığımız İ/R modelinde de aynı yöntemle bilateral karotid arter oklüzyonu oluşturuldu ve çalışmaya benzer şekilde 20dk oklüzyon oluşturuldu; ancak reperfüzyon süremiz ise çalışmaya göre daha kısa tutuldu. Deksmetomidin grubunda korpus striatum ve korteks bölgesinde karyoreksis ve karyolizisle kendini gösteren tek hücre nekrozları ve intersellüler ödem belirginken hipokampal nöronlarda çalışmadakine benzer şekilde ödemli ve gevşek düzenlenmiş olarak görüldü.

Ebru Çanakçı ve ark. (87) yaptığı tiyopental ve deksmedetomidinin fokal serebral İ/R modeli oluşturarak nöroprotektif etkilerinin kıyaslandığı histopatolojik çalışmada Sprague Dawley cinsi ratlar kontrol, tiyopental ve deksmedetomidin grubu (9 µg/kg/st) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ratların sağ karotis arteri klemplenerek 45 dk oklüzyon, 90 dk reperfüzyon uygulanmıştır. Her 3 grupta da OAB, Hct, PO₂, PCO₂ ve pH, glukoz parametreleri oklüzyon ve sonrasında oluşturulan reperfüzyon sürecinde istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır. Histopatolojik olarak kıyaslandığında ise kontrol grubunun tüm örneklerinde serebral iskemi görülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla tiyopental ve deksmedetomidinin daha fazla nöroprotektif olduğunu saptamışlardır. Gruplar arası kıyaslamada ise tiyopentale kıyasla deksmedetomidinde görülen serebral iskemi sayısı daha az bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da grup içi karşılaştırmada OAB, pH, PCO₂, hct ve glukozun başlangıç değerleri açısından üç grupta da anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm gruplarda nekroz belirgin olarak gözlenildi ve benzer şekilde kontrol grubuna kıyasla remifentanil ve deksmedetomidinin daha fazla nöroprotektif olduğu sonucuna ulaşıldı. İlaçların kendi arasında

kıyaslamasında ise remifentanile kıyasla deksmedetomidinde görülen serebral iskemi miktarı daha az olarak belirlendi.

J Kuhmonen ve ark. (88) farklı dozlarda uygulanan deksmedetomidinin OSA'nın oklüzyonundan sonraki etkilerine bakıldığı çalışmada ratlar; kontrol grubu, orta doz deksmedetomidin grubu (9 µg/kg/IV) ve yüksek doz uygulanan deksmedetomidin grubu (15 µg/kg/IV) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yöntem olarak OSA'da 90 dk'lık oklüzyon ve hipotansiyon modeli oluşturulmuş sonra ratların beyni 24 saat süre sonunda kapite edilmiştir. Yüksek dozda deksmedetomidin alan ratların serebral korteksinde ve korpus striatum bölgesinde daha küçük (istatistiksel olarak anlamlı olmayan) nekrotik alanların olduğu sonucuna varılmıştır. Her 3 grupta da OAB, Hct, PO₂, PCO₂ ve pH'nın bazal değerleri arasında oklüzyon ve reperfüzyon süreleri boyunca istatistiksel anlamda fark bulunamamıştır. Sadece yüksek doz deksmedetomidin uygulanan grupta glukoz konsantrasyonları önemli ölçüde yüksek olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak OAB'nin düşmeye başlamasının iskemiye derinleştirmesi beklenirken deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinden dolayı aksi sonuçlar çıktığı kanısına varılmıştır. Bizim çalışmamızda da aynı şekilde oklüzyonda hipotansif seyretmesine rağmen deksmedetomidin grubunun sonuçlarının diğer gruplara göre daha iyi çıkması bu etkinin deksmedetomidinin nöroprotektif etkilerine bağlı olarak gelişmiş olabileceğini düşündürdü.

Remifentanil, kan ve dokulardaki spesifik olmayan esterazlar tarafından hızla metabolize edilen ultra kısa etkili bir fenilpiperidin opioid analjezik ajandır (8). Remifentanilin, opioid reseptörleri yoluyla iskemik kalp hasarı üzerinde kardiyoprotektif bir etkiye sebep olduğu gösterilmiştir (89). Etkilerini Opioid reseptörleri üzerinden etki gösteren remifentanile örnek olarak Seongtae Jeong ve ark. (90) remifentanilin ratlarda fokal serebral iskemiye karşı nöroprotektif etkilerini araştırdıkları çalışmada ratları; remifentanil 5 µg/kg/dk, remifentanil+ NTD (δ-opioid receptor antagonist, 1 mg/kg), CTOP (µ-opioid receptor antagonist, 1 mg/kg)+ remifentanil, GNT1 (κ-opioid receptor antagonist, 1 mg/kg) + remifentanil, kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayırmışlardır. 90 dk boyunca uyguladıkları OSA oklüzyonu sonrası 24 saatlik reperfüzyon uygulanmış ve κ ve δ opioid agonistlerinin, ratlarda serebral İ/R hasarında koruyucu olduğu gösterilmiştir. Oysa µ reseptör

agonistlerinin serebral iskemide hasarı hafifletmediği sonucuna varmışlardır. Tüm gruplarda OAB, PCO₂ ve pH, sıcaklık bazal değerlerinin oklüzyon süresince ve reperfüzyon sırasında istatistiksel anlamda fark bulunamadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya ve proteksiyon elde eden çalışmacılara benzer şekilde serebral İ/R modelinde remifentanil dozunu 5 µg/kg/dk olarak uyguladık. Deneklerin ortalama arter basıncı ölçümlerinde gruplar arası fark bulunmamış olması ve aşırı hipotansif bir süreç ile denek kaybının olmaması bu infüzyon dozunun doğru seçilmiş olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca metabolik sonuçlar açısından benzer sonuçların olması da doğru dozu uyguladığımızı gösteren bulgular içerisindedir. Kontrol grubumuza göre daha az nekroz alanlarının olması remifentanilin nöroprotektif etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Genel anestezikler NMDA reseptörünü inhibe eder ve GABA reseptörünü güçlendirirler. Son bilimsel çalışmalara göre, NMDA reseptörü potansiyel inhibisyonu, bozulmuş sinaps oluşumu, azalmış dendrit yoğunluğu, bozuk glial hücre gelişimi ve çoğalması beyinde nörotoksik etkileri ile ilişkilidir (91). Remifentanilin beyin üzerindeki nörotoksik etkilerini araştıran az sayıda çalışma vardır. Tourrel ve ark. (92) tarafından yapılan in vitro çalışmada yenidoğan farelerden alınan beyin dokularında remifentanilin hiçbir pronekrotik etkiye sahip olmadığı, ancak opioid ve NMDA reseptörleri üzerinden antiapoptotik etki gösterdiği bildirilmiştir.

Klinik uygulamalarda remifentanilin devamlı infüzyon şeklinde verilmesi önerildiginden çalışmamızda da klinik uygulamalara uygun şekilde serebral oklüzyon oluşturulduktan sonra sürekli infüzyon olarak başlanmış ve reperfüzyonun sonuna dek sürdürülmüştür (93).

Bo Pan ve ark. (94) remifentanilin neonatal sıçan beyinde izofluran nedeniyle oluşan apoptoz üzerindeki nöroprotektif etkilerini araştırıldığı çalışmada ratlara; %1,5 izofluran altında düşük (5 µg/kg/dk), orta (20 µg/kg/dk) ve yüksek doz (80 µg/kg/dk) remifentanil uygulanmış ve iskemiden en çok etkilenen bölgelerden olan korteks bölgesi, hipokampus ve talamus bölgeleri üzerine apoptotik etkilerinin olup olmadığına bakılmıştır. İzofluran ile ilgili yapılan çalışmalarda izofluranın kortikal işlevlerle ilişkili kısa süreli belleğe zarar vermediği, ancak bu ilacın apoptozu indüklediği gösterilmiştir (95). Remifentanilin gelişen beyin üzerinde antiapoptotik etkiler

yarattığı hipokampus bölgesi üzerinde nöroprotektif bir etki yaratıp beynin korteks bölgesine veya talamusa böyle bir etki göstermediği bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak izofluranın nörotoksik etkisinin farklı beyin bölgelerine göre değiştiği üzerinde durulmuştur. Ayrıca remifentanilin orta ve yüksek doz uygulanan gruplarında ratlarda ölüm görüldüğü bildirilmiştir. Bizim düşük doz uygulamamızda rat kaybının olmaması doğru doz uyguladığımız sonucunu düşündürdü.

Hem hipoglisemi hem de hipoksemi ratlarda nörodejenerasyonu ve apoptozu indükleyebilir (96). Yukarıdaki çalışmada kan gazı ile aralıklı bu parametrelere bakılmış ve belirgin hipoksemi ve hipoglisemi görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu parametreler açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hipokampus bölgesinde kontrol grubuna kıyasla benzer şekilde nöroprotektif sonuçlar elde edildi.

Remifentanil, kortikal Bax protein ekspresyonunu ve kaspaz-9 aktivitesini inhibe eder. Bu olayın neticesinde de antiapoptotik etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Clement Chollat ve ark. (97) remifentanilin yenidoğan farelerde eksitotoksik beyin hasarına karşı etkilerine bakıldığı çalışmada, gelişmekte olan fare beyni üzerindeki eksitotoksositeye karşı yararlı etkiler gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile biz remifentanil ve deksmedetomidinin ratlardaki global serebral İ/R'de serebral koruyucu etkilerinin olup olmadığını histopatolojik olarak değerlendirdik. Ratlarda deneysel global serebral iskemi modelinde deksmedetomidin ve remifentanilin histopatolojik olarak serebral koruyucu etkileri olduğunu gösterdik. Ancak reperfüzyonun daha ileri aşamasındaki etkilenmenin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Deksmetomidinin ve remifentanilin uygun seçilmiş hasta popülasyonunda yani klinik çalışmalarda ve spesifik prosedürlerde kullanımı ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Heart disease and stroke statistics. update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2017; 135, e146.
2. Hans P, Bonhomme V. The rational for perioperative brain protection. *EJA* 2004; 21: 1-5.
3. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemic preconditioning. An experimental phenomenon or a clinical important entity of stroke prevention? *J Neurol* 2002; 249:1503-11.
4. John XW, Adrian WG. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2002; 14:66-79.
5. Köksal C, Bozkurt A, Gökçe Şirin. Aprotinin ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat hind limb model. *Vascul Pharmacol* 2004; 41:125-9.
6. Sanders R, Daqing Ma, Maze M. Anaesthesia induced neuro protection. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 1:461-47.
7. Ginsberg MD, Busto R, Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke*, 1989. 20,1627-1642,
8. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology* 2004; 101:918-923
9. Zhang Y, Chen ZW, Girwin M, Wong TM. Remifentanil mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning via protein kinase C activation in open chest of rats. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26:546-550

10. Patel SS, Spencer CM 1996 Remifentanyl Drugs 1996; 52:417–428
11. Peart JN, Gross ER, Gross GJ 2005 Opioid-induced preconditioning: recent advances and future perspectives. Vasc Pharmacol 42:211–218
12. Kjell J, Olson L: Rat models of spinal cord injury: From pathology to potential therapies. Dis Model Mech, 2016; 9: 1125–37
13. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN et al: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet, 2017; 56: 893–913
14. Benggon M, Chen H, Applegate R et al: Effect of dexmedetomidine on brain edema and neurological outcomes in surgical brain injury in rats. Anesth Analg, 2012; 115): 154–59
15. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Whan G, Saito A, Hayashi T, Narasimhan P, Maier CM, Chan PH. Neuronal death/ survival signaling pathways in cerebral ischemia. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004; 1:17-25.
16. Su-Lan L, Wen-Yin C, Shue-Ling R, Jon-Son K, Chun-Jung C. Association of immune responses and ischemic brain infarction in rat. *Molecular Neuroscience* 2001; 12: 1943-1947.
17. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 2006, 24: 1-21.
18. Judy Huang, Urvashi M Upadhyay, Rafael J Tamargo, Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia, Surg Neurol. 2006 ;66:232-45.
19. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. Basic Res Cardiol 2009; 104:181–8.
20. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning and translational aspects of protective measures. Am J Physiol 2011; 301:1723– 41.
21. De Martino GN. Calcium-dependent proteolytic activity in rat liver: identification of two proteases with different calcium requirements. Arch Biochem Biophys 1981; 211:253-7.

22. Schaffer SW, Roy RS, and McCord JM. Possible role for calmodulin in calcium paradox-induced heart failure. *Eur Heart J* 1983; 4:81-7
23. Crack PJ, Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 38,1433-1444.
24. Pantazi E, Bejaoui M, Folch-Puy E, Adam R, Roselló-Catafau J. Advances in treatment strategies for ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:169-79
25. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol* 2006 38,1482-95.
26. Iadecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol*. 2001 :89-94
27. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 *Cell Death Differ*. 2018 ;25:486-541.
28. P C Kam 1, N I Ferch Apoptosis: mechanisms and clinical implications *Anaesthesia*. 2000 Nov;55(11):1081-93.
29. Lawen A. Apoptosis-an introduction. *Bioessays*. 2003 Sep;25(9):888-96.
30. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep*. 2019 18;39
31. Inês Sá-Pereira, Dora Brites, Maria Alexandra Brito. Neurovascular unit: a focus on pericytes *Mol Neurobiol*. 2012 ;45:327-47.
32. Salmina AB. Neuron-glia interactions as therapeutic targets in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:485-502.
33. Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. *J Neurosci Res*. 2005 1;81:302-13.
34. Sá-Pereira I, Brites D, Brito MA. Neurovascular unit: a focus on pericytes. *Mol Neurobiol*. 2012 ;45:327-47.

35. De Groot H, Rauven U. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review *Transplant Proc.* 2007 ;39:481-4
36. Christophe M, Nicolas S. Mitochondria: a target for neuroprotective interventions in cerebral ischemia-reperfusion. *Curr Pharm Des.* 2006;12:739-57
37. G. J. Del Zoppo. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med.* 2010 ; 267:156-71.
38. Cummings JL, Tomiyasu U, Read S, Benson DF. Amnesia with hippocampal lesions after cardiopulmonary arrest. *Neurology* 1984 34:679-681.
39. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 2006, 24,1-21.
40. Gupta YK, Briyal S. Animal models of cerebral ischemia for evaluation of drugs. *Indian J Physiol Pharmacol* 2004;48:379-94.
41. Horst G.J. Clinical pharmacology of cerebral ischemia. Totowa New Jersey 1-31,1997
42. Xie Y. Zacharias E. Hoff P. Ion channel involvement in anoxic depolarization induced by cardiac arrest in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995 15: 587-94
43. Hans P, Bonhomme V. The rationale for perioperative brain protection. *EJA* 2004; 21: 1-5.
44. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurosurgical surgery. *Neurosurgery Online* 2005; 57,1-10.
46. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine *Am J Health Syst Pharm.* 2007 1;64:37-44.
47. Arain SR, Ruehlw RM, Ulirsch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:153-8.

48. Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 433-448.
49. McCallum JB, Boban N, Hogan Q, Schmelling WT, Kampine JP, Bosnjak ZJ. The mechanism of α_2 adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg* 1998; 87:503-10.
50. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001 ;14:13-21
51. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive procedures. *Brain Res Rev* 2003; 42:33-84.
52. Coull JT. Pharmacological manipulation of the α_2 noradrenergic system: Effects on cognition. *Drugs Aging* 1994; 5:116-26
53. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999; 35: 151-7.
54. Bhana N., Goa K.L., McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-8.
55. Michael A E Ramsay David L Luterma. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004 ;101:787-90.
56. Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets*. 2009 ;10:687-95
57. Chen Y, Zhao Z, Code WE, Hertz L. A correlation between dexmedetomidine-induced biphasic increases in free cytosolic calcium concentration and energy metabolism astrocytes. *Anesth analg* 2000; 91:353-7.
58. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. 1993; 79:306-12

59. Sifringer M, von Haefen C, Krain M, Paeschke N, Bendix I, Bühner C, Spies CD, Endesfelder S. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;530371.
60. 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.
61. Glass P.SA, Gan T.J, Howell S. Review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth. and Analg*. 1999; 89 (4S):7-15.
62. Patel SS, Spencer CM: Remifentanyl. *Drugs* 1996. 52: 417-27.
63. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Genotoxic effects of anesthetic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 ;7:447-58.
64. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Möllenberg O, Blobner M, Bachl M, Kochs E. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002 ;96:450-7.
65. Selakovic V, Korenic A, Radenovic L. Spatial and temporal patterns of oxidative stress in the brain of gerbils submitted to different duration of global cerebral ischemia. *Int J Dev Neurosci* 2011.
66. Del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. *J Cereb Blood Flow* 2003 23: 879-94
67. Lixiao Pan, Fengyun Yang, Caixia Lu, Changxin Jia, Qing Wang, Kexue Zeng Effects of sevoflurane on rats with ischemic brain injury and the role of the TREK-1 channel *Exp Ther Med*. 2017 ;14:2937-2942
68. Yang G, Chan PH, Chen SF, Babuna OA, Simon RP, Weinstein PR. Reduction of vasogenic edema and infarction by MK-801 in rats after temporary focal cerebral ischemia. *Neurosurgery*. 1994 ;34:339-45; discussion 345.

69. Yang G, Chan PH, Chen J, Carlson E, Chen SF, Weinstein P, Epstein CJ, Kamii H. Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 1994 Jan;25(1):165-70.
70. Earnest MP, Yarnell PR, Merrill SL, Knapp GL. Long-term survival and neurologic status after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 1980 30,1298-1302.
71. Volpe BT, Hirst W. The characterization of an amnesic syndrome following hypoxic ischemic injury. *Arch Neurol* 1983 40.436-440.
72. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke* 1979,11:267-272.
73. Cao Y, Mao X, Sun C, Zheng P, Gao J, Wang X, *et al*. Baicalin attenuates global cerebral ischemia/ reperfusion injury in gerbils via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways. *Brain Res Bull* 2011.
74. Satoh K, Niwa M, Goda W, Binh NH, Nakashima M, Takamatsu M, *et al*. Galectin-3 expression in delayed neuronal death of hippocampal CA1 following transient
75. Johansson BB. Environmental influence on recovery after brain lesions-experimental and clinical data. *J Rehabil Med* 2003 :11-16, 2003.
76. J. Kuhmonen, J. Pokorny, R. Miettinen, *et al*. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia *Anesthesiology*, 1997, pp; 87 371-377
77. J. Kuhmonen, A. Haapalinna, J. Sivenius Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat *J Neural Transm*, 108 (2001), pp. 261-271
78. C. Maier, G.K. Steinberg, G.H. Sun, G.T. Zhi, M. Maze Neuroprotection by the α 2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia *Anesthesiology*, 1993 pp; 79 306-312

79. Y. Chen, Z. Zhao, W.E. Code, L. Hertz A correlation between dexmedetomidine-induced biphasic increases in free cytosolic calcium concentration and energy metabolism astrocytes *Anesth Analg*, 2000, pp;91 353-357
80. P. Talke, R. Chen, B. Thomas, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery *Anesth Analg*, 2000 pp; 90 834-839
81. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinna A, Nieminen L, Sivenius J: Neuroprotection by the alpha -2 adrenoreceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999 J372:31-36
82. Kida E, Pluta R, Lossinsky A, Golabek A, Choi-Miura N-H, Wisniewski H, Mossakowski M. Complete cerebral ischemia with shortterm survival in rat induced by cardiac arrest, II: extracellular and intracellular accumulation of apolipoproteins E and J in the brain. *Brain Res* 1995 674: 341-346
83. Engelhard K, Werner C, Kaspar S, Möllenberg O, Blobner M, Bachl M, Kochs E. Effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology*. 2002 ; 96:450-7.
84. Wang YQ, Tang YF, Yang MK, Huang XZ. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibition of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Cell Biochem*. 2018 19 10.1002/jcb.28058.
85. Cheng J, Zhu P, Qin H, Li X, Yu H, Yu H, Peng X. Dexmedetomidine attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in neonatal rats by inhibiting TLR4 signaling. *J Int Med Res*. 2018 Jul;46(7):2925-2932.
86. Arslan F, Keogh B, McGuirk P, et al. TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. *Mediators Inflamm* 2010: 704202.
87. Ebru Çanakçı, Sevilay Akalp Özmen, Mustafa Ferhat Çolak, Hüsnü Kürşad Histopathologic comparison of dexmedetomidine's and thiopental' s cerebral protective effects on focal cerebral ischemia in rats *Braz J Anesthesiol*. 2016;66:583-593.

88. J Kuhmonen, A Haapalinna, J Sivenius. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat *J Neural Transm* (Vienna). 2001;108:261-71.
89. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 918–923.
90. Seongtae Jeong, Seok Jai Kim, Cheolwon Jeong, Seongheon Lee, Hyejin Jeong, Jongun Lee, Kyung Yeon Yoo Neuroprotective effects of remifentanil against transient focal cerebral ischemia in rats *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Jan;24(1):51-7.
91. Mintz CD, Barrett KM, Smith SC, Benson DL, Harrison NL. Anesthetics interfere with axon guidance in developing mouse neocortical neurons in vitro via a gamma-aminobutyric acid type A receptor mechanism. *Anesthesiology.* 2013; 118:825–833.
92. Turrel F, de Lendeu PK, Abily-Donval L, Chollat C, Marret S, Dufrasne F, Compagnon P, Ramdani Y, Dureuil B, Laudénbach V, Gonzalez BJ, Jegou S. The antiapoptotic effect of remifentanil on the immature mouse brain: an ex vivo study. *Anesth Analg.* 2014; 118:1041–1051
93. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemic preconditioning. An experimental phenomenon or a clinically important entity of stroke prevention? *J Neurol* 2002; 249:1503-11.
94. Bo Pan, Shaoqiang Huang, Shen Sun, and Tingting Wang *Am J Transl Res* The neuroprotective effects of remifentanil on isoflurane-induced apoptosis in the neonatal rat brain.. 2017; 9: 4521–4533.
95. Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, Sun P, Hossain M, Ma D, Maze M. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology.* 2009; 110:1077–1085.
96. Loepke AW, McCann JC, Kurth CD, McAuliffe JJ. The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice. *Anesth Analg.* 2006; 102,75–80

97. Clément Chollat, Maryline Lecointre, Matthieu Leuillier, Isabelle Remy-Jouet, Jean-Claude Do Rego, Lénaïg Abily-Donval Beneficial Effects of Remifentanil Against Excitotoxic Brain Damage in Newborn Mice Front Neurol. 2019 24; 10.407.
98. Lin TN, He YY, Wu G, Khan M, Hsu CY. Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. Stroke 24:117-121, 1993
99. Zahra Nadia Sharifi, Hamid Zaferani Arani, Maedeh Olya, Hesam Adin Atashi, and Shabnam Movassaghi Effect of Different Doses and Times of FK506 on Different Areas of the Hippocampus in the Rat Model of Transient Global Cerebral Ischemia-Reperfusion Neurol Res Int. 2019 29; 2019: 8047672. 10.1155/2019/8047672.
100. Wang X, Zhao B, Li X. Dexmedetomidine attenuates isoflurane- induced cognitive impairment through antioxidant, anti- inflammatory and anti-apoptosis in aging rat. Int J Clin Exp Med. 2015; 8,17281-17288.

 **BEZMİÂLEM**
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

**T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ**

SAYI: 2020/ 139 28.09.2020
KONU: Sn. Dr. Öğr. Üye. Ferda YILMAZ İNAL

Sayın, Dr. Öğr. Üye. Ferda YILMAZ İNAL

“Ratlarda Serebral İskemi-Reperfüzyon Modelinde Deksmetomidin ile Remifentanil’in Nöroprotektif Etkilerinin Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması” başlıklı projenize ait başvurunuz 28.09.2020 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Sayısı	18

Doç. Dr. Fahri AKBAS
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. İsmail MENCAL
Üye

Prof. Dr. Nüket KÜTÜK
Üye

Doç. Dr. Remzi DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Hatemeh BAHADORI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER

Vet. Hek. Mehmet ÇELİK TEN

Sevilhan SÖNMEZ

Sevilhan SÖNMEZ

- Etik kurumunuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Dency Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.