

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
PROPOFOL VE DEKSMEDETOMİDİNİN ANTİOKSİDAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KEZİBAN GÜRSES AÇIKEL**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SİMAY SERİN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15/05/2012 tarih 2012TPF020 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2013

Prof.Dr.Simay SERİN danışmanlığında Dr. Keziban GÜRSES AÇIKEL tarafından yapılan "Spinal Kord Travması Oluşturulan Ratlarda Propofol ve Deksmetomidinin Antioksidan Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışma gün.../ay.../2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Simay SERİN

ÜYE

Prof. Dr. Hülya SUNGURTEKİN

ÜYE

Doç. Dr. E. Wafik GÜRSES

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. gün.../ay.../2013

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda hazırlamıő olduğum Tıpta Uzmanlık Tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aőamasında tüm yardım ve desteklerinden dolayı baőta tez danıőmanım çok kıymetli ve saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. Simay Serin olmak üzere çok kıymetli ve saygıdeğer bölüm hocalarım Sn. Prof. Dr. Hülya Sungurtekin, Sn. Prof. Dr. Erkan Tomatır, Sn. Prof. Dr. Hakan Erbay, Sn. Doç. Dr. Habib Atalay ve Sn. Doç. Dr.Ercan Lütfi Gürses 'e sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Son olarakta uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, bu süreçte hiçbir desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme ve eőime minnettarım ve sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XI
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Spinal Kord Hasarının Patofizyolojisi.....	3
Primer Spinal Kord Hasarı.....	3
Sekonder Spinal Kord Hasarı.....	4
Serbest Radikaller ve Lipit Peroksidasyonu.....	5
Antioksidan Enzimler.....	6
Propofol.....	7
Fiziksel Özellikleri.....	8
Farmakokinetik Özellikleri.....	8
Kardiyovaküler Etkileri.....	9
Solunum Sistemine Etkileri.....	9
Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	10
Diğer Etkiler.....	11
Propofolün Antioksidan Özelliği.....	11

Deksmedetomidin.....	14
Farmakokinetiği.....	14
Sedatif, Anesteziye Yardımcı, Analjezik Etkileri.....	16
Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	18
Deksmedetomidin ve Serebral Koruma.....	19
Kardiyovasküler Etkileri.....	19
Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

CAT	Katalaz
GABA	Gamaaminobütirik asit
GRx	Glutasyon redüktaz
GSHtf	Glurasyon transferaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside glutasyon
HOCl	Hipoklorit
H₂O₂	Hidrojen peroksit
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
İKB	İntra kranial basınç
LOO⁻	Peroksi radikali
MDA	Malondialdehit
MSS	Merkezi sinir sistemi
N₂O	Azot protoksit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
OH⁻	Hidroksil radikali
O₂⁻	Süperoksit radikali
SOD	Süperoksit dismutaz
SVD	Serebro vasküler direnç
SKA	Serebral kan akımı
TBARS	Tiyobütirik asit reaktif substrat
α	Alfa
μ	Mikro

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Propofolün yapısal formülü.....	7
Şekil 2 Deksmidotimidinin yapısal formülü.....	14
Şekil 3 Alfa reseptörde deksmedetomidinin etkisi.....	16
Şekil 4 Laminektomi sonrası ratlarda spinal kordun görüntüsü.....	22
Şekil 5 Ratlarda spinal kord travması oluşturulması.....	23
Şekil 6 Travma aleti.....	23
Şekil 7 Spinal kord dokusunun tartıldığı cihaz.....	28
Şekil 8 Tartılan spinal kord dokusunun santrifüje edilerek homojenat haline getirilmesi	28
Şekil 9 Homojenat haline getirilmiş spinal kord dokusu.....	29
Şekil 10 Spinal kord dokusunda tespit edilen MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	31
Şekil 11 Spinal kord dokusunda tespit edilen SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı.....	32

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Doku MDA düzeyi.....	30
Tablo 2 Doku SOD aktivitesi.....	31
Tablo 3 Doku GRx aktivitesi.....	33
Tablo 4 Doku CAT aktivitesi.....	34
Tablo 5 Doku GPx aktivitesi.....	34

ÖZET

Spinal kord travması oluşturulan ratlarda propofol ve deksmedetomidinin antioksidan etkilerinin karşılaştırılması

Spinal kord hasarı kalıcı sekel bırakması ve uzun süre hastayı yatağa bağımlı hale getirmesi sonucunda ciddi iş gücü kaybı ve yüksek tedavi maliyetlerine neden olmaktadır. Primer spinal kord hasarı önlenemezken, sekonder hasar bazı farmakolojik ajanlarla engellenebilmektedir. Bu nedenle spinal kord cerrahisinde seçilecek olan anestezi ajanının antioksidan özelliği önem kazanmaktadır bundan dolayı oksijene bağımlı lipid peroksidasyonun sekonder spinal kord hasarında önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada spinal kord travması oluşturulan ratlarda propofol ve deksmedetomidinin membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) ve antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GRx), katalaz (CAT) üzerine olan antioksidan etkinliklerini çalışmayı amaçladık. Çalışmada Allen'in tanımladığı travma modeli kullanıldı.

Ratlar her grupta 10'ar tane olarak rastgele 4 gruba ayrıldı. Hiç travma uygulanmayan sham grubu, sadece travma uygulanan kontrol grubu, travma sonrası 40 mg/kg propofol verilen grup ve travma sonrası 100 µg/kg deksmedetomidin verilen grup. Sonrasında ratların spinal kord dokusun da MDA, SOD, GPx, GRx, CAT düzeylerine bakıldı.

Travma grubundaki olguların MDA düzeyleri diğer gruplardaki MDA düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti. Propofol ve deksmedetomidin verilen gruplardaki MDA düzeyleri sham grubundaki MDA düzeylerinden bile anlamlı olarak daha düşüktü ve bu düşüş deksmedetomidin verilen grupta daha belirgindi. SOD düzeyleri de travma grubunda anlamlı olarak en yüksekti. Deksmetomidin verilen grupta daha belirgin olmak üzere propofol ve deksmedetomidin verilen gruplarda anlamlı olarak daha düşüktü. GRx düzeyi ise propofol grubunda; non travma grubu ve deksmedetomidin verilen gruptaki düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında GPx ve CAT düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu

Sonuç olarak; propofol ve deksmedetomidin spinal kord travması sonrasında oluşan oksidatif strese karşı antioksidan etkinlik göstererek yanıt vermektedirler.

Anahtar kelimeler; spinal kord travması, rat, propofol, deksmedetomidin, antioksidan.

ABSTRACT

Spinal cord injury in rats to compare the antioxidant effects of propofol and dexmedetomidin

Spinal cord trauma causes serious labor loss and expensive treatment costs as a result of permanent damage and bed bound of the patient. Primary spinal cord trauma can not be prevented whereas secondary damage can be prevented with some pharmacological agents. As a result of this, anesthesia agents chosen for spinal cord surgery become very important in having antioxidant properties because oxygen dependent lipid peroxidation has an important role on secondary spinal cord damage. In this study we aimed to determine antioxidant effects of malondialdehyde, which is the last product of membrane lipid peroxidation of propofol and dexmedetomidine and superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GRx), catalase (CAT) as antioxidant enzymes on spinal cord traumatized rats. We used Allen's descriptive trauma model.

Rats were divided into 4 random groups (n=10). Groups were as follows: no trauma sham group, only trauma control group, 40 mg/kg propofol after trauma group and 100 µgr/kg dexmedetomidine after trauma group. MDA, SOD, GPx, GRx, CAT levels were studied on rats' spinal tissue after the procedures.

MDA levels on trauma group were significantly higher than other groups. Propofol and dexmedetomidine groups had significantly lower MDA levels than in sham group, and this difference was more prominent for dexmedetomidine group. SOD levels were significantly higher in trauma group; in addition, propofol and especially dexmedetomidine groups had significantly lower SOD levels than other groups. GRx levels were significantly higher in propofol group than in non-trauma and dexmedetomidine groups. There is no difference between the groups of GPx and CAT.

In conclusion, propofol and dexmedetomidine show antioxidant activity for oxidative stress occurring after spinal cord trauma.

Key words: spinal cord trauma, rat, propofol, dexmedetomidine, antioxidant

GİRİŞ

Travmatik spinal kord hasarı; kalıcı nörolojik defisit ve sekonder komplikasyonlarla giden major bir klinik sorundur (1). Spinal kord hasarında kullanılacak anestezi ajanının seçimine çok dikkat edilmelidir. Tümör eksizyonu, enstrümanlar veya herhangi bir cerrahi teknik spinal kord da hasara neden olarak ameliyat sonrasında nörolojik defisit riskini arttırabilir (2).

İlk mekanik hasar (kontüzyon ve kompresyon) spinal kord da ani hücre ölümüne neden olur, buna primer hasar denir ve bu durum kaçınılmazdır. Primer hasardan sonra hipoksi, ödem ve inflamasyon gibi ileri patofizyolojik süreçler kan akımını değiştirir ve mikrovasküler permeabilededeki değişimler tetiklenerek lezyonlar büyür, sekonder hasar oluşur ve sekonder hasar belli ilaçlarla sınırlandırılabilir (1,2).

Nörotransmitterler ve inflamatuvar mediatörlerin aşırı salınımı, lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin artışına neden olur (1). Oksijene bağımlı lipid peroksidasyonunun sekonder spinal kord hasarında önemli bir etken olduğu bilinmektedir (2,3).

Katekolaminlerin de sekonder hasar patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Spinal kord yaralanmasından sonra norepinefrin salınımı; nöronal metabolizma artışı, nöronal hücre membranında hasar ve vazojenik ödem oluşumunda önemli bir role sahiptir (1).

Primer spinal kord hasarı önlenemezken, sekonder hasar bazı farmakolojik ajanlarla engellenebilmektedir. Bu nedenle spinal kord cerrahisinde seçilecek olan anestezi ajanının antioksidan özelliği önem kazanmaktadır (2).

Bu çalışmada amaç; sıçanlarda deneysel spinal kord hasarı sonrası serbest oksijen radikallerinin artışını göstermek; propofol ve deksmedetomidinin antioksidan enzimlerden katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz(GPx), glutatyon redüktaz (GRx), membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

SPİNAL KORD HASARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Akut spinal kord hasarı patofizyolojisi çok komplekstir ve henüz tam anlaşılammıştır, primer ve sekonder olmak üzere iki mekanizma ile oluşmaktadır (1,2).

Primer Spinal Kord Hasarı

Primer mekanik zedelenme travma anında olan hasardır. Yaralanma sırasında dış etkenlerle akson ve nöronların parçalanmasıdır (4). Spinal kord da primer mekanik hasar ani hücre ölümüne neden olur ve kaçınılmazdır (1,2,4). Primer hasar 4 farklı mekanizma ile oluşur.

- 1)Kalıcı kompresyon etkisi
- 2)Geçici kompresyon etkisi
- 3)Gerilme
- 4)Laserasyon/ transseksiyon

Primer spinal kord hasarında ilk ve en sık karşılaşılan mekanizma kalıcı kompresyon etkisidir (2,5). Bu mekanizma parçalı kırık, akut disk rüptürü ve kanal içine kaçmış patlama kırıklarında görülmektedir. İkinci mekanizma ise geçici kompresyon etkisiyle oluşur ve genelde dejeneratif servikal omurga hastalığı olan kişilerde hiperekstansiyon hasarında görülmektedir. Distraksiyon spinal kolonun aksiyel planda kuvvetle gerilmesidir. Primer hasar; distraksiyon, fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyondan kaynaklanan kuvvetlerin spinal kord veya vasküler gerilme yaratması ile ortaya çıkmaktadır. Bu tip hasar, radyolojik bulgu olmayan spinal kord hasarında, özellikle de kırıkdaysı vertebral korpus, az gelişmiş kas yapısı ve ligaman esnekliği ile buna yatkın olan çocuklarda sık görülür. Laserasyon ve

transseksiyon; silah yaralanmaları, kesici kemik fragman dislokasyonları veya ciddi distraksiyonda görülebilir. Laserasyon minör hasardan tam transseksiyona varan değişik derecelerce olabilir (5).

Primer hasarda, ilk mekanik hasar santral gri cevherde başlarken, beyaz cevher nispeten korunmaktadır. Gri cevherin hasar görmeye yatkınlığı daha yumuşak olan yapısına ve daha fazla damarlanmasına bağlanmıştır (6). Spinal kanal içindeki kanama arkada başlar ve ilk mekanik hasardan sonra spinal kanal içindeki kan akımı azalır. Kan akımında ki azalma hipoksi ve iskemiye bağlı lokal enfarktların gelişimine neden olur. Bu özellikler, daha yüksek metabolik ihtiyaçları nedeni ile özellikle gri cevherde hasara neden olur. Hasar yerinden geçen nöronlar fiziksel olarak kopmuş ve miyelin kalınlığı azalmıştır (5). Demiyelinizasyon nedeniyle oligodendrositlerin apoptozu, hasarlı aksonlarda iletimin bozulmasına yol açar (7). Gri cevherin travma sonrası ilk saatte geri dönüşümsüz olarak hasar gördüğü düşünülmekte iken beyaz cevherde bu olay 72 saatte gelişmektedir (5).

Sekonder Spinal Kord Hasarı

Primer hasar tipik olarak ilk mekanik hasarı ifade eder, oysaki sekonder hasar gri cevherden başlayan ve beyaz cevhere doğru ilerleyen progresif hücre hasarıdır (8). Çeşitli biyokimyasal olayların ciddi sekonder oluşumları tetiklediği ve böylece demiyelinizasyon ve nekrotik apoptatik yollar sayesinde ileri hücre ölümüne neden olduğu düşünülür (1). Sekonder spinal kord hasarında etkin olan mekanizmalar; nörojenik şok, kanama ve iskemi-reperfüzyon gibi vasküler etkiler, serbest radikal oluşumu, eksitotoksisite, kalsiyuma bağlı sekonder hasar ve sıvı-elektrolit bozuklukları, immünolojik hasar, apoptozis, mitokondrium fonksiyon bozuklukları gibi başlıklar altında özetlenebilir (4,5). Sekonder yaralanmanın konsepti ilk olarak 1911 de Allen tarafından ortaya atılmıştır (9,10). Allen, spinal kord hasarlandıktan sonra oluşan hemorajik nekrotik dokuda biriken bir biyokimyasal faktör ile olaylar zincirinin başladığını ve sonuçta medulla spinalis de nekroz gelişebildiğini bildirmiştir. Bu posttravmatik otodestruksiyonun ilk deneysel kanıtıdır (9). Primer hasar için kesin cerrahi veya medikal tedavi yoktur, fakat sekonder hasarda biyokimyasal olayların akışının önlenmesi mümkündür. Asıl amaç sekonder fizyopatolojik mekanizmaların etkilerinin azaltılmasıdır ve bugünlerde

dikkatler bu yöne çevrilmiştir (1). Terapötik ajanlar sekonder hasarın bir veya birkaç mekanizmasını hedef almakta ve nöroproteksiyon ve restorasyonu sağlamaktadırlar. Kortikal nöronların %5-10'u lezyonlu segmentten kaudal spinal korda doğru fizyolojik bağlantıyı sağladığı için, fonksiyon gören nöral dokunun korunması ve restorasyonu önemlidir (11).

Spesifik sekonder hasar mekanizmalarına yönelik farmakoterapi yaygın olarak çalışılmıştır. Geliştirilmeye çalışılan farmakolojik tedavi protokolleri ilerleyici nöral hasarın azaltılmasını hedeflemekte ve oluşabilecek nöronal hasarı en aza indirmeyi amaçlamaktadır (11).

SERBEST RADİKALLER VE LİPİT PEROKSİDASYONU

Bir atom ya da molekülünün yapısındaki elektronlar çekirdeğin etrafında yer alan ve yörünge denilen yapılarda bulunurlar. Her bir yörünge iki adet elektron içerir ve bu iki elektron eşleşme eğilimindedir. Serbest radikal, bir yada daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren yapılar olarak tanımlanır (12). Çiftleşmemiş elektronlar atom veya molekülün kimyasal reaktivitesini değiştirir ve onu daha reaktif hale getirirler (13,14,15). Serbest radikaller, vücuttaki birçok sağlıklı hücreye saldırarak bunların yapı ve fonksiyonunun değişmesine neden olurlar (16). Serbest radikallerin hücredeki ana üretim yeri mitokondri ve mikrozomal elektron taşıma sistemidir (12,17).

Son yıllarda serbest radikallerin nöral doku iskemisini takiben meydana gelen patolojik değişikliklerden sorumlu olabileceği gösterilmiştir (18). Membran kolesterolü ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle reaksiyona girerek, peroksidasyona uğrarlar. Bu reaksiyonun sonucunda, lipit peroksidler, lipit alkoller ve aldehit yapısında yan ürünler oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu, MDA meydana gelir (15).

Eşleşmemiş elektron biyolojik önemi olan birçok atomda bulunabilir. Sülfür, karbon, hidrojen veya nitrojen merkezli radikaller olabilir. Diatomik oksijen eşleşmemiş iki tane elektronu bulunduğu için kendisi zaten bir radikaldir. Biyolojik

sistemlerde önemli radikallerin çoğu oksijene dayanır. Hücreler hasta yada yaşlı olduğu zaman fazla miktarda serbest radikal üretilir (19).

Süperoksit radikali (O_2^-) oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur (20). Hidrojen peroksit (H_2O_2) genellikle iki süperoksit radikalının birbiriyle reaksiyona girmesi sonucu oluşur (19). H_2O_2 zayıf bir reaktandır gerçek bir serbest radikal değildir ama demir (Fe^{+2}) ve bakır (Cu^{+2}) iyonları varlığında bilinen en reaktif oksijen radikali olan hidroksil radikaline (OH^-) dönüşebilmektedir (19,21).

Oksijen radikalleri, poliansatüre yağ asitlerine etkiyerek lipit peroksidasyonuna yol açarlar. Membran kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilirler. Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin, poliansatüre yağ asitlerinin metilenmiş karbonlarından hidrojen atomu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar. Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması, karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bıraktığında, karbon merkezli bir radikal oluşumuna yol açar. Oluşan bu radikal moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksi radikalini (LOO^-) oluşturur. Oluşan peroksi radikalleri, membrandaki komşu yan zincirlerden hidrojen atomlarını çıkararak peroksidatif reaksiyonu yayarlar (19,20,22). MDA de serbest radikaller tarafından indüklenen lipit peroksidasyonu sonucunda üretilir (22). Lipid peroksidasyonu zarın ve hücrenin işlevini bozar ve bu durum hücre ölümüne kadar gider (24).

Bu reaktif ürünlerin oluşturduğu etki antioksidan defans sistemleriyle kontrol edilmeye çalışılır. Bunlar vitamin E, vitamin C, karotenoidler, glutatyon metabolitleri, ürik asit ve SOD, CAT, GPx, GRx gibi hücreyi koruyucu antioksidan enzimlerdir (25,26).

Antioksidan Enzimler

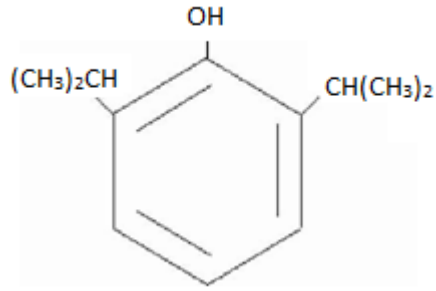
SOD: Cu-çinko (Zn) içeren, mangan (Mn) içeren ve Fe içeren alt tipleri vardır. Cu-Zn SOD enzimi O_2^- detoksifikasyonunda anahtar bir enzimdir. O_2^- 'ni H_2O_2 'e dönüştürür ($2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$) (24, 27, 28). Mn-SOD enzimi başlıca mitokondri matriksinde yerleşmiştir. Ayrıca mitokondri dışında da bulunur. Fe-SOD dismutasyon reaksiyonunu yürütür, ama diğer SOD'lara göre daha yavaş oluşur (27).

CAT: H_2O_2 biyolojik sistemler için zararlıdır ve OH^- oluşumunu artırmaktadır. Bu nedenle H_2O_2 'in uzaklaştırılması gerekmektedir, bunu yıkan enzim CAT'dır ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$) (24,27,28). CAT, glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Doku CAT aktiviteleri çok farklılık göstermektedir. En yüksek aktivite karaciğer ve böbrekte saptanmıştır (27,29).

GPx ve GRx: Selenyum bağımlı GPx, H_2O_2 organik hidroperoksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalize eden birçok peroksidazdan biridir. Sitozol veya mitokondride bulunabilir. Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 , öncelikle GPx tarafından temizlenir. Reaksiyonda hidrojen donörü olarak glutasyon (GSH) kullanılır. Bu reaksiyon GSH'ın okside glutatyona (GSSG) dönüşmesine yol açar. Yeterli GSH düzeyleri GRx tarafından sağlanır (19).

PROPOFOL

Propofol kimyasal olarak bir 2,6 diizopropil fenol'dür (30,31).



Şekil 1. Propofolün yapısal formülü

Propofol bugün oldukça sık kullanılan intravenöz anesteziiktir. 1970'li yılların başlarında fenolün hipnotik türevi olarak üretilmiş ve ilk klinik uygulama 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından yapılmıştır. Ancak Cremophor EL içindeki solüsyonunun anafloktoid reaksiyonlara yol açmasından dolayı terkedilmiştir ve sonra ilaç emülsiyon olarak tekrar formüle edilmiştir (31). Günümüzde propofol

anestezi indüksiyonu ve idamesinde, ameliyathane içi ve dışı sedasyonda kullanılmaktadır (31).

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Propofol, kimyasal olarak alkil fenol yapısında, suda çözünürlüğü zayıf sedatif ve hipnotik bir ajandır. Sunulan % 1'lik propofol formülasyonu, %10 soya yağı, %2,25 gliserol ve %1,2 yumurta fosfatidil içerir (32). pH'sı 7,0 olan bu solüsyon hafif visköz ve süt beyazı rengindedir. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Şimdiki formülasyonlarında % 0,005 disodyum edetat veya % 0,025 sodyum metabisülfid vardır. Bu mikroorganizmaların büyüme hızlarını azaltmaya yardımcı olur (31).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Propofolün kan seviyesi, 2,5 mg/kg dozdaki bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyon sonucu hızla düşer. Propofolün başlangıç dağılım yarı ömrü 2-3 dakikadır. Yarılanma ömrü 3,6 saat, klirensi 870-2140 ml/dk ve dağılım volümü 180-1730 litredir. Belirlenen bu klirens, karaciğer kan akımından yüksektir. Bu nedenle ekstrahepatik metabolizmanın varlığı ileri sürülmektedir. Yüksek klirensi ve kan konsantrasyonunun hızla düşüşü, propofölü tek başına, azot protoksit (N₂O) veya opioidler ile birlikte kullanıldığında ideal bir anestezi ajan haline getirmektedir (31).

Propofolün farmakokinetiği; yaş, genetik yapı, ağırlık, yandaş hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Kadınlar daha büyük dağılım volümü ve klirens hızına sahiptir, fakat eliminasyon yarı ömrü, kadın ve erkeklerde benzerdir. Yaşlılarda klirens ve santral kompartman volümü azalmıştır. Çocuklarda ise santral kompartman volümü yüksek, klirens hızlıdır. Karaciğer hastalıklarında aktif kısım ve santral kompartman volümü artmaktadır (31).

Propofolün yüksek yağ çözünürlüğü etki başlangıcının tiyopental kadar hızlı olması ile sonuçlanır (bir kol-beyin dolaşım zamanı). Tek bir bolus dozundan sonra

uyanma çok hızlıdır (2-8 dakika). Çoğu araştırmacı propofolden derlenme hızının çok hızlı olduğunu; tiyopental, metoheksital ve etomidattan daha az etkili oluşturduğunu söyler. Yaşlı hastalarda dağılım volümü düşük olduğu için daha düşük indüksiyon dozu tavsiye edilir (32).

Propofol karaciğerde konjugasyon ile metabolize olur ve suda çözünen bileşikler olan glukronid ve sülfata dönüşür sonrasında böbreklerden atılır. Metabolitleri propofol glukronid, 1-4 guinol glukronidler ve 4-guinol sülfattır. Böbrekten, %1'den azı değişmemiş metabolitler halinde atılır. Yalnızca %2'si feçesle atılır. Ekstrahepatik metabolizma karaciğer transplantasyonu geçirecek hastaların anhepatik fazında doğrulanmaktadır. Akciğerler bu anhepatik metabolizmanın yeri olarak görünmektedir (31).

KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine en belirgin etkisi sistolik kan basıncını düşürmesidir. 2 mg/kg lık indüksiyon dozuyla sistolik kan basıncında %30 azalma oluşturur. Bu etkiyi esas olarak sempatik sinir sistemini inhibe ederek miyokardiyal depresyon ve direkt vazodilatasyon ile yapmaktadır (33,34). Sistemik vasküler rezistansın azalması sonucu arteriyel ve venöz dilatasyon olmaktadır. Deprese olmuş miyokardiyal aktivite ve bozulmuş barorefleks mekanizma esas rolü üstlenir (34). Hipotansiyonu şiddetlendiren durumlar yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve ileri yaştır. Nadiren preloaddaki ani düşme vagal yolla refleks bradikardiye neden olabilir. Kalp hızı ve kalp debisindeki değişiklikler geçicidir, ancak yaşlılarda, negatif kronotropik medikasyon alanlarda okülokardiyak refleksiyle ilgili cerrahi geçirecek olan hastalarda asistoliye kadar giden bir cevaba neden olabilir (32).

SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ

Propofol doz bağımlı olarak solunumu deprese eder. İndüksiyon dozunda uygulandıktan sonra apne insidansı %25-30 dur (35). Propofol infüzyonunun subanestezik dozlarda bilinçli sedasyon için kullanılması halinde bile; solunumun hipoksi ile sürdürülme mekanizması inhibe olarak, hiperkarbiye olan normal yanıt

baskılanır (32). Bu durum kendini apne, tidal volümde düşme ve takipne ile belli eder (35). Propofol histamin salınımına yol açmasına rağmen wheezing insidansı barbitüratlar ve etomidata göre daha düşük olduğundan astımlılarda kontrendike değildir (32). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda ise propofolün bronkodilatör etkisi vardır (35).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etkisini gamaaminobütirik asitin (GABA), GABA tip A reseptörünün beta subünitesine bağlanmasıyla indüklenen klorid akımını potansiyelize etmesiyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Propofol hipokampusta bulunan GABA tip A reseptörleri üzerine olan bu etkisiyle, hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını inhibe etmektedir. Bu olay propofolün sedatif etkisinde rol oynamaktadır. Propofol spinal kord üzerine de direkt depresan etkilidir (35).

Anestezi ve yoğun bakımda yaygın olarak kullanılan bir ajan olan propofol'ün serebral iske mi modellerinde nöroprotektif etkisi araştırılmıştır (36,37). Bu konuda yapılan gerek in vivo gerekse in vitro çalışmalarda çok farklı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte geçici fokal iskemilerde postiskemik hasarı azalttığı gösterilmiştir (38,39,40). Propofolün bu nöroprotektif etkisini açıklamak için de birçok mekanizmaları sürülmüştür. Bunlar arasında: serebral metabolik hızı ve oksijen tüketimini azaltması (35,41,42), hem lipofilik hem hidrofilik radikaller üzerinde antioksidan aktivite göstermesi (36,43), GABA tip A reseptörlerinin aktivasyonu, glutamat reseptörlerinin inhibisyonu (44), sodyum (Na⁺) kanallarına bağlı glutamat salınımını azaltarak ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunu düşürmesi ve glutamat uptake'ini artırması sayılabilir (36,45).

Propofol serebral kan akımını azaltır böylece kafa içi basıncı artmış veya normal olan hastalarda kafa içi basıncını düşürür (31,32). Propofol serebral oksijen tüketimini düşürür ki bu, beyin iskemik hasarını önlemek için yararlıdır (41). Propofolün antikonvülzan özellikleri baskındır, status epileptikus tedavisinde başarıyla kullanılır ve epileptik hastalar için güvenilirdir (32).

Propofolle indüksiyona, subkortikal glisin antagonizmasından kaynaklandığı tahmin edilen, kas seyirmesi, spontan hareketler, opustotonus veya hıçkırık gibi eksituar reaksiyonlar eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetlerle karışabilir. Propofol anestezi indüksiyonu ve idamesi süresince göz içi basıncını anlamlı derecede düşürmektedir (31,32).

DİĞER ETKİLER

Propofolün yeni formülasyonları nondepolarizan ve depolarizan kas gevşeticilerle oluşturulan nöromusküler blokajı potansiyalize etmez (31,32).

Propofol malign hipertermiyi tetiklememektedir. Bu nedenle malign hipertermi riski olan hastalarda, tercih edilecek ajandır (35).

Emülsiyonu ya da propofolün kendisi ilaç allerjisine neden olabilir. Özellikle çoklu ilaç allerjisi olan hastalarda propofol kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (32).

Propofol anlamlı derecede antiemetik etkiye sahiptir. Bu özellik area postremadaki serotonin miktarını azaltması ve böylece GABA reseptörleri üzerinde yapmış olduğu etkiyle açıklanmaktadır. Tek başına bile postoperatif dönemde ortaya çıkan bulantı kusma sıklığını azaltır (35).

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

PROPOFOLÜN ANTIOKSİDAN ÖZELLİĞİ

Propofolün antioksidan etkisi; bilinen antioksidanlar olan butilhidroksitoluen ve a-tokoferol (Vit E) ile kimyasal yapı benzerliğinden kaynaklanmaktadır (36,46). Propofol sadece lipid peroksidasyonunu önlemekle kalmaz, aynı zamanda bir

antioksidan olan glutatyonun aktivitesini de artırır. Propofolün glutatyon ile ilgili enzimler üzerine olan etkileri, bu ilacın antioksidan etkinliğini artırır. Propofol; GRx ve glutatyon transferaz (GSHtf) aktivitesini arttırarak okside glutatyondan redükte glutatyona dönüşümü indükler. GRx ve GSHtf aktivasyonunu proteinlerdeki sülfidril grupları aracılığı ile yapmaktadır (47).

De la Cruz ve ark. (47); propofolün, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan tiyobütirik asit (24) reaktif ürünlerinin üretimini %25,7 oranında azaltırken glutatyon içeriğini %24,6 artırdığını ve glutatyonun okside formu normalde %29,5 iken, propofol ile anestetize edilmiş olgularda daha düşük bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca propofol ile GPx aktivitesinde %28,3 azalma olurken GSHtf aktivitesinde %44,5 oranında artma olmuştur. GRx'de belirgin bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak propofolün insanlarda antioksidan özelliğinin olduğunu bildirmişlerdir.

Propofolün antioksidan etkisinin varlığı, trombosit membranında lipid peroksidaz üretimini azaltması ve glutatyonun antioksidan sisteminde değişiklik yapmasıyla kanıtlanmıştır. Propofolün hayvan dokularındaki lipid peroksid üretimini azaltıcı etkisinin derecesi; özellikle karaciğer ve serebral mikrozomlar olmak üzere, araşidonik asit ve linoleik asitten zengin kimyasal ortam, Vit E eksikliği olan rat karaciğer dokusu, iskemi-reperfüzyon uygulanmış rat beyin dokusu gibi deney ortamlarındaki farklılıklara bağlı olduğu bildirilmiştir (47).

Propofol ve diğer lipofilik antioksidanlar, intrasellüler pH'nın regülasyonu ile beyin korunmasına katkıda bulunmaktadır (48).

Propofolün; hipoklorit (HOCl), O_2^- , H_2O_2 ve OH^- radikallerini direkt süpürücü etkisi olduğunu gösteren, insan plazması, rat karaciğer mitokondrisi/mikrozomları ve beyin sinaptozomları üzerinde yapılmış çalışmada (49); propofolün MDA üretimi üzerine etkisi araştırılmış ve antiperoksidatif etkisinin, butilhidroksitoluenle benzer olduğu gösterilmiştir. Propofol, aynı zamanda H_2O_2 , OH^- , ferril ve oxo-ferril radikalleri ile başlatılan lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Propofol, invitro ortamda zincir kırıcı olarak etki eder ve lipid peroksid radikallerini süpürür (49).

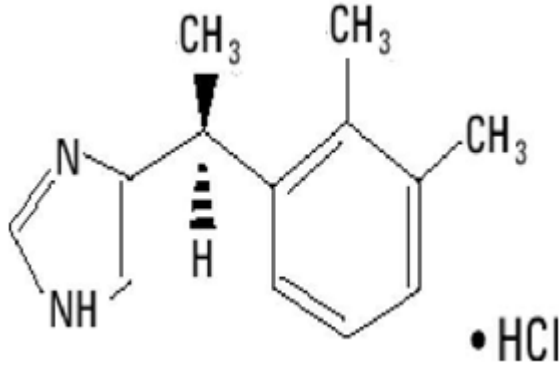
Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda propofol; nötrofil polarizasyonunu, fagositozu ve insan polimorfonükleer lökositlerinde bakteri öldürme işlemini baskılar. Polimorfonükleer lökositlerin bakteri öldürme işlemi, respiratuar burst (oksidatif öldürme) şeklinde olduğu için antioksidan maddeler bu işlemi baskılayabilir. Propofolün oksidatif öldürme üzerindeki etkisinin bir kısmı, içerdiği lipid komponente bağlı olabilir. Anestezik konsantrasyonlarda propofol, nötrofil polarizasyonunda %50 inhibisyon yaparken, daha yüksek konsantrasyonlarda tam inhibisyon yapar (49).

İzole organeller kullanılarak yapılan çalışmalarda propofolün, rat karaciğer, mitokondri, mikrozom ve beyin sinaptozomlarında oksidatif strese bağlı indüklenebilen lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (36).

İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada isofluran verilen grupta kas ve plazma MDA konsantrasyonlarında anlamlı bir artış varken, propofol grubunda sadece plazma MDA konsantrasyonlarında hafif bir artış gözlenmiştir (50).

Propofolün, anestezik konsantrasyonlardaki uzamış uygulamaları, yüksek affiniteli glutamat uptake'ini önlemiş, D-aspartat salınımını ile laktat dehidrogenaz salınımını stimüle etmiştir. Propofol oksidatif stresten sonra orta derecede strese maruz kalmış astrositlerde anyon kanalları aktivasyonunu inhibe ederek ve bir çok ciddi hasar görmüş hücrede, membran lizisini önleyerek eksitatuar amino asitlerin salınımını azaltır. Serebral korumada propofolün oksidatif metabolizmayı baskılayarak katkıda bulunduğu bildirilmektedir (51).

DEKSMEDETOMİDİN



Şekil 2: Deksmedetomidin'in yapısal formülü

Deksmedetomidin, bir alfa₂ (α_2) agonist olan medetomidin'in stereoizomeridir (52). Yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir α_2 adrenoreseptör agonistidir (53,54).

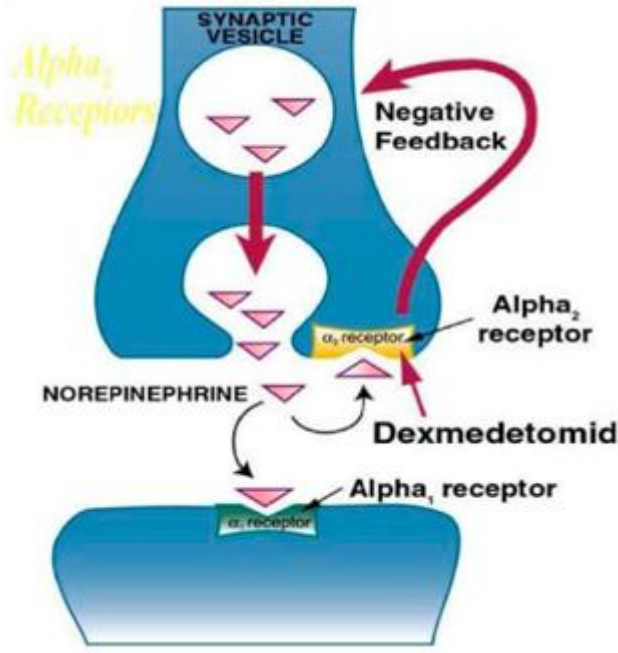
FARMAKOKİNETİĞİ

Mevcut lisanslı dozu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ olmasına rağmen yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla kullanılan deksmedetomidinin klinik çalışmalarda maksimum dozu 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ tir (55). Deksmedetomidinin farmakokinetiği ile ilgili yapılan bir çalışmada 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yükleme dozu sonrası 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ dozunda idame uygulanmış ve belli aralıklarla kan örnekleri alınmıştır. Ortalama distribüsyon yarı ömrü 8,6 dk, ortalama yarılanma ömrü 3,1 sa, klirensi 48,3 lt/sa olarak ölçülmüştür. Deksmedetomidin hızlı distrübisyona uğrar. Karaciğerde büyük oranda metabolize olur. İdrar ve feçesle atılır. Konjugasyonu takiben N-metilasyon veya hidroksilasyona uğrar ve özellikle albumin ve α_1 glikoprotein olmak üzere %94 oranında proteinlere bağlanır (55). Eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat olup, 10 dk'lık infüzyondan sonra yarılanma ömrü 4 dk iken, 8 saatlik infüzyon sonrası 250 dk'ya kadar ulaşabilmektedir.

Deksmedetomidin respiratuar sisteme önemli bir depresif etki yapmadan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik, sempatotik etki göstermenin yanısıra intraoperatif anestezi gereksinimini azaltan bir ajandır (54,56).

α_2 reseptörler; periferel ve santral sinir sistemi, trombositler, çeşitli organlar, karaciğer, pankreas, böbrek ve gözde bulunurlar. α_2 adreno reseptörler presinaptik ve postsinaptik yerleşimlidirler. Presinaptik α_2 reseptör aktivasyonu ile salivasyon, sekresyon ve gastrointestinal motilite azalır, renin salınımı inhibe olur. Böbrekte glomerüler filtrasyon, sodyum ve su sekresyonu artar. İntraoküler basınç azalır, pankreastan insülin salınımı azalır. Genellikle presinaptik α_2 reseptör aktivasyonu ile norepinefrin salınımı inhibe olur. Ağrı yayılımını inhibe olur. Santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 reseptör aktivasyonu ile sempatik aktivite inhibe olur, kan basıncı ve kalp hızı azalır. Bu etkilerin sonucunda sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşur. α_2 adrenerjik reseptörler etkilerini guanin-nükleotid bağlayıcı proteinler üzerinden (G proteinleri) gösterirler. Deksmetomidin α_2 reseptör agonistidir. Reseptör aktivasyonu ile G1 protein aracılı potasyum kanalları açılır ve membran hiperpolarize olur. Beyin ve spinal korddaki nöronların uyarılabilirliği inhibe olur bu durum hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjezi ile sonuçlanır (52).

Özellikle locus cerelousta yüksek sensitif α_2 reseptörler mevcuttur. Deksmetomidin kaynaklı sedatif ve antinosiseptif etkinlik locus cereloustaki α_2 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonuna bağlıdır. Ayrıca deksmedetomidin spinal korddaki α_2 reseptörlere direk etki göstererek nosiseptif nöronların uyarılmasını inhibe eder (52). Deksmetomidinin geçici global iskemiye maruz kalan gerbillerde iskemik hasarı önlediğini düşünülmektedir (57).



Şekil 3: Alfa reseptörde deksmedetomidin etkisi (52)

Kan damarındaki periferik α_2 reseptörleri, vasküler düz kas kontraksiyonunu düzenler. Böylece deksmedetomidin gibi nonselektif α_2 agonistlerinin hızlı iv injeksiyonu bradikardiyle ilişkili olarak sistemik vasküler direnç (SVD) artışı sonucu kan basıncında başlangıçta geçici bir artış oluşturur (52). Sempatik aktivite, deksmedetomidin kan beyin bariyerini geçince inhibe olur. Sıvı dengesi ve hemostazın da içinde bulunduğu sistemlere çeşitli α_2 reseptör agonistlerin etkisi sonucunda diürez gelişir. Bunlar arasında renin ve antidiüretik hormon inhibisyonu ile atrial natriüretik hormon salınım stimülasyonu veya adrenal steroidegenez blokajı sayılabilir (57).

SEDATİF, ANESTEZİYE YARDIMCI VE ANALJZİK ETKİLERİ

Deksmedetomidin, premedikasyonda kullanılabilen anksiyolitik, sedatif, analjezik ve sempatolitik bir ajandır. İntramuskuler veya intravenöz olarak preoperatif dönemde verilen deksmedetomidinin tiyopentalin indüksiyon dozunu %30 azalttığı gösterilmiştir. Premedikasyon amaçlı 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intramuskuler dexmedetomidinin katarakt cerrahisinde sedasyon sağlamıştır aynı zamanda intraoküler basıncıda azaltmıştır (58).

Deksmedetomidin doz bağımlı sedasyon yapar ve pik etkisini infüzyona başladıktan 45-60 dk sonra gösterir. Deksmetomidin diğer opioid ve sedatiflerle güçlü sinerjistik etki gösterir. Yapılan çalışmalarda %50-70 oranında propofol, midazolam ve opioid ihtiyacında azalma gözlenmiştir (55).

Premedikasyon amaçlı deksmedetomidin kullanımı oksijen tüketimini intraoperatif dönemde %7 postoperatif dönemde de %17 azaltmıştır (58). Kalp hızında maksimum %8 azalmıştır (52).

Deksmedetomidin, sempatoadrenal stres yanıtı baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar. Entübasyon sırasındaki, cerrahi sırasında ve anesteziden çıkma sırasındaki stres yanıtı baskılar. Abdominal histerektomi yapılan hastalarda deksmedetomidin kullanımı isofluran tüketimini %25 azaltmıştır. Yaşlı hastalarda ise sevofluran tüketimi %17 azalmıştır (58).

α_2 reseptör stimülasyonunun spinal kord seviyesinde analjezi oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen deksmedetomidinin analjezik etkilerinin primer olarak opioid destekleyici etkiye bağlı olup olmadığı henüz araştırılmaktadır (59). Perioperatif deksmedetomidin uygulaması opioid veya nonopioid analjeziklere olan ihtiyacı hem intra hemde postoperatif dönemde azaltmıştır Laparoskopik tubal ligasyon uygulanan 96 kadın hastayı içeren çift kör bir çalışmada deksmedetomidin uygulanan hastaların %33'ünde, diklofenak uygulanan hastaların ise %83 de morfin gereksinimi olmuştur (60). Lidokain ile yapılan lokal anestezi sırasında intravenöz lokal anestetik içerisine deksmedetomidin katılmasının analjezik ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir (61). Perioperatif dexmedetomidin kullanılan çocuklarda tonsillektomi operasyonunda sevofluran anestezisi sonrasında ajitasyon ve ağrı skorları plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (62).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

α_2 adreno reseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur (63).

Kortikal kan damarlarında presinaptik α_2 adreno reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik α_2 adreno reseptörler vasküler düz kas tonüsünü artırabilir. Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α_2 agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas kontraksiyonunu tetikler, hem de indirekt yoldan santral sempatik aktivitede değişiklikler yapar ve serebral metabolik hızı azaltarak serebral kan akımını (SKA) etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın kontrolü serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir (63).

Pentobarbital ve isofluran anestezisi verilen köpeklerde lokal uygulanan deksmedetomidinin doza bağımlı olarak pial arterlerde vazokonstriksiyon oluşturduğu gösterilmiştir (64). Sevofluran ve isofluran anestezisi altındaki köpeklerde, farklı dozlarda deksmedetomidinin isofluran ve sevoflurana bağlı serebral damarlardaki dilatasyonu azalttığı ve bu etkinin doz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (65). Halotan anestezisi verilen tavşanlarda PaCO₂ 34 ve 39 mmHg iken, farklı dozlarda deksmedetomidin (20,80 ve 320 g/kg iv) uygulanmıştır. 20 µg/kg uygulanan grupta, intrakranial basınç (İKB) %31 oranında azalmıştır. 320 µg/kg grubunda ise İKB değişmeden kalmıştır. Daha sonra intrakraniyal hipertansiyon oluşturulan tavşanlarda deksmedetomidin uygulaması sonrasında saptanmış sinüs kan akımının %14 oranında azaldığı saptanmıştır (66). Yaşları 24-48 arasında değişen gönüllülerde 1 µg/kg iv bolus uygulamayı takiben 0.2 µg/kg/sa (düşük doz) ve 0.6 µg/kg/sa (yüksek doz) deksmedetomidin infüzyonu ile SKA'da azalma saptanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra serum konsantrasyonunun azalmasına karşın SKA 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın direkt olarak serebral düz kaslardaki α_2 reseptörler yoluyla oluşan vazokonstriksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına sekonder kompanseuar SKA değişikliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (67). İnsanlarda

intrakraniyal cerrahide deksmedetomidin kullanımı ile ilgili az sayıda bilgi mevcuttur (68,69). Transsfenoidal pituiter tümör cerrahisinde deksmedetomidinin BOS basıncını etkilemediği bildirilmiştir (69).

Çocuklarda da uyanık kraniyotomilerde 0,1-0,3 µg/kg/sa dozlarda deksmedetomidin uygulanması intraoperatif fonksiyonel testlerin uygulanabilirliğine izin vermiştir (68). Deksmetomidin epilepsi hastalarında santral nöradrenerjik inhibisyonla nöbet sıklığını azaltır. Böylelikle epilepsi cerrahisi ve uyanık kraniotomilerde başarılı bir şekilde kullanılabilir (70).

Deksmetomidin ve serebral koruma

Fokal ve geçici serebral iskemide deksmedetomidin kullanımı nöronal sağkalımı arttırmaktadır. Deksmetomidin serebral katekolamin salınımını inhibe ederek nöroprotektif etkinlik gösterir (70). Ayrıca α_2 adrenoreseptör agonistleri eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat salınımını da inhibe ederek nöroprotektif etki gösterirler. Çünkü yüksek seviye glutamat nöronal depolarizasyonu ve kalsiyumun hücre içine girişini hızlandırarak hücre hasar meydana getirir (70). Yüksek doz deksmedetomidin verilen sıçanlarda (15 µg/kg/sa) geçici oklüzyon sonrası infarkt volümünde kortekste % 31, striatumda ise %20 oranında azalma bildirilmiştir (71). Ayrıca, deksmedetomidinin neonatal periyoda nöroprotektif etkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği bildirilmiştir (72). Nöroprotektif etkiye yol açan α_2 adrenoreseptör subtipinin α_2A olduğu belirtilmiştir (63).

KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Deksmetomidin kalp üzerine direk etkili değildir. Deksmetomidinin koroner dolaşım, sistemik vasküler rezistans üzerine etkileri doza bağlıdır. Genç sağlıklı kişilerde deksmedetomidinin 1 µg/kg lık bolus enjeksiyonundan sonra vasküler düz kaslardaki α_2 reseptörlere direk etki ile kan basıncında geçici bir artış ve refleks bradikardi görülür. Bu ilk etki 5-10 dk sürer ve bunu kan basıncındaki %10-20 lik azalma takip eder. Hipertansiyonun nedeni, vazokonstriksiyonu sağlayan α_2

reseptörlerinin geçici aktivasyonunun, santral α_2 reseptörlerinin kompetitif vazodilatasyon etkisini maskeleyesidir. Hipotansiyon en sık görülen yan etkidir ve santral α_2 A reseptörlerinin vazodilatör etkisi baskın olduğunda ortaya çıkmaktadır (56). Sonuç olarak santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncı değişmeksizin kalp hızı ve kan basıncı azalır (58). Deksmetomidinin yaptığı sempatotik etki ile plazma noradrenalin seviyesi düşer (55). Hipotansiyon ve bradikardiye neden olabileceğinden hipovolemik, vazokonstrikte veya ciddi kalp bloklulu olgularda etkilerine dikkat edilmelidir (56).

SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİLERİ

Deksmetomidinin solunum üzerine etkisi bifaziktir. Düşük doz uygulamalarında dakika ventilasyonunu azaltmakta, yüksek doz uygulamalarında ise arttırmaktadır. Deksmetomidinin 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda uygulandığında hafif solunum depresyonuna neden olduğu, ancak bunun plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir (56). Deksmetomidinin spontan solunum üzerine etkileri minimaldir (55). Belirgin sedasyon yaptığı dozlarda dakika ventilasyonunu azaltmakta, ancak karbondioksit solunum yanıtı aynı kalmaktadır (56).

Ciddi solunum depresyonu yapan sedatif ajanların ekstübasyon sürecinde sonlandırılması gerekirken, deksmetomidin infüzyonu ekstübe soluyan hastalarda güvenle kullanılabilir (52).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde yapıldı. Deneyde 250-300 gr ağırlığında erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Toplam 40 adet sıçan her grupta 10 ar adet olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı.

Sıçanlara tüm işlemler, 90mg/kg ketamin ve 10mg/kg ksilazin intraperitoneal kombinasyonu ile genel anestezi altındayken yapıldı. Cerrahi işlem için tüm sıçanlara prone pozisyon verildi. Sıçanın torakal kısmı sterilize edildikten sonra tıraşlandı ve tekrar aseptik solusyonla sterilizasyon sağlandı. T5-T10 cilt insizyonu yapıp cilt ve cilt altı geçildikten sonra paravertebral adeleler disseke edildi. T7-T9 spinöz süreçleri alınarak laminektomi yapıldı. Dura sağlam bırakılarak Allen ağırlık düşürme modeli kullanıldı (2) ve standart omurilik travması oluşturuldu.

Allen nin ağırlık düşürme modeli; 10 cm yüksekliğindeki cam tüp T7-8-9 seviyesindeki spinal korda dik olarak pozisyone edildikten sonra 5 gr ağırlığındaki çelik çubuk tüpün içerisinden vertikal olarak düşürülerek spinal kord da hasar oluşturuldu (10).

Sıçanlar randomize olarak 4 gruba ayrıldı;

Grup 1: Non-Travma grubu (n:10) Bu gruptaki sıçanlara sadece laminektomi yapıldı, spinal kord travması uygulanmadı.

Grup 2: Travma grubu (n:10) Bu gruptaki sıçanlara laminektomi sonrası Allen in tanımladığı metod ile spinal kord da hasar oluşturuldu ve sadece serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

Grup 3: Propofol grubu (n:10) Bu gruptaki sıçanlara laminektomi yapıp hasar oluşturulduktan hemen sonra intraperitoneal tek doz 40 mg/kg propofol (Fresenius Kabı Avusturya GmbH) (2) enjekte edildi.

Grup 4: Dexmedetomidin grubu (n:10) Bu gruptaki sıçanlara laminektomi yapıp hasar oluşturulduktan hemen sonra intraperitoneal tek doz 100 µgr/kg dexmedetomidin (Abbott Laboratories, North Chicago, ABD) (92) dozunda verildi.

Sıçanların ciltleri kapatıldı ve travmanın üzerinden 1 saat geçtikten sonra laminektomi yapılan T7-8-9 arasından 1 cm lik spinal kord örnekleri alındı. Bu işlemden sonra anestezi altındaki sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.

Elde edilen omurilik dokusu, çıkartıldıktan hemen sonra tartıldı, %0,9 luk izotonik sodyum klorür (NaCl) ile yıkanarak ependorf tüplerine konuldu ve -80°C'de deneyler yapılana kadar saklandı. Daha sonra dokular çalışılacağı zaman -80°C'den çıkarıldı. Herbir doku örneği çalışılacak 5 parametre olmasına rağmen 4 eşit parçaya ayrılarak ayrı ayrı tartıldı ve tüplere konuldu. Çünkü CAT ve GRx aktiviteleri için tek bir tampon çözelti kullanıldı. Tartılan dokuların 10 katı kadar ml tampon çözeltisi dokuların konulduğu tüplere eklenerek homojenizasyon için hazır hale getirildi. Homojenizasyon işlemi gerçekleştirilirken tüpler soğuk bir ortamda tutuldu. Homojenizasyon işlemi bittikten sonra tüpler -80°C'ye tekrar konularak çalışılacağı zamana kadar saklandı. Çalışılacak her bir parametre için ticari kit kullanıldı. Her bir kit çalışılırken örnekler çözdürüldü ve ELİSA plaklarında prospektüse uygun şekilde kullanıldı.



Şekil 4: Laminektomi sonrası ratlarda spinal kordun görüntüsü



Şekil 5: Ratlarda spinal kord travması oluşturulması



Şekil 6: Travma aleti

BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA;

Süperoksit Dismutaz;

Ön Hazırlık;

1)Assay Buffer;

Radikal dedektörü sulandırmak için 3 ml assay buffer 27 ml distile suyla dilüe edildi.

2)Sample Buffer;

2 ml sample buffer 18 ml saf suyla sulandırıldı. (SOD standartları, ksantin oksidaz ve SOD örnekleri için kullanılmak üzere)

3)Radikal Dedektör;

50 µl radikal dedektörle 19.95 ml assay buffer karıştırılarak hazırlandı.

4)Ksantin Oksidaz;

50 µl ksantin oksidazla 1,95 ml sample buffer karıştırıldı ve bu karışım buzlu ortama konuldu.

Standart Hazırlama;

20 µl SOD standartı 1,98 ml sample bufferla sulandırıldı.

SOD için ön hazırlık ve standart hazırlama tamamlandıktan sonra kitin standart kuyucuklarına 200 µl radikal dedektör, 10 µl standart koyuldu. Örnek kuyucuklarına 200 µl radikal dedektör, 10 µl daha önceden hazırlanmış homojenat eklendi. Herbir kuyucuğa 20 µl ksantin oksidaz konuldu. Dikkatlice çalkalayıp 20 dk inkübasyona bırakıldı. 20 dk sonunda 440-460 nm dalga boyunda okundu.

Glutasyon Peroksidaz;

Ön Hazırlık;

1)Assay Buffer;

3 ml assay buffer 27 ml saf suyla sulandırıldı.

2)Sample Buffer;

2 ml sample buffer 27 ml saf suyla sulandırıldı.

3)Glutasyon Peroksidaz (kontrol);

10 µlt enzim 490 µlt sample buffer la sulandırıldı ve buzlu ortamda bekletildi ve bu sırada GPx-co substrat karışımı 2 ml saf suyla karıştırıldı. Sonrasında kitin her bir pozitif kontrol kuyucuğuna 100 µlt assay buffer, 50 µlt co-substrat ve 20 µlt GPx eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 100 µlt assay buffer, 50 mikrolitre co-substrat 20 mikrolitre homojenat konuldu. 20 mikrolitre GPx hidroperoksit tüm kuyucuklara eklendi ve dikkatlice çalkalandı. 340 nm da birer dakika aralıklarla 5 kez ölçüm yapıldı.

Glutasyon Redüktaz;

Ön Hazırlık;

1)Assay Buffer;

2 ml assay buffer 18 ml distile su ile dilüe edildi.

2)Sample Buffer;

2 ml sample buffer 18 ml distile su ile dilüe edildi.

3)Glutatyon Redüktaz (kontrol)

10 µlt enzim 990 µlt sample buffer la dilüe edildi ve buzlu bir ortamda bekletildi.

Kitin her bir pozitif kontrol kuyucuğuna 100 µlt assay buffer 20 µlt GSH ve 20 mikrolitre dilüe edilmiş GRx eklendi. Örnek kuyucuklarına ise 100 µlt assay buffer 20 µlt GSH ve 20 mikrolitre homojenat eklendi. Sonra tüm kuyucuklara reaksiyonun başlaması için NADPH eklendi ve aralıklarla toplam 5 kez okutuldu.

Katalaz;

Önhazırlık;

1)Assay Buffer;

2 ml assay buffer a 18 ml distile su eklendi.

2)Katalaz Sample Buffer;

5 ml katalaz sample buffera 45 ml distile su eklendi.

3)Katalaz Kontrol;

Liyofilize katalaz kontrole 2 ml dilüe sample buffer eklenerek karıştırıldı. Bundan 100 µlt alındı ve 1,9 ml sample bufferla karıştırıldı. Dilüe edilmiş enzimden 20 µlt her bir kuyucuğa konuldu. Pozitif kontrol kuyucuklarına 100 µlt assay buffer ve 30 µlt metanol eklendi. Örnek kuyucuklarına 100 µlt dilüe assay buffer, 30 µlt metanol, 20 µlt sample buffer ve homojenat eklendi. Bütün kuyucuklara 20 µlt dilüe edilmiş H₂O₂ eklendi ve reaksiyon başlatıldı ve 540 nm da okutuldu.

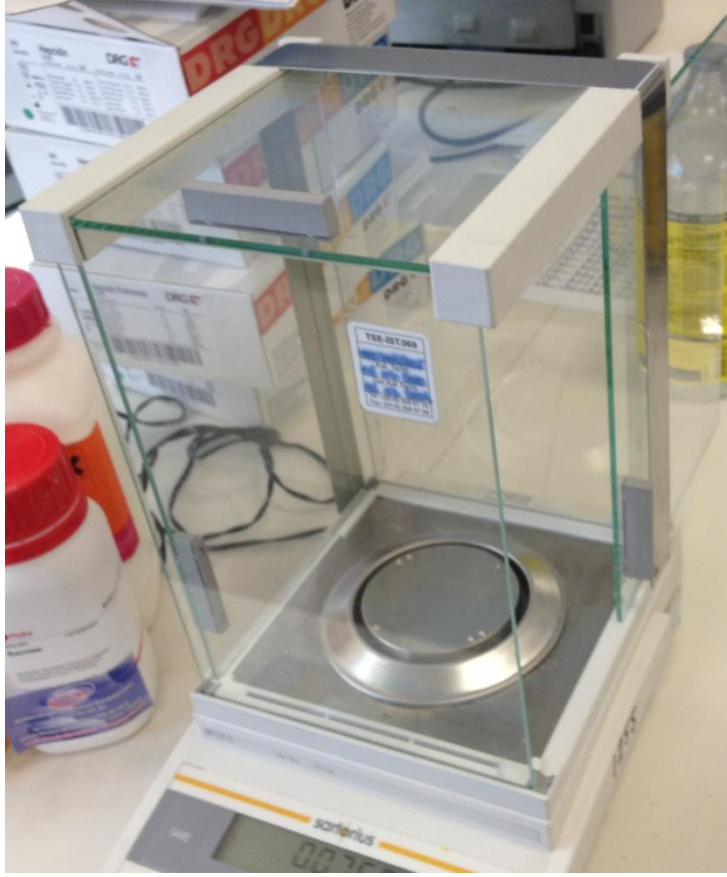
Malondialdehit;

MDA kitinin kendi içinde hazır olan standardı 1/500 oranında sulandırılarak 20 µmol stok solüsyonu elde edildi. Homojenat eppendorf tüplerine konuldu. Her bir eppendorf tüpüne 10 µlt probukol ve 200 µlt standart eklendi. Eppendorf lar iyice karıştırıldıktan sonra 45°C’de 60 dk inkübe edildi. İnkübe edilen tüpler 10 dk boyunca santrifüjlendi. Oluşan süpernatant küvete transfer edilerek 586 nm de okutuldu.

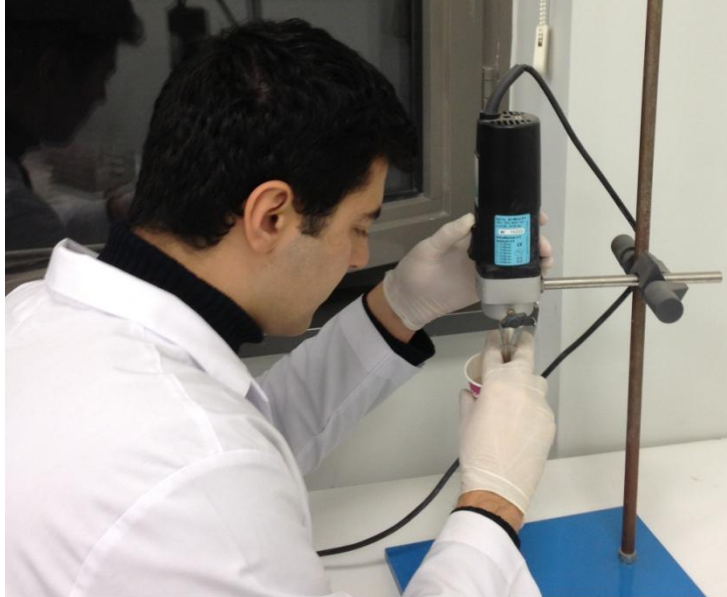
İstatiksel analiz; Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü (One way) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni testi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ $p < 0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 7: Spinal kord dokusunun tartıldığı cihaz



Şekil 8: Tartılan spinal kord dokusunun santrifüje edilerek homojenat haline getirilmesi



Şekil 9: Homojenat haline getirilmiş spinal kord dokusu

BULGULAR

DOKU MALONDİALDEHİT DÜZEYİ

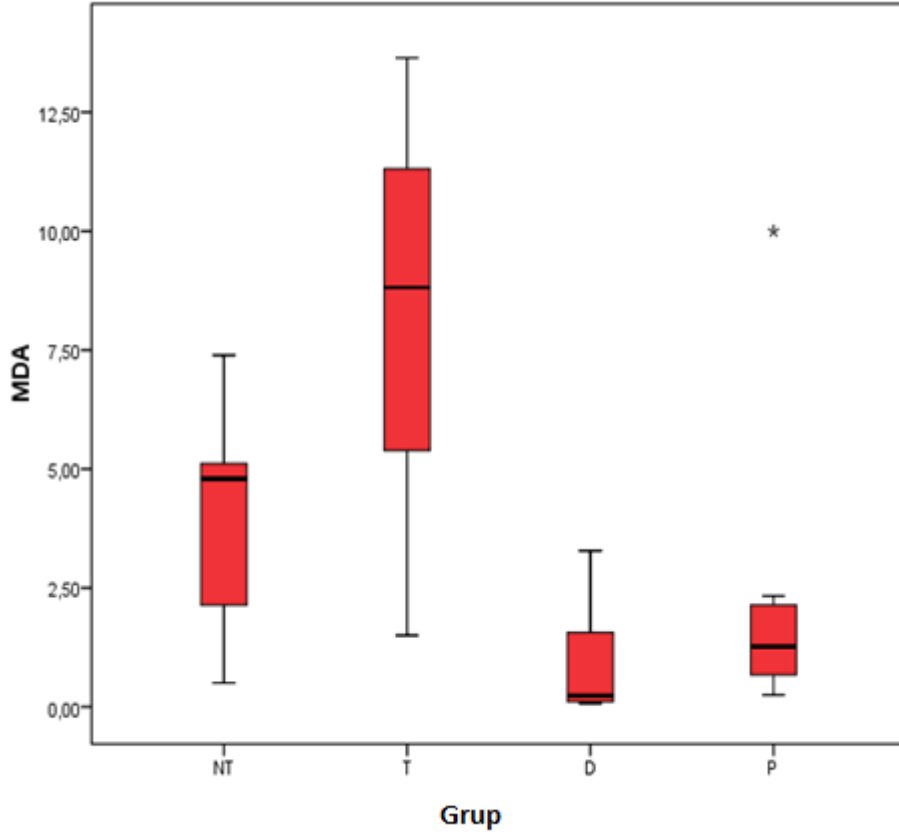
Çalışmamızda ilk olarak spinal kord travmasını takiben oluşan lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak ortaya çıkan ürünlerden biri olan MDA düzeyine bakılmıştır.

Gruplar arasında MDA düzeyi açısından anlamlı farklılık bulundu ($p=0,000<0,001$). Travma grubundaki olguların MDA düzeyleri ($8,094 \pm 4,134$) nmol/gr doku, Non-travma grubundaki olguların MDA düzeylerinden ($4,143 \pm 2,420$) nmol/gr doku anlamlı olarak yüksek bulundu. Travma grubundaki olguların MDA düzeyleri ($8,094 \pm 4,134$) nmol/gr doku, deksmedetomidin grubundaki olguların MDA düzeylerinden ($0,863 \pm 1,116$) nmol/gr doku anlamlı olarak yüksek bulundu. Travma grubundaki olguların MDA düzeyleri ($8,094 \pm 4,134$) nmol/gr doku, propofol grubundaki olguların MDA düzeylerinden ($2,121 \pm 2,861$) nmol/gr doku anlamlı olarak yüksek bulundu. Propofol ve deksmedetomidin gruplarının MDA düzeyleri diğer iki gruba göre de anlamlı derecede düşüktü. Deksmetomidin grubunun MDA düzeyi propofol grubuna göre de anlamlı derecede düşüktü.

Tablo 1. MDA Düzeyi

	Grup	Ort	Ss	P
MDA	NT	4,143	2,420	0,000***
	T	8,094	4,134	
	D	0,863	1,116	
	P	2,121	2,861	

*** $p<0,001$



Şekil 10: Spinal kord dokusunda tespit edilen MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı NT: Non travma grubu T: Travma grubu P: Propofol grubu D: Deksmetomidin grubu

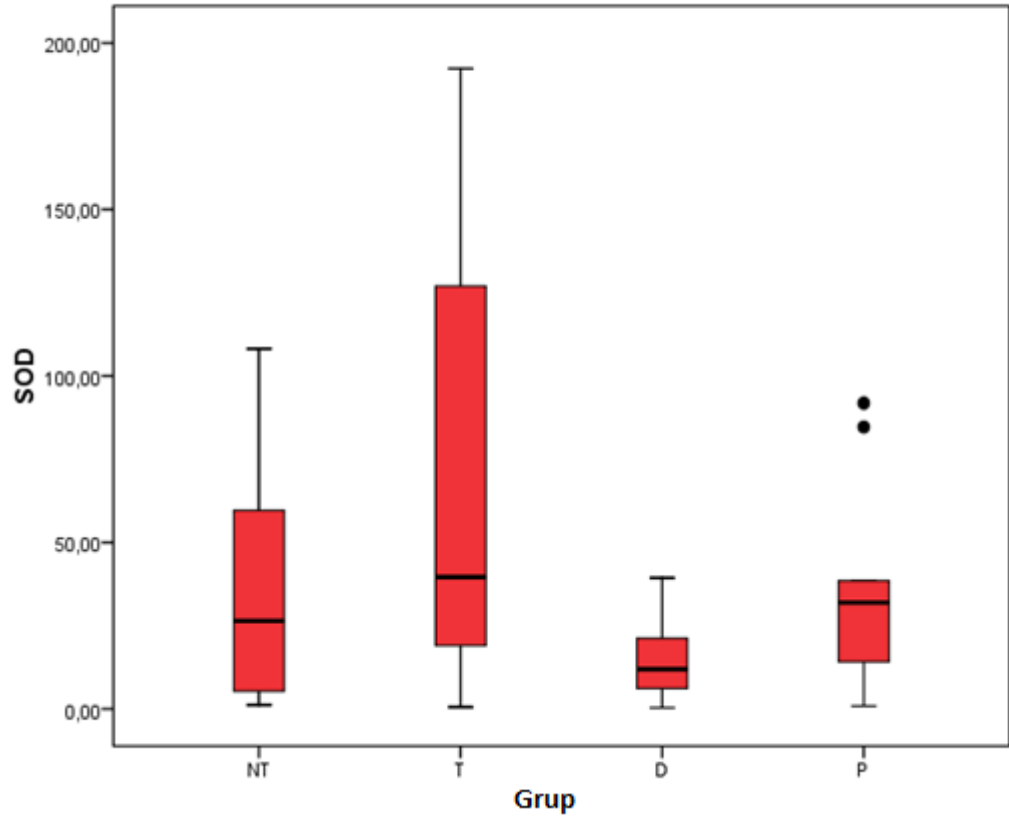
DOKU SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİ

Gruplar arasında SOD düzeyi açısından anlamlı farklılık bulundu($p=0,038<0,050$). Travma grubundaki olguların SOD puanları ($67,200 \pm 63,191$) U/mg protein, deksmedetomidin grubundaki olguların SOD puanlarından ($13,550 \pm 11,702$) U/mg protein, anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0,027<0,05$).

Tablo 2. SOD Aktivitesi

	Grup	Ort	Ss	P
SOD	NT	36,36	34,474	0,038*
	T	67,200	63,191	
	D	13,550	11,702	
	P	35,417	30,456	

* $p<0,05$



Şekil 11: Spinal kord dokusunda tespit edilen SOD aktivitesinin gruplara göre dağılımı NT: Non travma grubu T: Travma grubu P: Propofol grubu D: Deksmetomidin grubu

DOKU GLUTATYON REDÜKTAZ AKTİVİTESİ

Gruplar arasında GR aktivite düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,066<0,05$). Travma grubundaki GR aktivite düzeyleri non-travma ve deksmedetomidin verilen gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,033<0,05$). Propofol verilen olguların GR aktivite düzeyleri non-travma grubu ve deksmedetomidin grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,029<0,05$).

Tablo 3. GRx Aktivitesi

	Grup	Ort	Ss	P
GRx	NT	8,246	3,954	0,046
	T	18,083	14,666	
	D	4,935	9,153	
	P	17,415	18,685	

DOKU KATALAZ AKTİVİTESİ

Gruplar arasında katalaz düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,286 < 0,05$).

Tablo 4. CAT aktivitesi

	Grup	Ort	Ss	P
CAT	NT	15,417	4,899	0,286
	T	19,394	6,549	
	D	23,367	14,280	
	P	19,656	7,177	

* $p < 0,05$

DOKU GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİ

Gruplar arasında GP aktivite düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,488<0,05$).

Tablo 5. GPx Aktivitesi

	Grup	Ort	Ss	P
GPx	NT	7,450	5,116	0,488
	T	10,156	5,881	
	D	12,353	8,557	
	P	11,143	8,763	

TARTIŞMA

Spinal kord hasarı ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte olup önemli oranda iş gücü ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (4).

Primer spinal kord hasarı önlenemezken, sekonder hasar bazı farmakolojik ajanlarla engellenebilmektedir. Bu nedenle spinal kord cerrahisinde seçilecek olan anestezi ajanının antioksidan özelliği önem kazanmaktadır (2).

Sekonder hasardan sorumlu olan en önemli faktör serbest oksijen radikallerine bağımlı lipid peroksidasyondur (73). Lipid peroksidasyonu, membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, aldehitler, alkoller gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Böylece birçok hastalığa ve doku hasarına neden olurlar (74). Lipid peroksidasyonunun yol açtığı en büyük hasar hücre membranında görülür. Aldehitler lipid peroksidasyonu sonucu oluşan en toksik ürünlerdir. MDA nonenzimatik oksidatif lipid peroksidasyonun son ürünüdür (75). Ayrıca MDA lipid peroksidasyonunun en önemli ürünüdür ve lipid peroksidasyonunun bir belirteçidir (76,77). MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipitler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (78). Serum MDA düzeyinin ölçümü in vivo serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (79). Birçok çalışmada serbest oksijen radikallerinin başlattığı peroksidatif reaksiyonların spinal kord travması sonrasında da oluştuğu gösterilmiştir. Spinal kord yaralanmasından sonra, serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu erken dönemde ortaya çıkmaktadır (80) Sıçanlarda yapılan bir çalışmada; spinal kord hasarından bir saat sonra lipid peroksidasyonun maksimum düzeyde olduğu ve travma yapılmış spinal kordda in vivo ve in vitro MDA artışı gösterilmiştir (18).

Merkezi sinir sistemi (MSS) birçok nedenden dolayı serbest radikal hasarına duyarlıdır. Çünkü MSS de membran lipitleri doymamış yağ asitlerinden zengindir,

antioksidan sistemin başlıca elemanlarından olan CAT aktivitesi zayıftır, orta derecede SOD ve GPx aktivitesi vardır (78).

Antioksidan olduğu bilinen ajanlar sekonder hasarı sınırlayarak ya da önleyerek travma sonrası nörolojik iyileşmeyi hızlandırmaktadır (2). Çalışmamızda Allen'in tanımladığı ağırlık düşürme yöntemiyle (10) spinal kord travması uygulanan sıçanlarda antioksidan özelliği olduğu ileri sürülen propofol ve dexmedetomidinin etkileri karşılaştırıldı. Spinal kord dokusunda antioksidan enzimlerden CAT, SOD, GPx, GRx aktiviteleri ve membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyi ölçüldü.

Spinal kord travması oluşturulan kontrol grubunda MDA düzeyleri artmış bulundu. Propofol ve deksmedetomidin verilen gruplarda spinal kord travması sonucu artan MDA düzeyleri sham grubunda saptanan MDA düzeylerinden bile önemli ölçüde düşüktü. Bu düşüklük deksmedetomidin grubunda daha belirgindi.

Çalışmamızda CAT ve GPX düzeylerinde gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı. Ancak travma grubundaki SOD değeri diğer üç gruptaki SOD değerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında GRx düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Travma grubu ve propofol verilen gruptaki olguların GRx aktivite düzeyleri non-travma ve deksmedetomidin verilen gruptan anlamlı olarak yüksekti.

Propofol (2,6 diizopropilfenol) intravenöz bir anestezik maddedir ve genel anestezinin hem sağlanmasında hem de idamesinde yüksek teröpatik indekse sahiptir. Glutamat bağımlı nöroeksitasyonu baskılayarak anestezik etki oluşturur. Propofolün potent bir antioksidan olduğu in vitro olarak rat karaciğer mikrozomlarında, mitokondride ve beyin sinaptozomlarında gösterilmiştir. Propofolün rat beyinde anoksi-reoksijenizasyon sırasında belirgin bir antioksidan olduğu bildirilmiştir. Eritrositleri oksidasyon stresinden korur. Antioksidan etkisi propofol ve butiltehidoksitoluen arasındaki yapısal benzerlikten veya alfa tokoferol ile olan kimyasal benzerlikten dolayı da kaynaklanıyor olabilir (1).

Propofolün nöroprotektif ve antioksidan özelliği üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

De La Cruz ve ark. (81) propofolün rat beyin kesitlerinde in vitro anoksi-reoksijenizasyon modelindeki oksidatif strese etkisini test etmişlerdir. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan tiobarbitürik asit reaktif substrat (TBARS); doku GPx, GRx düzeyi ölçülmüş. TBARS'ta %47 azalma, GPx aktivitesinde %47 azalma olmuştur ve propofolün anoksi-reoksijenizasyona maruz bırakılan rat beyinde belirgin bir antioksidan etki gösterdiğini sonucuna varmışlardır. Bayona ve ark. (40), 2002 de yaptıkları bir çalışmada propofolün iskemiden hemen sonra verildiğinde nöroprotektif etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine De La Cruz ve ark. (82) yaptığı başka bir çalışmada ise propofolün etkisi özellikle TBARS formasyonundan hemen sonra başlamış ve 15-20 dakika sonraya kadar devam etmiştir. Propofol GPx aktivitesini inhibe etmiş, GRx aktivitesini de arttırmıştır. Neticede, propofolün sadece lipid peroksidasyonunu inhibe etmediğini, aynı zamanda sellüler antioksidan defans sistemini de artırdığı ve böylece dokuları redükte glutasyon depolarını artırarak oksidatif atağa hazırladığı sonucuna varılmıştır. J.Rossaint ve ark. (83) farelerin beyin travması sonrası invitro hipokampal hücre kültürlerinde propofolün nöroprotektif etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Kaptanoğlu ve ark. (2) deneysel omurilik travmasında tiyopental ve propofolün antioksidan etkileri ve mikro yapısal bulgularını araştırmışlardır. Kontüzyon injurisi uygulanan ratlarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA düzeyleri artmıştır. Tiyopental ve propofol lipid peroksidasyonunu azaltmıştır ancak propofol mikro yapıyı düzeltmemiştir.

Ergün ve ark. (84) ratlarda global serebral iskemiden sonra propofolün nöroprotektif etkisini incelemişler. Bu çalışmada ratlarda "4 damar kapatma yöntemi" kullanılarak serebral iskemi-reperfüzyon injurisinde propofolün nöroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. MDA düzeyini, iskemik dokudaki lipid peroksidasyonunu gösteren bir marker olarak kullanmışlar ve propofolün beyin

iskemisinin indüklediği nöronal ölümün inhibisyonunda rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Yamaguchi ve ark. (85) gerbillerin hipokampal CA1 bölgesinde geçici önbeyin iskemisinin indüklediği gecikmiş nöronal ölümle ilgili olarak propofolün lipid peroksidasyonunu önleyip önlemediğini araştırmışlar. Lipid peroksidasyonu, MDA düzeyine bakılarak belirlenmiştir. Ayrıca hipokampal CA1 bölgesindeki histopatolojik değişiklikler de incelenmiştir. Sonuç olarak propofolün hem lipid peroksidasyonunu önlediği hemde hipokampal CA1 bölgesindeki gecikmiş nöronal ölümü azalttığı bildirilmiştir.

Gerçek ve ark da, yaptıkları bir çalışmada spinal kord travması sonrası propofol verilen ratlarda propofolün reaktif oksijen radikallerine bağlı lipid peroksidasyonunu azalttığını bildirmişlerdir (10).

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

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

Aslan ve ark. (1) spinal kord travması oluşturulan tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada dexmedetomidin verilen grupta lipid peroksidasyonunun en önemli indikatörü olan MDA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışma da spinal korddaki GSH seviyeleri spinal kord travmasından sonra belirgin bir biçimde artmıştır ancak deksmedetomidin verilen grupta bu artış engellemiştir. SOD ve GPx aktiviteleri deksmedetomidin verilen grupta sham grubuna göre belirgin azalmıştır. SOD ve GPx aktivitelerinin azalışı serbest radikallerin artmış tüketiminden kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak deksmedetomidin lipid peroksidasyonunu belli ölçüde engellemiştir. Kuhmonen ve ark. (57) deksmedetomidin verildikten sonra iskemik gerbil hipokampusundaki hasarlı nöron sayısının azaldığını bulmuşlardır.

Kakinohanna ve ark. (86) ,spinal kord iskemisinden sonra intratekal morfin verilerek indüklenen nöronal dejenerasyonun deksmedetomidin ile azaldığını bulmuşlardır.

Can ve ark. (87) spinal kord travması oluşturulan ratlara dexmedetomidin verilmesinin inflamatuvar sitokinleri azalttığını göstermişlerdir. Sanders ve ark. (88) deksmedetomidinin kortikal apoptozisi invitro ve invivo engelleyerek nöroprotektif etki sağladığını belirtmişlerdir. Coşar ve ark. (89) subaraknoid hemoroji oluşturdukları tavşanlara deksmedetomidin vermişler ve hipokampal dokuları histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelediklerinde deksmedetomidinin nöroprotektif etkili olduğunu görmüşlerdir.

Hall ve ark. (90) 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada santral hipertansiyon oluşturdukları rat modellerinde santral deksmedetomidin uygulamışlar ve deksmedetomidinin kardiyak disfonksiyonu azalttığını tesbit etmişlerdir Bu çalışmada deksmedetomidinin sadece plazma katekolamin seviyesindeki artışı engellemediği aynı zamanda myokardiyal MDA düzeylerini düşürdüğünü de bulmuşlardır. Katekolaminler, serbest radikallerin üretimini artmasına ve/veya Ca^{++} aşırı birikimine neden olmaktadırlar. Serbest radikaller permeability ve hücrel Ca^{++} birikimini değiştirerek lipid peroksidasyonuna dolayısıyla da hücre hasarına yol açmaktadırlar. Deksmetomidin katekolamin düzeyini düşürerek direkt olarak serbest radikaller üzerine etki etmektedir. Çalışmamızda da deksmedetomidinin MDA düzeyini belirgin düzeyde düşürmüş olması bu etkisine bağlanabilir.

Ünsal ve ark (91) torsiye testis vakalarında CAT düzeylerini yüksek bulmuşlar detorsiyon sonrasında CAT düzeyinde değişiklik saptamamışlardır. Operasyon öncesinde propofol verilen grupta ise CAT düzeylerinin düştüğünü görmüşlerdir. Çalışmamız da ise gruplar arasındaki CAT seviyesinde herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

Polat ve ark. (92)

Laudenbach ve ark. (93) NMDA reseptör agonisti ibotenate enjekte ederek hipoksik iskemik beyin hasarı oluşturdukları beş günlük yavru farelerde

deksmedetomidin kullanmışlardır. Deksmetomidin'in sadece kortekste değil kistik lezyonların oluştuğu beyaz cevherde de nöron hasarını azalttığını göstermişlerdir. Deksmetomidin'in bu etkisini NMDA reseptör inhibisyonu ile intrastoplazmik Ca^{++} aşırı birikimini engelleyerek ve gerek adenilat gerekse guanilat siklazı inhibe ederek yaptığı belirtilmiştir.

SONUÇLAR

1) Spinal kord travması oluşturulan ratlarda spinal kord dokusunda MDA düzeyleri yükselmektedir.

2) MDA düzeylerinin yükselmesi lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

3) Hem propofol hem de deksmedetomidin MDA düzeylerini düşürmekte etkili olmuşlardır. Öyleki bu iki gruptaki MDA düzeyi sham grubundaki düzeyinin de altına inmiştir.

4) Propofol ve deksmedetomidin MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında bu düşüş deksmedetomidin verilen grupta daha belirgindir.

5) Gruplar arasında CAT ve GPx aktiviteleri arasında önemli bir fark mevcut değildir. Bu durum MSS deki, antioksidan enzim seviyelerinin düşük düzeyde olmasına ve travmanın şiddetine bağlı olabilir.

6) SOD düzeyi deksmedetomidin grubunda daha belirgin olmak üzere deksmedetomidin ve propofol verilen gruplarda sham grubuna göre daha düşük düzeylerde bulunmuştur. GRx düzeyide deksmedetomidin verilen grupta en düşük düzeyde bulunmuştur. Bu durum her iki ilacın lipid peroksidasyonunu azaltmasından ve serbest radikallerin azalmış üretiminden kaynaklanıyor olabilir.

KAYNAKLAR

1)Aslan A, Cemek M, Eser O,Altunbaş K, Büyükokuroğlu ME, Coşar M, et al. Does dexmedetomidine reduce secondary damage after spinal cord injury? An experimental study. *Eur Spine J.* 2009;18:336–44

2)Kaptanoğlu E, Sen S, Beşkonaklı E, Sürücü HS, Tuncel M, Taşkın Y, Kılınç K. Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury.*J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14:114-22

3)Yang YB,Piao YJ.Effects of resveratrol on secondary damages after acute spinal cord injury in rats.*Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 703-10

4)Güzel A, Tatlı M., Ökten Aİ, Çaylı S. Pathology and Physiopathology of Spinal Cord Injury.*C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 28: 73 – 78

5)Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J, Boulos PT, Ellega BE, Dumont AS. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin. Neuropharmacology* 2001;24:254-264

6)Wolman L. The disturbances of circulation in traumatic paraplegia in acute and late stages: a pathological study. *Paraplegia* 1965 ; 2: 213-226

7)Vroemen M. Cellular therapy after spinal cord injury using neural progenitor cells.*Chapter 1* 2006;8-28

8)Mautes A, Veinzierl M, Donovan F, Noble LJ. *Phys Ther* 2000;80:673-87

9)Tator CH, Fehlings MG. Rewiew of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurg 1991;75:15-26

10)Gerçek A, Adil M, Konya D, Özgen S. Propofol Reduces Reactive Oxygen Radical Dependent Lipid Peroxidation after Experimental Spinal Cord Injury in Rats J.Neurol.Sci.[Turk] 2007;24:129-34

11)Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J, Boulos PT, Ellega BE, Dumont AS. Acute spinal cord injury, part II: Contemporary Pharmacotherapy. . Clin. Neuropharmacology 2001; 24:265-79

12)Vallyathan V, Shi X. The role of oxygen free radikals in occupational and environmental lung diseases. E Health Perspect 1997;105:165-77

13)Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor W, Ames BN, Saul RN, et al. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987 ;107:526-45

14)McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 1985; 312:159-63

15)Akpoyraz M, Durak İ. Serbest radikallerin biyolojik etkileri.Ankara tıp dergisi 1995 48:253-26

16)Percival M, Antioksidants.Cli Nutr Ins 1998;10:98

17)Lima M.H. Oxygen in biology and biochemistry: Role of free radicals. Functional Metabolism. Regulation and Adaptation 2004;319-68

18)Barut Ş,Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury:time- level relationship. Neurosurg Rev 1993;16:53-59

19)Delibaş N, Özçankaya R. Serbest radikaller. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1995;2:11-17

20)Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem. J 1984; 219:1-14

21)Halliwell B. Free radicals and other reactive species in disease. Encyclopedia of life sciences 2001

22)Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Cli.Chem 1995;41/12:1819-28

23)Steven W, Luchesci W, Luchesci BR. Free radicals and ischemic tissue injury. TiPS 1990;11

24)Uysal N, Gönenç S, Sönmez A, Aksu İ, Topçu A, Kayatekin BM, et al. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in adolescent rat brain. Ege Tıp Derg 2005; 44:75-79

25)Guemouri L, Arthur Y, Herberth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and cathalase in blood. Cli.Chem 1991;1932-37

26)Henson PM, Johnston RB. Tissue Injury in Inflammation Oxidants, Proteinases, and Cationic Proteins. J. Clin. Invest 1987;79:669-74

27)Warner DS, Sheng H, Haberle IB. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. The Journal of Experimental Biology 2004;3221-31

28)Simonson SG, Zhang J, Canada AT, Su YF, Benveniste H, Piantadosi CA. Hydrogen peroxide production by monoamine oxidase during ischemia-reperfusion in the rat brain. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1993;13:125-34

29)Wasil M,Helliwell B, Hutchison DC,Baum H. The antioxidant action of human extracellular fluids. *Biochem. J* 1987;243:219-23

30)Aun CST. New i.v agents.*B.J.Anaesthesia* 1999;83:29-41

31)Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Non Barbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD (Ed.). *Anesthesia* (5th ed). Churchill Livingstone (NY) 2000; 228-72.

32)Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology* (3rd ed). McGraw Hill, USA 2001; pp: 151-77.

33)Dutta V, Ahmad M, Gurcoo S, Ommid M, Qazi M. Prevention of hypotension during induction of anesthesia with propofol and fentanyl: Comparison of preloading with crystalloid and intravenous ephedrine. *J Dental and Medical Sci* 2012;1:26-30

34)Shah NK, Harris M, Govindugari K, Rangaswamy HB, Jeon H. Effect of propofol titration v/s bolus during induction of anesthesia on hemodynamics and bispectral indeks. *M.E.J. Anaesth* 2011; 21

35)Keçik Y.Temel Anestezi 2012;97-121

36)Sitar SM, Hanifi-Moghaddam P, Gelb A, Cechetto DF, Siushansian R, Wilson JX. Propofol prevents peroxide-induced inhibition of glutamate transport in cultured astrocytes. *Anesthesiology* 1999; 90:1446-53

37)Zhu H, Cottrell JE, Kass IS. The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997; 87:944-51

38)Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, Cechetto DF. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. *Anesthesiology* 2002 ;96:1183-90.

39)Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, Brinkhous A, Dexter F, Warner DS. Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1997; 87:1139-44

40)Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF. Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100:1151-9

41)Adembri C, Venturi L, Tani A et al. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology* 2006 ;104:80-9.

42)Murthy MD. Propofol in neurotrauma. *Ind J Neurotrauma* 2008;5:41- 44

43)Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:26-31

44)Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: A role for GABAA receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology* 2000; 92:1067-7

45)Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings Jr HC. Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1460-6

46)Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93:981-5

47)De La Cruz A-JP, Zanca A, Carmona JA, De La Cuesta FS. The Effect of Propofol on Oksidative Stress in Platelets From Surgical Patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050-5

48)Daskalopoulos R, Korcok J, Farhangkhgoee P, et al. Propofol Protection of Sodium- Hydrogen Exchange Activity Sustains Glutamat Uptake During Oxidative Stress. *Anest Analg* 2001; 93:1199-204

49)Demiryürek AT, Cinel I, Kahraman S, et al. Propofol and Intralipid Interact With Reactive Oxygen Species: A Chemiluminescence Study. *Br J Anesth* 1998; 80: 649-54.

50)Kahraman S, Kiling K, Dal D, Erdem K. Propofol Attenuates Formation of Lipid Peroxidase in Tourniquet-Induced Ischemia-Reperfusion Injury. *Br J Anesth* 1997; 78: 279-81

51)Peters CE, Korcok J, Gelb AW, Wilson JX. Anesthetic concentrations of propofol protect against oxidative stress in primary astrocyte cultures: Comparison with hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 94:313-21

52)Gertler R, Brown C, Mitchell D, Silvius EN. Dexmedetomidine:a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001;14:13–21

53)Ma D, Rajakumaraswamy N, Maze M. α_2 adreneceptör agonists:shedding light on neuroprotection. *British Medical Bulletin* 2005;71:77-92

54)Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, Fahlenkamp A, Eberhardt G, Rex S et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC Neurology* 2012;12:20

55)Sheabi Y, Botha JA, Ernest D,Freebairn RC, Reade M, Roberts BL et al. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *Crit Care & Shock* 2010;13:40-50

56)Korkmaz M, Gurbet A, Şahin Ş, Pürçü Ö et al. Comparison of the sedative effects of midazolam and dexmedetomidine during regional anaesthesia. *Dicle Med. J* 2011;38:148-54

57)Kuhmonen J, Pokomy J, Miettinen R, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997;87:371-77

58)Yazbek VG, Aouad MM. Perioperative uses of dexmedetomidine. *M.E.J. Anesth* 2006;18

59)Cote P, Gueret P, Bourassa MG. Systemic and coronary hemodynamic effect of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries. *Circulation* 1974; 50:1210

60)Aho M, Erkola O.A, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effects of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Anal* 1991;73:112-8

61)Esmoğlu A, Yeğenoğlu F, Akın A, Türk CY. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2010;1-4

62)Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyaci A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2005;15:762-6

63)Güneş Y. Nöroanestezi ve yeni ilaçlar: Sevofluran, Desfluran, Remifentanil, Propofol, Deksmetomidine. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005; 15: 45-54

64)Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y, Shimonaka H. Mechanisms of dexmedetomidine-induced cerebrovascular effects in canine in vivo experiments. *Anesth Analg* 1995; 81; 1208- 15

65)Ohata H, Iida H, Dohi S, Watanabe Y. Intravenous Dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs. *Anesth Analg* 1999; 89: 370- 77

66)Zornow MH, Scheller MS, Sheehan PB, Strnat MA, Matsumoto M. Intracranial pressure effects of dexmedetomidine in rabbits. *Anesth Analg* 1992;75:232-77

67)Ard J, Doyle W, Bekker A. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surgical Neurology* 2005;63:114-17

68)Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1997; 85:358-64

69)Thornton C, Lucas MA, Newton DEF, Dore CJ, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers 2: auditory and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth* 1999;83:381-6

70)Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery* 2005;57:1-10

71)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

72)Laudenbach V, Mantz J, Lagercrantz H, Desmots JM, Evrard P, Gressens P. Effects of alpha 2 adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002 ;96:134- 41

73)Şanlı AM, Türkoğlu E, Serbes G, Sargon MF, Beşaltı Ö, Kılınç K, et al. Effect of curcumin on lipid peroxidation, early: ultrastructural findings and

neurological recovery after experimental spinal cord contusion injury in rats. Turkish Neurosurgery 2012;22:189-95

74) Benzer F, Temizer S. Lipid peroxidation, antioxidant enzymes and levels of nitric oxide in sheep infected with fasciola hepatica. Turk J Vet Anim Sci 2003;27: 657-61

75) Erdal N, Altunkaynak Y, et al. Evaluation of Lipid Peroxidation Representing Oxidative Stress in Patients with Migraine. Düşünen Adam 2005;18:129-35

76) Ertekin A, Karaca M, Akkan HA, Cemek M, Ormancı N. Investigation of the lipid peroxidation, antioxidant substances, antioxidant vitamins and some hematologic-biochemical parameter levels in gentamycine induced nephrotoxicosis in dogs. Turk J Vet Anim 2003;27:535-40

77) Kılınç İ, Altuntaş İ, Kaptanağası M, Doğuç DK, Mollaoğlu H, Kaleli S. Investigation of the in vivo lipoperoxidative effect of chlorpyrifos-ethyl in plasma of rats and ameliorating effects of melatonin and the combination of vitamin C + vitamin E on this effect. SDÜ Tıp Fakültesi Derg 2003;10:24-28

78) Öztürk M, Güzelhan Y, Sayar K. Investigation of the malondialdehyde glutathione levels in children with pervasive developmental disorder. Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:155-59.

79) Yarıқтаş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in head and neck malign tumors. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2003;10:65-67

80) Aksenova M, Butterfield DA, Zhang S, Underwood M, Geddes J. Increased protein oxidation and decreased creatine kinase BB expression and activity after spinal cord contusion injury. J Neurotrauma 2002;19:1-12

81)De La Cruz JP, Villalobos MA, Seden G, De La Guesta F. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Research* 1998;80:136–44

82)De La Cruz JP, Seden G, De La Guesta F, Carmona JA. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth-Analg* 1998;87:1141-6

83)Rossaint J, Rossaint R, Weis J, Fries M, Rex S, Coburn M. Propofol: neuroprotection in an in vitro model of traumatic brain injury. *Critical Care* 2009;13

84)Ergun R, Akdemir G, Şen S, Taşcı A, Ergüngör F. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev* 2002;25:95-8.

85)Yamaguchi S, Midorikawa Y, Okuda Y, Kitajima T. Propofol prevents delayed neuronal death following transient fore-brain ischemia in gerbils. *Can J Anesth* 1999;46:593-98

86)Kakinohana M, Oshiro M, Sakikawa S, Nakamuro S, Higa T, Davison K, et al. Intravenous infusion of dexmedetomidine can prevent the degeneration of spinal ventral neurons induced by intrathecal morphine after a noninjurious interval of spinal cord ischemia in rats 2007;105

87)Can M, Gul S, Bektaş S, Hancı V, Açıkgöz S. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury. *Acta Anaesth Sca* 2009;53:1068–72

88)Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesth Sca* 2010;54:710-16

89)Coşar M, Olcay E, Eser O, Fidan H, Şahin Ö, Büyükbaş S, Ela Y, et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage. *Surgical Neurology* 2009;71:54-59

90)Hall S, Wang L, Milne B, Hong M. Central dexmedetomidine attenuates cardiac dysfunction in a rodent model of intracranial hypertension. *Can J Anesth* 2004;51:1025–33

91)Unsal A, Devrim E, Guven C, Eroğlu M, Durak İ, Bozoklu A, Balbay MD. Propofol attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* 2004;22:461-5.

92)Polat B, Albayrak Y, Süleyman B, Dursun H, Odabaşoğlu F, Yiğiter M, et al. Antiülcerative effect of dexmedetomidine on indomethacin-induced gastric ulser in rats. *Pharmacological Reports* 2011;63:518-26

93)Leudenbach, Vincent, Mantz, Lagercrantz, Hugo, Desmonts, et al. Effects of alfa 2 reseptör agonists on perinatal exitotoxic brain injury. Comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002;96:13-41