

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA SEMPATİK AŞIRI AKTİVİTE  
MODELİNDE REMİFENTANİLİN ANTIARİTMİK  
VE ANTIİSKEMİK (KARDİYOPROTEKTİF)  
ETKİLERİ**

**Dr. SELEN BAYINDIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2006**

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA SEMPATİK AŞIRI AKTİVİTE  
MODELİNDE REMİFENTANİLİN ANTIARİTMİK  
VE ANTIİSKEMİK (KARDİYOPROTEKTİF)  
ETKİLERİ**

**Dr. SELEN BAYINDIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof Dr. Emel Sağıroğlu**

**İZMİR-2006**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e,

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na,

Tez araştırmamın yapımı ve yazımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr.Necati Gökmen'e,

Tez araştırmamı yapmaya başladığım ilk günden bitimine kadar tüm çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr.Semih Küçükğüçlü, Doç.Dr. Serhat Erbayraktar, Doç. Dr.Osman Yılmaz, Dr. Ömer şahin ve Dr.Ulaş Bağatır'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız başta Mine, Can, Hacı, Ertuğrul ve Ergin olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen anneme, kardeşime, kuzenlerim Dilek ve Tahir'e,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr.Selen BAYINDIR

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR .....	v
ÖZET .....	vi
SUMMARY .....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Kardiyoproteksiyon .....	4
Opioidler .....	5
Etki mekanizmaları .....	6
Kardiyovasküler Etkileri.....	7
Remifentanil .....	9
Nitrik Oksit.....	11
NOS inhibitörleri .....	14
L-Glutamat .....	15
Tavşanlarda kardiyovasküler sistem .....	16
Tavşanın baş-boyun anatomisi .....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	20
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA .....	36
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR .....	41
EK 1. ETİK KURUL İZİN BELGESİ.....	46

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1: Opioid bileşiklerin sınıflaması

Tablo 2: Opioid Reseptörlerinin Sınıflaması

Tablo 3: Tavşanın respiratuar, sikülatuar ve çeşitli biyolojik parametreleri

Tablo 4: Deneklerin Vücut Ağırlık Ortalamaları

Tablo5: Deneklerin Kalp Atım Hızı Ortalamaları

Tablo 6: Deneklerin Ortalama Arteriyel Basınç Ortalamaları

Tablo 7: Deneklerin Hız-Basınç Ürünü (HBÜ) Ortalamaları

Tablo 8:Deneklerin Rektal Isı Ortalamaları

Tablo 9: Deneklerin arteriyel kan pH ortalama değerleri

Tablo 10: Deneklerin arteriyel kan PaO<sub>2</sub> ortalama değerleri

Tablo 11: Deneklerin arteriyel kan PaCO<sub>2</sub> ortalama değerleri

## **ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil 1: Remifentanil ve metabolitleri

Şekil 2: NO etki mekanizmasının şematik gösterimi

Şekil 3: L-NAME kimyasal yapısı

Şekil 4: L-Glutamatın kimyasal yapısı

Şekil 5: Tavşan Boynunda Yüzeysel Diseksiyon

Şekil 6: Tavşan Boynunda Derin Diseksiyon

Şekil 7: Deneklerin EKG kayıtları

Şekil 8: Sol lateral ventriküle L-Glutamat enjeksiyonu

Şekil 9: Metilen mavisinin ventriküler alana düzenli şekilde yayılması

Şekil 10: Prematüre ventriküler kompleks görülme sıklığı

Şekil 11: Bigemine ventriküler aritmi görülme sıklığı

Şekil 12. Bigemine ventriküler aritmi

Şekil 13. Ventriküler Taşikardi görülme sıklığı

Şekil 14. Ventriküler taşikardi

Şekil 15. T Dalga İnversiyonu görülme sıklığı

Şekil 16. ST segment değişimi görülme sıklığı

Şekil 17: ST segment değişimi

## **KISALTMALAR**

ATP	: Adenozintrifosfat
L-NAME	: Ng-nitro-L-arginine methyl ester
L-NMMA	: Ng-monomethyl-L-arginine
L-NNA	: Ng-nitro-L-arginine
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
cNOS	: Konstitutif nitrik oksit sentetaz
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
c-GMP	: Siklik guanozin mono fosfat
7-Nİ	: 7-nitroindazol
NMDA	: N-metil-D-aspartat
EKG	: Elektrokardiyografi
İSV	: İnteraserebroventriküler
PVK	: Prematür ventriküler kompleksler
KAH	: Kalp atım hızı
SAB	: Sistolik arter basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
HBÜ	: Hız-basınç ürünü

## ÖZET

### **Tavşanlarda Sempatik Aşırı Aktivite Modelinde Remifentanilin Antiaritmik Ve Antiiskemik (Kardiyoprotektif) Etkileri**

Dr.Selen Bayındır, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye.

**Amaç:** Bu çalışmada tavşanlarda oluşturulan santral sempatik aşırı aktivite ile indüklenen miyokardiyal iskemi modelinde 6µg/kg/dk infüzyon dozundaki remifentanilin, antiaritmik, antiiskemik etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 18 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Denekler randomize olarak 3 gruba (n=6) ayrıldı. **Grup 1**'de intraserebroventriküler 10µmol L-Glutamat verilerek santral sempatik stimülasyon sağlandı. **Grup 2**'de intraserebroventriküler 10 µmol L-Glutamat enjeksiyonundan 1 saat önce, N (omega)-nitro-l-arginine methyl ester 40 mg/kg intravenöz verildi. **Grup 3**'de intraserebroventriküler 10µmol L-Glutamat enjeksiyonundan 1 saat önce 40 mg/kg intravenöz N (omega)-nitro-l-arginine methyl ester verildi. L-Glutamat enjeksiyonundan 5 dakika önce 6µg/kg/dk remifentanil infüzyonuna başlandı. Kalp atım hızı, sistolik arter basıncı ve ortalama arter basıncı ölçüldü. Kalp atım hızı ve ortalama arteriyel basınç değerleri kaydedildi. İntraserebroventriküler L-Glutamat enjeksiyonunun hemen ardından gelen 15 dakika boyunca gerçekleşen prematür ventriküler kompleksler, bigemine ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, ST-segment değişimleri ve T dalgası inversiyonları kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında kalp atım hızı, hız basınç ürünü ortalamaları, prematür ventriküler kompleksler ve bigemine ventriküler aritmi görülme sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 2'de ortalama arteriyel basınç ortalamaları diğer 2 gruba göre anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 3'de ventriküler taşikardi, ST segment değişimi ve T dalga inversiyonu görülme sıklığı anlamlı düşük saptandı (p<0,05).

**Sonuç:** Tavşanlarda santral sempatik aşırı-aktivite ile miyokardiyal iskemi birlikteliğinden kaynaklanan aritmi modelinde, remifentanilin 6µg/kg/dk dozunda 5 dakika infüzyon yapılmasının yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi ve myokardiyal iskemi bulgularını önlediği bulundu.



**Anahtar Kelimeler:** santral sempatik aşırı aktivite, miyokardiyal iskemi, opioidler, ventriküler aritmi

## **SUMMARY**

### **Antiarrhythmic And Antiischemic (Cardioprotective) Effects Of Remifentanil At Sympathetic Hyperactivity Model In Rabbits**

Dr.Selen Bayındır, Dokuz Eylül University Faculty Of Medicine, Department Of Anesthesiology And Reanimation, İzmir/Turkey

**Purpose:** In this study, antiarrhythmic and antiischemic effects of remifentanil in 6µg/kg/min infusion dose is purposed to investigate at myocardial ischemia model in rabbits stimulated by central sympathetic hyperactivity.

**Materials and methods:** 18 New Zealand rabbit was used in study. Subjects were divided to the 3 groups (n=6) randomly. In **Group 1** 10 µmol L-Glutamate was given intracerebroventricular, to provide the central sympathetic hyperactivity is provided. In **Group 2** 40 mg/kg N (omega)-nitro-L-arginine methyl ester was given before IV one hour intracerebroventricular 10 µmol L-Glutamate injection. In **Group 3** 40 mg/kg N (omega)-nitro-L-arginine methyl ester was given IV before one hour intracerebroventricular 10 µmol L-Glutamate injection. Remifentanil infusion in 6µg/kg/min dose is started 5 minutes before L-Glutamate injection. Heart rate, systolic arterial pressure and mean arterial pressure were measured. Heart rate and mean arterial pressure were recorded. During 15 minutes subsequently intracerebroventricular L-Glutamate injection, premature ventricular complexes, bigemine ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, ST-segment changes and T wave inversions were recorded.

**Results:** When incidences of Heart rate, rate-pressure product means, premature ventricular complexes and bigemine ventricular arrhythmias were compared between groups, significant differences were not determined. MAP was more significant in group 2 than the other groups (p<0,05). Ventricular tachycardia, ST-segment changes and T wave inversions were detected significantly low in group 3 (p<0,05).

**Conclusion:** It is found that 5 minute infusion of remifentanil in 6µg/kg/min dose prevents life threatening ventricular tachycardia and myocardial ischemic symptoms, in arrhythmia model born of combining of myocardial ischemia and central sympathetic hyperactivity in rabbits.

**Keywords:** central sympathetic hyperactivity, myocardial ischemia, opioids, ventricular arrhythmia

## **GİRİŞ ve AMAC**

Sempatik sistemin aktive olması, hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi sırasında oluşan aritmiler gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarına neden olur (1). Akut miyokardiyal iskemi sırasında sempatik aşırı aktivitenin kontrol altına alınmasının koruyucu etkisi deneysel olarak saptanmıştır (2). Ayrıca, sempatik aktivitenin artışı ve vagal aktivitenin azalması ile karakterize olan otonom sinir sistemindeki dengesizlik, miyokardiyal elektriksel kararsızlıkla sonuçlanmakta ve buna bağlı olarak iskemik olayların oluşmasına neden olmaktadır (3). Fentanil gibi opioid reseptör agonistlerinin, sempatik sinir sistemine belirgin olarak inhibitör etkisinin olduğu bildirilmiştir (2).

Opioidlerin perioperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlaması en büyük avantajlarından birisidir (4). Kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde rol alan opioid reseptörlerinin, hipotalamus ve beyin sapındaki kardiyovasküler ve respiratuvar merkezlerde (4), kardiyak miyozitlerde (5), kan damarlarında (6), sinir uçlarında (7) ve adrenal medullada (8) lokalize olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca opioid reseptörlerinin kardiyovasküler cevapların düzenlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiştir (9,10).

Miyokard dokusunda delta ve kappa opioid reseptörleri bulunmaktadır (10). Hem delta (özellikle delta-1) (11,12) hem de kappa opioid reseptörünün (13,14) opioidlerin oluşturduğu kardiyoproteksiyonda rol aldığı saptanmıştır. Morfinin kardiyoprotektif etkisini, delta opioid reseptörünü aktive ederek gösterdiği bildirilmiştir (12). Benzer şekilde sentetik opioid olan fentanilin'de, ratlarda oluşturulan ventrikül iskemi modelinde delta opioid reseptörünü aktive ederek kardiyoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (15,16). Deneysel çalışmalarda opioidlerin kappa ve delta opioid reseptörlerini aktive etmesi sonucunda miyokardiyal iskemiye bağlı oluşan aritmilere karşı koruyucu etkileri ve infarkt volümünü azalttığı gösterilmiştir (17,18). Opioid reseptörlerinin aktive olmasının iskemik hasarı sınırlayıcı ve aritmi oluşumunu önleyici etkileri sarkolemmal ve/veya mitokondriyal potasyum ATP kanalları aracılığı ile oluşmaktadır (18).

Remifentanil yeni ultra-kısa etkili, potent fenilpiperidin opioid analjezik ajandır ve nonspesifik kan ve doku esterazları tarafından hızlıca metabolize olur (19). Analjezik potansi fentanile benzer ve morfinden 100 kat fazladır (20). Remifentanilin kimyasal

özellikleri fentanil ailesine benzer, zayıf bazdır ve yüksek lipid çözünürlüğü vardır. Remifentanil plazma proteinlerine % 70 oranında bağlanır (en çok alfa-1-asid glikoprotein). Primer metabolizması esterifikasyondur ve karboksiasid metaboliti oluşur. Remifentanil kanda eritrositler tarafından yıkılmaktadır ve pseudokolinesterazların eksikliğinden etkilenmez (21). Remifentanilin postoperatif solunum depresyonu yapmadan cerrahi sırasında yüksek dozlarda kullanımına izin veren farmakokinetik etkisi, bu ilacın kullanımının giderek artmasına neden olmaktadır (19).

Remifentanil yüksek derecede mü opioid reseptör selektivitesine (EC 50=2,6nm), zayıf delta (EC 50=66nm) ve kappa (EC 50=6,1µm) opioid reseptör afinitesine sahiptir (22). Sol ventrikül iskemisi oluşturulan ratlarda iskemi öncesi verilen remifentanilin doza bağlı infarkt alanını azalttığı ve infarkt alanındaki azalmanın mü, delta ve kappa reseptörleri antagonistlerinin verilmesi ile önlendiği veya azaltıldığı saptanmıştır (19). Ratlarda yapılan bu çalışmada infarkt alanını azaltan en etkin dozun 6µg/kg/dk (19) olduğu bildirilmiştir.

Santral sinir sisteminin, L-Glutamate ile farmakolojik stimülasyonun sempatik aktiviteyi belirgin bir şekilde arttırdığı ve bunun da miyokardiyal oksijen tüketiminin önemli ölçüde artmasına neden olduğu gösterilmiştir (23,24). Ng-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)' e tabi tutulan tavşanlardaki L-Glutamate ile ortaya çıkan santral sinir sistemi aktivasyonu, myokardiyal iskemiyeye neden olmaktadır (24). L-NAME, nitrik oksid (NO) sentezini engelleyen L-arginine'nin bir analogudur (25). L-arginine-NO yolağının bloke edilmesi, koroner arterlerde olduğu gibi, sistemik arterlerde de vazokonstriksiyona neden olmaktadır (26,27). Ng-monomethyl-L-arginine (L-NMMA), Ng-nitro-L-arginine (L-NNA) ve onun methyl ester'i (L-NAME) gibi L-Arginine analogları, nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleridir. L-Arginine analoglarının uygulanması ile sağlanan NOS inhibisyonu ile hem deneklerde hem de insanlarda vazokonstriksiyon ve arteriyel kan basıncının artması görülmüştür (28). Bu durum endotelial NO üretiminden kaynaklanan vazodilatasyonun ortadan kalkması ile açıklanmaktadır (28). Sistemik NOS inhibisyonuna verilen cevap sempatik sinir sisteminin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (28).

## AMAÇ

Bu çalışmada tavşanlarda oluşturulan santral sempatik aşırı aktivite ile indüklenen miyokardiyal iskemi modelinde 6µg/kg/dk (19) infüzyon dozundaki remifentanilin, antiaritmik, antiiskemik etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KARDİYOPROTEKSİYON**

Kardiyoproteksiyon terimi, ani ölümlerden, kardiyak elektriksel kararsızlıktan ve miyokardiyal iskemiden korunmak için uygulanan farmakolojik yaklaşımların yararlı etkilerini tanımlamak için kullanılır (24). Kardiyoproteksiyon, miyokardiyal hasarı önleyerek veya azaltarak kalbi koruyan mekanizmaların tümünü kapsar (24,29).

Sempatik sistemin aktive olması, özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda, miyokardiyal iskemiye veya ventriküler aritmiye neden olabilecek hiperdinamik kardiyovasküler cevaplar ortaya çıkarır (2).

Sempatik aktivitenin periferik ya da santral etkili ilaçlarla düzenlenmesi, kardiyoprotektif etkileri ortaya çıkarır. Sempatik aşırı aktivite, santral sinir sistemini doğrudan etkileyen ilaçlarla etkili bir şekilde kontrol edilebilir. Fentanil gibi opioid reseptör agonistlerinin, santral olarak sempatik aktiviteyi azalttığı bilinmektedir (30). Miyokardiyal iskemi sırasında; miyokard dokusundaki, sempatik sinir uçlarında noradrenalin birikmesinin iskemik hasarın artmasına neden olduğu gösterilmiştir (19). Ratlarda yapılan miyokardiyal iskemi reperfüzyon modelinde intratekal verilen morfinin mü opioid reseptörünü aktive ettiği, iskemik alanı azalttığı ve somatokardiyak refleksi baskıladığı saptanmıştır (31). Santral sinir sistemi mü opioid reseptörü aktivasyonu ile miyokardın sempatik sinir sistemi tarafından etkilenmesi inhibe edilebilir (19). Ayrıca miyokardiyal iskemi sırasında oluşan noradrenalin salınımını ve miyokardiyal hasarı azaltabilir (19). Bu veriler remifentanil bazlı anestezi alan ratlarda azalmış kalp atım hızının gözlenmesiyle desteklenmiştir (19). Diğer bir çalışmada morfinin miyokard dokusundaki delta ve kappa opioid reseptörü aktivasyonu ile miyokard dokusunun korunmasını sağladığı bildirilmiştir (32). Eğer opioid reseptörlerinden herhangi birinin aktivasyonu miyokard iskemisi ile indüklenerek artan kalsiyumun miyokard hücrelerine girişini azaltırsa kardiyoproteksiyon sağlanmış olur. Kalbin içindeki ya da dışındaki başka bir reseptörün aktivasyonu ek bir koruma sağlamaz (19). Opioid reseptör agonistlerinin kardiyovasküler sisteme etkileri; santral sempatik aktiviteyi inhibe ederek, sempatik ve

parasempatik dengeyi değiştirmeleri sonucunda oluşmaktadır. Kan-beyin bariyerini geçemeyen opioid-reseptör agonistlerinin, iskemik aritmilere karşı koruyucu etki göstermeleri ise muhtemelen periferik opioid reseptörlerinin aktive edilmesi ile gerçekleşmektedir (33). Opioidlerin miyokardiyal iskemi üzerine etkileri karmaşıktır. Örneğin izofluran ile karşılaştırıldığında opioidler miyokardiyal fonksiyonları daha iyi korumaktadır (21). Koroner arter *bypass* cerrahisi yapılan hastalarda ağrı tedavisinde kullanılan sufentanilin miyokard iskemisini azalttığı bildirilmiştir (21). Yüksek dozda kullanılan opioidlerin miyokard perfüzyonunu ve oksijen sunumunu inhalasyon anestezi ajanlarına göre daha iyi koruduğu gösterilmiştir (21).

Miyokard iskemisi oluşturulan tavşanlarda beta bloker tedavisine başlanması ventriküler aritmi sıklığını ve mortalite oranını azaltır (24). Beta-blokerlerin kardiyoprotektif etkisi, temel olarak kalp atımlarının otonomik kontrolü üzerindeki etkisi ile bradikardi oluşturmasına, yani kardiyak sempatik aktiviteyi inhibe etmesine bağlıdır (24). Santral etkili sempatomodülatör ilaçlardan klonidin ve rilmenidinin ventriküler aritmi sıklığını, miyokardiyal iskemiyi ve mortalite oranını azalttığı bildirilmiştir (24).

## **OPIOİDLER**

Opioid analjezikler primer analjezik olarak ya da postoperatif ağrıyı azaltmak için sıklıkla kullanılmaktadırlar. Santral sinir sistemindeki spesifik reseptörler aracılığı ile ağrılı uyarana verilen otonomik, endokrin ve somatik cevapları azaltırlar (21). 1960'ların başında kardiyak cerrahi ve koroner yoğun bakım ünitelerinde opioidler tamamlayıcı anestezi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Opioidler, ciddi kapak hastalığı ve konjenital kalp hastalığı olan hastaların anestezi uygulamalarında kardiyovasküler stabiliteyi nedeniyle tercih edilirler (21).

Opioidler doğal, yarı-sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılmaktadır (21).

**Tablo 1:** Opioid bileşiklerin sınıflaması

Doğal opioidler	Morfin
	Kodein
	Papaverin
	Thebain
Semisentetik opioidler	Eroin
	Dimorfon/morfinon
	Thebain türevleri (etorfin, buprenorfin...)
Sentetik opioidler	Morfinan serileri (levorfanol, butorfanol...)
	Difenilpropilamin serileri (metadon)
	Benzomorfan serileri (pentazocin)
	Fenilpiperidin serileri (meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil)

### Etki Mekanizmaları

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Beş tip opioid reseptörü vardır: Mü (mü-1 ve mü-2), kapa, delta ve sigma ve epsilon (34).

**Tablo 2:** Opioid Reseptörlerin Sınıflaması

Reseptör	Etkileri
Mü-1	Supraspinal analjezi
Mü-2	Solunum depresyonu, bağımlılık, öfori
Kapa	Spinal analjezi, sedasyon, miyozis
Delta	Motor ve idrar fonksiyonlarında rolü olduğu sanılmakta
Sigma	Disfori, hallüsinasyon, solunum stimülasyonu
Epsilon	Hormonal etkiler

Opioid reseptörlerinin, G protein reseptör kompleksi ile etkileşimi sonucu meydana gelen fosforilasyon ve glikolizasyon, opioid-ilişkili analjezik etkiden, desensitizasyondan ve reseptörden G proteininin ayrılmasından sorumludur (21). Opioidlerin sinir sisteminin birçok bölgesinde, sinaptik aralıkta hem presinaptik (indirekt) hem de postsinaptik (direkt)



indükleyici ve inhibitör etkileri vardır. Opioidlerin direkt inhibitör etkileri pertussis toksinine duyarlı  $G_i/G_o$  proteinlerine bağlı opioid reseptörlerince görülürken direkt eksitatuvar etkileri ise kolera toksinine duyarlı  $G_s$ -benzeri proteinlerle oluşmaktadır (21).

Opioidlerin eksitatuvar etkileri de bulunmaktadır. İndirekt etkiler internöron disinhibisyonuyla oluşurken, direkt etkiler  $G_s$  protein aracılı nöronal eksitasyon ile oluşur. Bu mekanizma, opioidlerin bazı nöroeksitatuvar cevaplarını açıklamaktadır (21).

### **Kardiyovasküler Etkileri**

Opioidler sadece analjezi sağlamak için değil, ağrılı uyarı varlığında veya yokluğunda stabil bir hemodinami sağlamak için de kullanılmaktadır (21). Bir çok faktör, anestezi indüksiyonu, trakeal entübasyon ve cerrahi işlemler hemodinamik profile etki eder; bu faktörler,  $\beta$ -adrenerjik ve/veya  $Ca^{++}$  kanalı blok seviyesi, preoperatif ventrikül fonksiyonu, volüm durumu, hastanın alışkanlıkları, uygulama ve premedikasyon tipi ve olgunun uyanıklılık durumudur. Tüm bunlara ek olarak, opioid seçiminin de etkisi vardır. Örneğin, sufentanil, fentanilin ekipotent dozundan daha etkindir. Sufentanil, kardiyopulmoner *bypass*, *bypass* sonrası ve postoperatif periyotta vazodilatör gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (21).

Fentanilin doza bağımlı pozitif inotropik etkisinin olası mekanizmaları; katekolamin salınımına veya direkt miyokardiyal adrenerjik etkiye bağlıdır. Genellikle, kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı, kalp debisi, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter oklüzyon basıncı gibi hemodinamik değişikliklerin yüksek fentanil dozlarında sabit kaldığı bildirilmektedir (21).

Santral nöral aracılı mekanizmalar, opioid kaynaklı bradikardinin temel mekanizmasıdır. Morfinin, sinoatriyal düğüm ve atriyoventriküler ilettime direkt etkisi olduğu bildirilmiştir. Fentanilin ise atriyoventriküler düğüm iletimini yavaşlattığı, R-R aralığını, atriyoventriküler düğüm refraktör periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzattığı gösterilmiştir (21).

Yüksek doz opioid kullanılmasının miyokardiyal perfüzyonu ve O<sub>2</sub> istek/sunum oranını inhalasyon anesteziplerinden daha iyi koruduğu saptanmıştır (21). Alfentanilin, koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda fentanil ve sufentanile göre daha fazla miyokardiyal iskemiye neden olduğu gösterilmiştir (21). İntravenöz yoldan kullanılan morfinin oluşturduğu hipotansiyonun nedeni primer olarak sistemik vasküler rezistansı azaltmasına bağlıdır. Morfinin histamin salınımından başka damar düz kasına direk etkisi de vardır. Remifentanil ya da fentanil uygulamasının histamin salınımı yapmadığı gösterilmiştir (35). Opioidlerin hemodinamik etkileri santral sinir sisteminden sempatik çıkış, spesifik vagal etki, histamin salınımı ya da direk miyokardiyal ve vasküler etkileriyle ilişkilidir. Fentanil sonrası görülen hipotansiyon sıklıkla bradikardiyle ilişkilidir ve santral sinir sistemi sempatik vazoregülatuar akımda azalmayla oluşur (35).

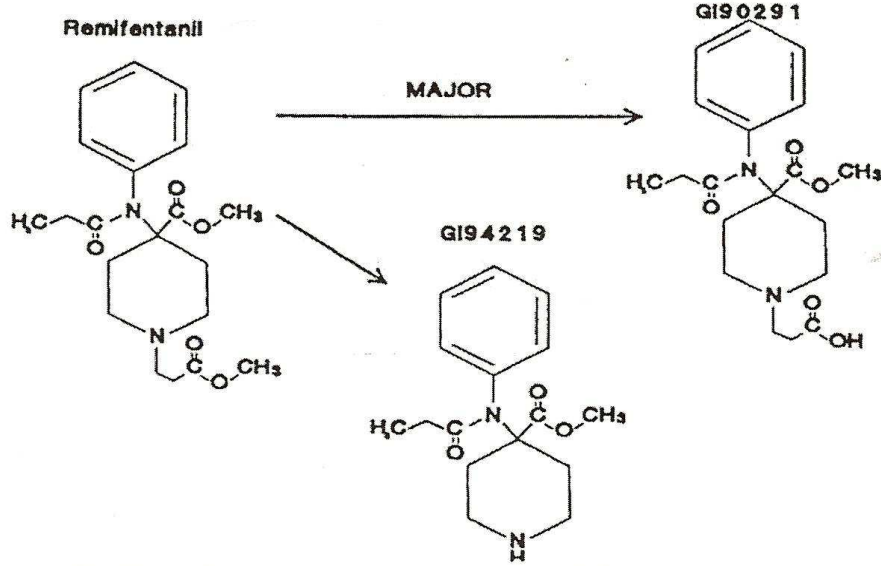
Endojen opioidlerin ya da eksojen olarak uygulanan opioidlerin, özellikle kappa agonistlerinin, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini belirlemek zordur. Çünkü opioidlerin fizyolojik etkileri; doz, etki yeri, veriliş yolu, etkilediği reseptörler gibi farmakolojik değişkenlere bağlıdır. Opioidlerin etkileri, hem beynin belirli bölgelerine santral olarak yerleşmiş opioid reseptörleri, hem de kardiyovasküler fonksiyonun kontrolünü düzenleyen ve periferik olarak yerleşen opioid reseptörleri tarafından düzenlenir. Periferde opioid peptid salgılayan nöronların yerleri ve opioid reseptörleri, bazı organ sistemleri (gastrointestinal sistem gibi) için, diğerlerinden (kalp ve damarların düz kasları gibi) daha net bir şekilde tanımlanmışlardır (33).

Opioidlerin özellikle miyokardiyal kontraksiyon mekanizmaları üzerine etkileri diğer inhalasyon ve intravenöz anesteziplerden daha azdır. Koroner arter cerrahisinde sol ventrikül fonksiyonları daha iyi olanlarda fentanil anestezisi sırasında hipertansiyon daha sık olmaktadır. Miyokard fonksiyonu iyi olan hastalar cerrahi uyarı ile sistemik vasküler rezistansı ve kardiyak indeksi arttırabilmektedirler. Kardiyak rezervi sınırlı olan hastalar, kalp debisini arttıramamakta ve sonuç olarak kan basıncı artmamakta ve zamanla düşmektedir. Opioidlerin reseptör dışı etkileri negatif inotropiye neden olmaktadır bu da en çok meperidin kullanıldığında görülmektedir. Birçok kanıt fentanilin kontraktilite üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda miyokard üzerine negatif inotropik etkili olduğu, bazılarında pozitif inotropik etkili olduğu bildirilmektedir (21). Olası pozitif

inotropik etkileri katekolamin salınımı ile ya da direk etkiyle ilişkilidir. Genellikle yüksek doz fentanilden sonra hemodinamik parametreler (kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı, kardiyak debi, pulmoner vasküler rezistans, sistemik vasküler rezistans) değişmemektedir. Fentanil ortalama arteriyel basınç ve kardiyak performansta minimal değişikliğe neden olur. Sufentanil hemodinamik instabilite yapmazken kardiyak depresyon yapabilmekte kardiyak indeks ve pompa fonksiyonunda değişikliğe neden olmaktadır. Alfentanil ile de hemodinamik değişiklikler minimal olmaktadır (21).

## **REMİFENTANİL**

Remifentanil(GI87084B) bir piperidin türevi, 3-(4-metoksikarbonil-4 [(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil selektif mü resptör agonistidir. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. Çok kısa etkili bir ajandır (20,22). İçerdiği ester bağı sayesinde, kan ve diğer dokuların nonspesifik esterazları ile metabolize olması, diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetiğe sahip olmasını sağlamaktadır. Ester hidrolizi ile son eliminasyon yarı ömrü 3,8-8,3 dakikadır. Hızlı etkisi plazma ve etki kompartmanındaki dengenin hızlı olmasına bağlıdır (36). Remifentanilin; plazma ve etkilediği kompartmanlar arasında eşitlenme yarı zamanı ( $t_{1/2k_{eo}}$  = kan-beyin eşitlenme hızı) 1.0-1.5 dakikadır. Bu kısa  $t_{1/2k_{eo}}$  değeri aynı zamanda hızlı redistribüsyon ile birliktedir ve bu nedenle, bolus uygulamayı takiben ilacın pik etkisi 1.5 dakika içinde ortaya çıkmaktadır. Klirensi, birçok değişkenden (bolus veya infüzyon uygulaması, karaciğer ve böbrek işlevleri, cinsiyet, ilaç etkileşimi) etkilenmediği için önceden tahmin edilebilir (36). *Context-sensitive half-time* olarak bilinen, santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun %50 oranında azalması için gereken süre, diğer ajanlarda uygulanan süreden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikadır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği hızlıca sona ermektedir (36).



**Şekil 1.** Remifentanil ve metabolitleri

Remifentanil metabolizması sonucu N-dealkilasyon yolu ile oluşan minör metaboliti GI-94219'dir. Major metaboliti ise nonspesifik plazma ve doku esterazları tarafından ekstrahepatik yolla oluşan karboksilik asitdir (GI-90291) (Şekil 1). Major metabolik ürün olan GI-90291, remifentanilden 1/2000-1/4000 oranında daha az etkilidir ve remifentanilin klinik dozlarında herhangi bir etki oluşturmaz. Remifentanilin serbest bazı glisin ile bağlanmıştır ve inhibitör nörotransmitter olan glisinin intratekal verilmesi motor güçsüzlüğe neden olduğundan spinal ve epidural kullanım için geliştirilmemiştir. Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıklarından butirikolinesteraz (psödokolinesteraz) aktivitesinin azaldığı durumlarda doz ayarlanması gerekmez (21).

Hemodinamik etkileri diğer mü opioid grubu ilaçlarla benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızını, kan basıncını ve kardiyak debiyi düşürürler. Bu etkiler, santral olarak vagal sinir aktivitesinin artmasından ve mü opioid reseptörlerin stimülasyonundan kaynaklanmaktadır (35,37). Arteriyel barorefleks cevabın korunması, anestezi sırasında stabil bir hemodinami sağlanması açısından önemlidir. Remifentanil, arteriyel barorefleks

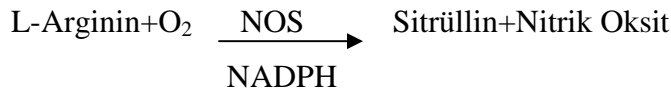
cevabı korur. Arteriyel barorefleks cevabın korunması, remifentanil anestezisi sırasında hemodinamik değişikliklerin stabil seyretmesine katkıda bulunur (37).

Diğer mü opioidleri gibi remifentanil’de, doza bağımlı solunum depresyonuna yol açmaktadır. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesinin yalnızca doza değil, yaşı, genel tıbbi durum, ağrı bulunması ve çok sayıda etmene bağlı olduğu açıktır. Solunum depresyonu ilacın özelliklerinden dolayı kısa sürelidir. Diğer opioidler gibi remifentanil de kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir (36).

## NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO), organizmada yaygın olarak bulunan ve birçok hücre ve dokuda doğal olarak sentezlenen bir moleküldür. NO’in normal fizyolojik olayların düzenlenmesinde ve çeşitli patolojik süreçlerin gelişiminde önemli rol oynadığı sistemlerden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Normal homeostazı sağlamada nitrik oksit’in aracılık ettiği temel olaylar miyokard kontraktilitesi, vasküler tonus, trombosit-endotel etkileşimleri ve lökosit adezyonunun düzenlenmesidir (25).

NO, arjininin nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim ailesi tarafından oksitlenmesiyle ya konstitutif (esas) ve kalsiyum bağımlı ya da indüklenebilir ve kalsiyum bağımsız olarak sentezlenir (25).



Bu reaksiyon aynı zamanda L-Arginin-Nitrik Oksit Yolu olarak da bilinmektedir

NOS, incelenen fizikokimyasal ve kinetik özelliklerine göre 2 gruba ayrılmaktadır (38).

1-Konstitutif nitrik oksit sentetaz (cNOS): Bu izoenzim özellikle damar endoteli, idrar yolu dokuları, periferik ve santral sinir sistemi gibi dokularda lokalize olmuştur. NOS, bu dokularda her zaman mevcuttur, ancak aktif değildir. Hücre içi iyonize kalsiyum

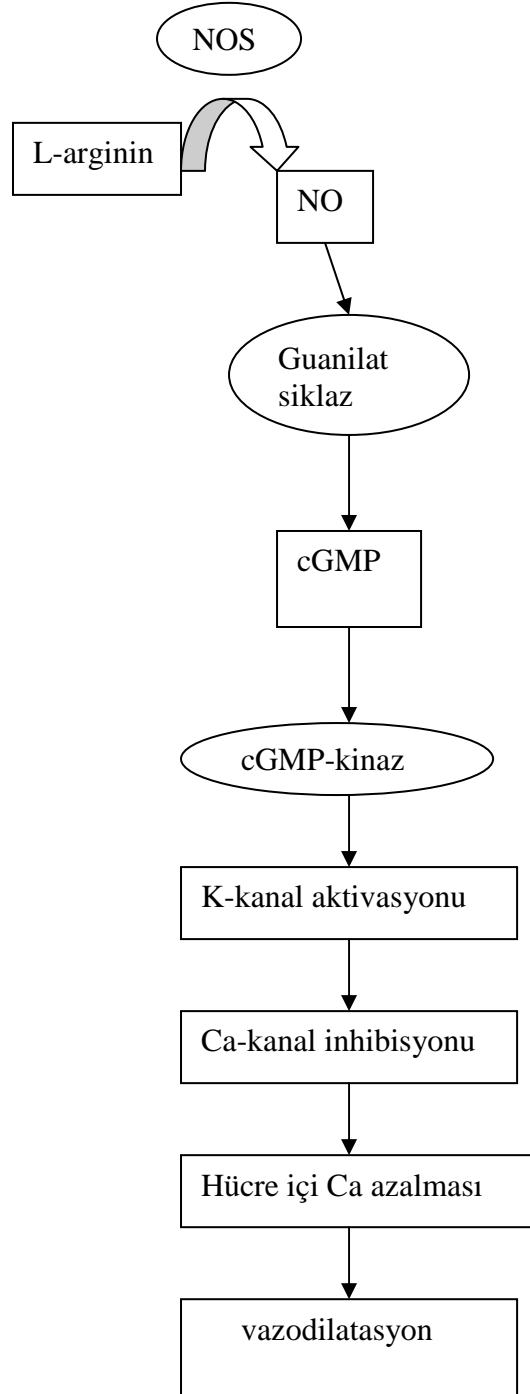
konsantrasyonunun arttığı durumlarda iyonize kalsiyum kalmodulin ile birleşerek NOS enzimini aktive eder ve L-Arjininden NO sentezi gerçekleşir. Ancak sentez süresinin çok kısa olması, sentezlenen NO miktarının çok az olmasına neden olmaktadır. Çünkü iyonize kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı an enzim inaktif forma geçerek NO sentezi durmaktadır. Enzim, kalsiyum- kalmodulinle aktive olması nedeni ile kalsiyuma bağımlı-NOS veya cNOS olarak sınıflandırılmıştır (38).

2- İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS): Bu tip NOS konstitutif tipin aksine hücre içinde bulunmaz. Özellikle makrofaj ve damar endotel hücrelerinde sentez edilmektedir. NO, damar düz kas hücre membranında bulunan guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz ise GTP'den bir ikincil haberci olan siklik GMP oluşumunu artırır. Siklik GMP kas gevşemesi, sinapstan uyarı geçişi gibi hücre içi olayları regüle eder. Böylece NO guanilat siklaz aktivitesini etkileyerek vazodilatasyona neden olur (38). Güçlü bir vazodilatatördür, guanilat siklaza bağlanır ve onun aktivitesini yaklaşık 400 kat artırır (25). Endotel kaynaklı NO damar düz kaslarının gevşemesini sağlayarak kan akışı ve basıncının ayarlanmasını sağlamaktadır. Bu etki sistemik dolaşımında meydana geldiği gibi koroner, serebral, mesenterik ve pulmoner damarlarda da gözlenmektedir (38).

NO, sadece direk vazodilatatör olarak değil, aynı zamanda noradrenerjik iletimi inhibe ederek de vazokonstriksiyona karşı oluşan cevapları inhibe eder. NO, sempatik sinirlerden noradrenalinin serbest bırakılmasını presinaptik olarak inhibe eder. Sempatik sistem aktivasyonu ile oluşan vazokonstriktör tepkiler NO ile inhibe olur, inhibisyon presinaptik ve postsinaptik mekanizmalar ile meydana gelir (28).

NO'nin kalpte oluşturduğu etkiler siklik GMP'ye bağımlı ve bağımsız etkiler olarak ortaya çıkar. NO'nin hem pozitif hem de negatif inotropik etkisi bulunmaktadır. Ancak sonuç olarak NO, kalp kasılmasını inhibe etme yönünde hareket eder. NO, ayrıca miyozitlerin mitokondriyal solunumunu inhibe ederek kalbin oksijen tüketimini azaltır (38).

NO çözüdür ve membrana bağlı guanilat siklazı aktive eder ve siklik GMP sentezlenir. Siklik GMP, siklik GMP kinazı aktive eder. Bu enzim çeşitli mekanizmaları aktive ederek hücre içi Ca konsantrasyonunu düşürür ve vazodilatasyon oluşur (39).

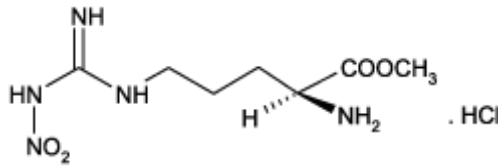


**Şekil 2.** NO etki mekanizmasının şematik gösterimi.

### NOS İnhibitörleri:

L-NMMA (monometil–L-arginin), L-NAME (nitro-L-arginin metil esteri), S-metil–L-tiositrülin, aminoguanidin, S-metilisotioüre, 7-nitroindazol (7-Nİ; daha çok nöronal NOS'ı inhibe eder), 2-merkapttoetilguanidin (25).

**L-Arginin analogları:** L-NMMA (monometil –L-arginin), L-NA (nitro-L-arginin), L-NAME (nitro-L-arginin metil esteri) (25, 28, 38).



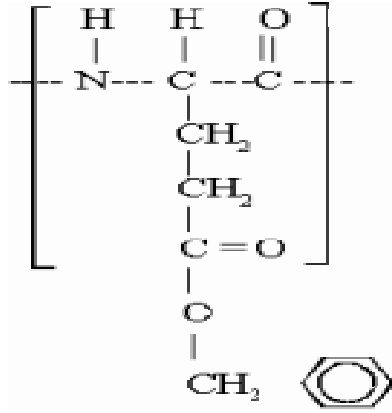
**Şekil 3.** L-NAME kimyasal yapısı

L-Arginine analoglarının uygulanması ile sağlanan NOS inhibisyonu, vazokonstriksiyon ve kan basıncında artış ile sonuçlanmıştır (2, 24, 28, 38, 40, 41). Bu durum endotelial NO üretiminden kaynaklanan vazodilatasyonun ortadan kalkması ile açıklanmaktadır. NOS inhibisyonu ile oluşan tepkiler sempatik sinir sisteminin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (28).

Ratlara kronik olarak oral L-NAME verilmesi kan basıncı ve kalp atım hızında artışa neden olmaktadır (41). Gangliyon blokerleri, L-NAME ile yapılan NOS inhibisyonu sırasında kan basıncında kontrol grubundan belirgin olarak daha fazla bir düşüşe neden olmuştur. B-bloker uygulaması da kalp atım hızında ve kan basıncında L-NAME verilen grupta, kontrol grubundan daha fazla düşüşe neden olmuştur. Ratlarda, L-NAME'in intraserebroventriküler verilmesi atenolol tarafından baskılanan kan basıncında ve kalp atım hızında artışa neden olmuştur (41).



## L-GLUTAMAT



Şekil 4. L-Glutamatın kimyasal yapısı

L-Glutamat, glutaminaz aktivitesi ile L-glutaminden sentezlenir. Elektriksel aktivite sonucunda sinaptik sonlardan  $Ca^{++}$ 'a bağımlı L-Glutamatın salınımının gösterilmesi ve periferik sinir sisteminde de asetilkolin ve noradrenalin salınımlarının buna paralellik göstermesi, L-Glutamatın nörotransmitter olduğunu destekler. L-Glutamat tüm memeli SSS de kesinlikle en belirgin eksitatuvar ileticidir. Etkisini birçok reseptör aracılığıyla gösterir. Glutamat-bağımlı sinaptik uyarının hasara uğraması büyük olasılıkla SSS fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. L-Glutamat ve onun bazı analogları fosfatidilinositol hidrolizini uyarır ve intrasellüler  $Ca^{++}$  mobilizasyonunu artırır. Bu etki, bilinen antagonistler tarafından antagonize edilemez (42).

Nöronal glutamat birçok uyarı ile veziküllerden salınır. Bu  $Ca^{++}$  bağımlı bir mekanizmadır ve serebral iskemi sırasında  $Na^+$  ve  $K^+$  nın membran boyunca oranları azalınca bu mekanizma görülebilir. Glutamat salındığında presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin birçok alt tipine etki eder. Glutamatın sinaptik salınımı, metabotropik (mGluR), kolinerjik (nikotinik ve muskarinik), adenosin, kappa opioid, gama-aminobütirik asit-B, kolesistokinin ve nöropeptid Y reseptörleri içeren presinaptik reseptörler tarafından kontrol edilir. İki tane major glutamat reseptör grubu vardır, iyonotropik ve metabotropik. İyonotropik reseptörler tetramerik ya da pentamerikdir ve N-metil-D-aspartat (NMDA) içerir ya da non NMDA reseptörleridir. NMDA reseptörleri sodyum ve kalsiyum için kapı

kontrol mekanizması görevini yapar. Non NMDA reseptörleri,  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonat (AMPA) içerir. Bu reseptörler hızlı eksitatuvar sinaptik iletim sağlarlar ve primer olarak  $\text{Na}^+$  iyonu girişiyle depolarize olan voltaj-bağımlı kanallarla ilişkilidir. Metabotropik reseptörler (mGluR) G proteinleri ile intrasellüler ikincil mesajcıya bağlanır (43).

Tavşanların lateral ventrikülüne L-Glutamat verilmesiyle sağlanan santral sempatik stimulasyon sempatik aktiviteyi belirgin şekilde arttırmakta bu da miyokardiyal oksijen tüketimini arttırmaktadır. Tekrarlanan L-Glutamat enjeksiyonları taşiflaksiye neden olur (23, 24).

## **TAVŞANLARDA KARDİYOVASKÜLER SİSTEM**

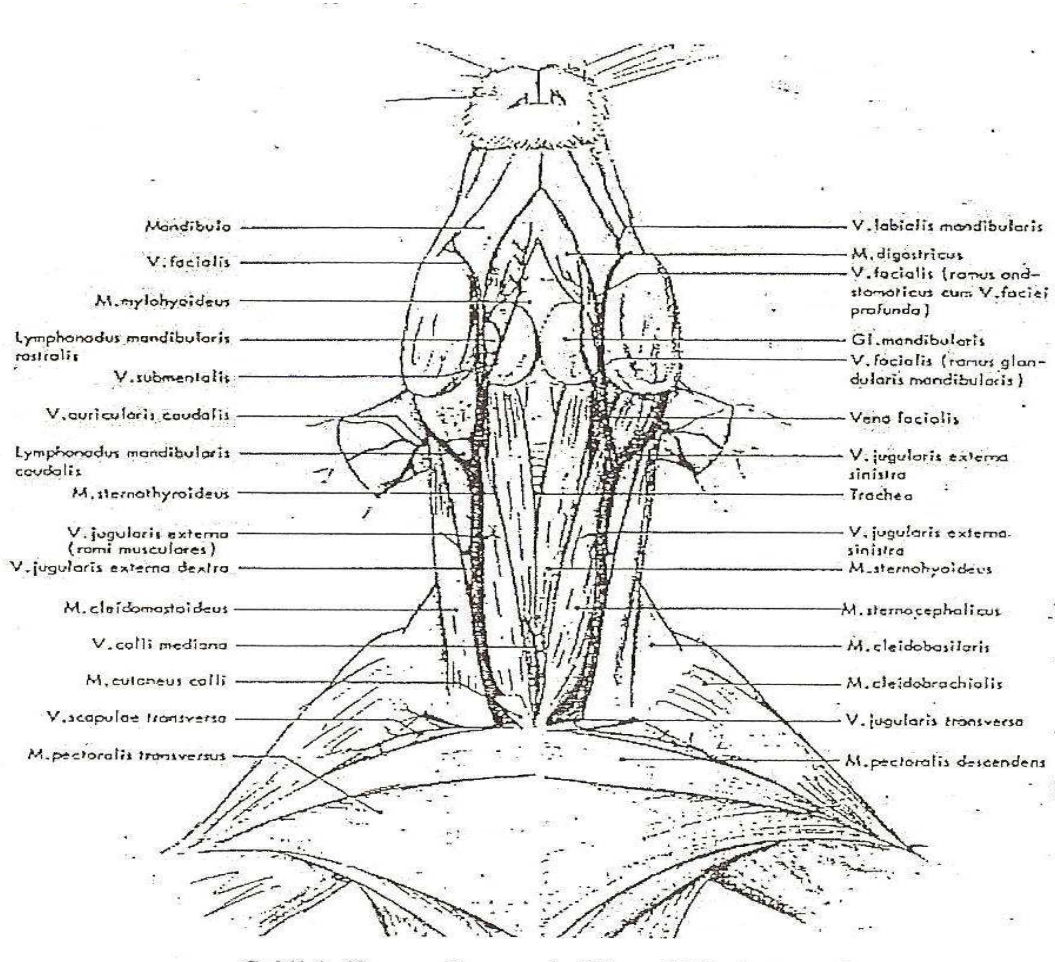
Tavşanların kardiyovasküler sisteminin benzersiz özelliği kalbin triküspit valvinin diğer memelilerde 3 yapraklı iken sadece 2 yaprağının olmasıdır. Tavşanda *pacemaker* hücrelerinin küçük bir grubu sinoatriyal düğümüne impuls üretir, bu özellik sayesinde pacemaker hücrelerin yeri saptanır; Sinoatriyel ve atriyoventriküler düğümler silindir ve uzun bir şekle sahiptir ve atriyoventriküler düğüm annulus fibrosusdan bir yağ tabakası ile ayrılır (44).

Tavşanın kardiyovasküler sisteminin diğer bir benzersiz anatomik özelliği depresör sinir olan aortik sinirin vagosempatik kökle yan yana olması ve bu kökten ayrılması nedeniyle, elektrodların implantasyonuna izin vermesidir. Aortik sinirin kemoreseptörü yoktur sadece baroreseptörü vardır (44).

Beynin kan ihtiyacını esas olarak internal karotid arter karşılar. Vertebral arterlerden gelen kan sınırlıdır. Tavşanın aortunun, kalp atımıyla ilişkili paternde, nörojenik uyarıdan kaynaklanan ritmik kontraksiyonları vardır (44).

## TAVŞANIN BAŞ-BOYUN ANATOMİSİ

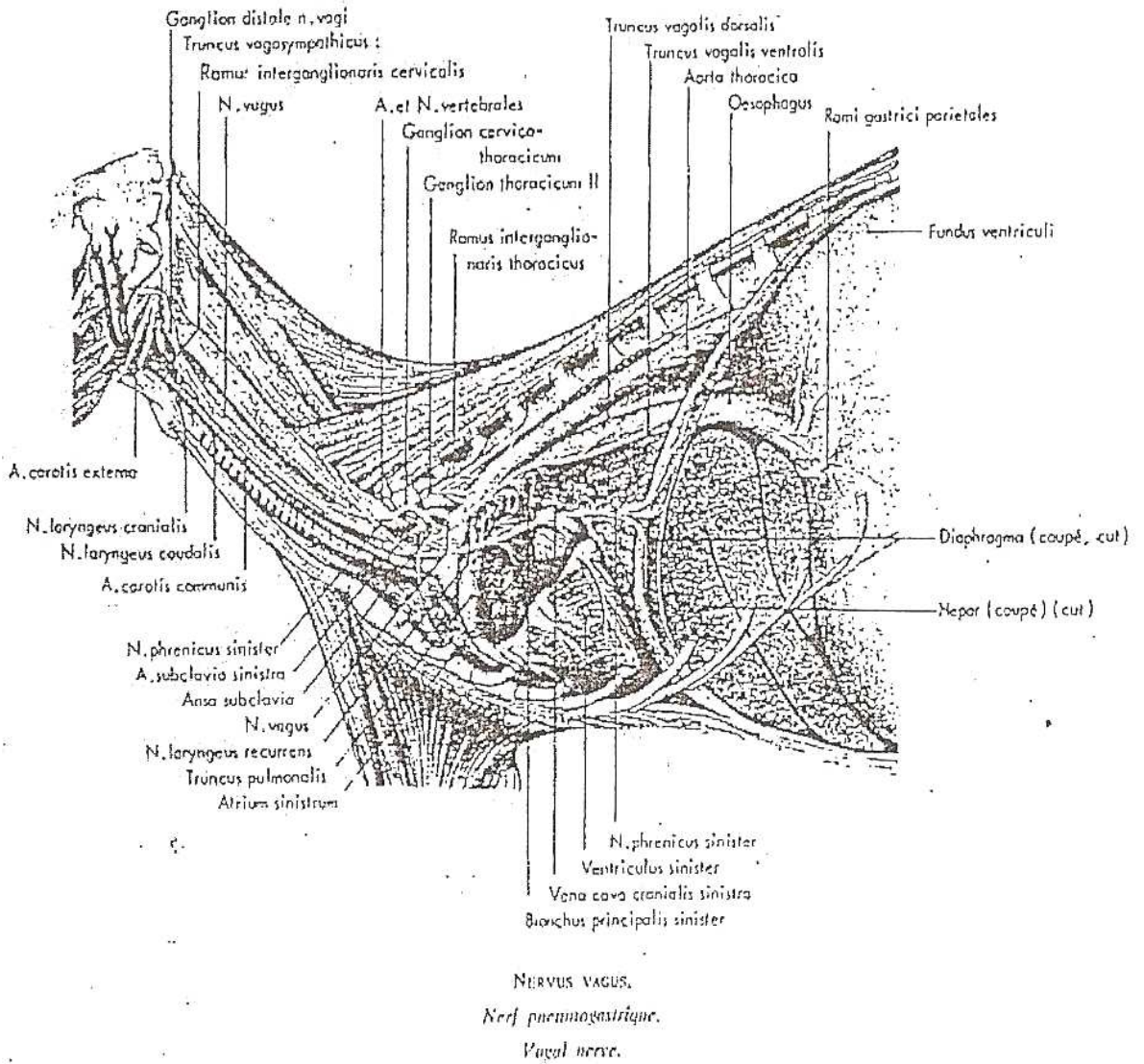
Tavşan boynunun ön yüzünde cilt-ciltaltı tabakasının altında servikal fasya bulunup, tüm dokuları tamamen örter. Servikal fasya orta hattın açıldığında, hemen altında trakeal halkalar gözlenir. Trakeanın ön yüzünde bulunan "musculus ribbon" ve hemen lateralinde "musculus sternohyoid" kasları, trakeaya tüm uzunluğu boyunca eşlik ederler. Bu kasların lateral komşuluğunda "musculus sternocephalicus", en dış bölümde "musculus oleidomasteideus" ve bu iki grup kas arasında, external jugular ven yer alır (45).



**Şekil 5.** Tavşan Boynunda Yüzeysel Diseksiyon

Yüzeysel servikal kas grubu geçildiğinde, sternohyoid kasının tam altında "musculus sternothyroideus" gözlenir. Bu kas grupları laterale doğru ekarte edildiğinde, orta hatta

trakea ve altında özofagus gözlenir. Özofagusun her iki yanında tüm servikal bölge boyunca komşuluk yapan karotid arter, hemen lateralinde ise internal juguler ven yer alır. Karotid arter ve internal juguler ven arasında vagal sinir uzanır. Nervus depressör, nervus interganglionaris servikalisten oluşan sinir paketi, karotid artere servikal bölge boyunca eşlik ederler (45).



Şekil 6. Tavşan Boynunda Derin Diseksiyon

**Tablo 3.** Tavşanın respiratuar, sikülatuar ve çeşitli biyolojik parametreleri(44)

<b>Parametre</b>	<b>Değerler</b>
Ağırlık	2-5 kg
Vücut ısısı	38,5°C-39,5°C
Solunum hızı	32-60 siklüs/dak
Akciğer ağırlığı (2,4 kg tavşan)	9,1 gr
Total akciğer kapasitesi	111±14,7 ml
Dakika volümü	0,6 litre/dak
Tidal volüm	4-6 ml/kg vücut ağırlığı
Ortalama alveolar çap	93,97 µm
Kalp atım hızı	200-300 atım/dak
pO <sub>2</sub>	85-102 mmHg
pCO <sub>2</sub>	20-46 torr
HCO <sub>3</sub>	12-24 mmol/litre
Arterial oksijen	% 12,6-15,8 hacim
Arterial sistolik basınç	90-130 mmHg
Arterial diastolik basınç	80-90 mmHg
Arterial kan pH	7,2-7,5

## **GEREC VE YÖNTEM**

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada, ortalama ağırlıkları 2000-2500 gram olan, 18 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışma öncesi hayvanların ortama adaptasyonları için, en az 2 gün beklenildi.

### **Anestezi ve Monitorizasyon**

Anestezi öncesi deneklerin vücut ağırlıkları kaydedildi. Deneklere kulak veninden 22G intravenöz kanül (Meyda Medikal LTD. ŞTİ, İstanbul, Türkiye) yerleştirildi. Anestezi induksiyonu; 40 mg/kg intravenöz sodyum tiyopental (Pental®, I.E. Ulugay İlaç Sanayi, Türkiye) ile gerçekleştirildi. Anestezi idamesi 15mg/kg/saat sodyum tiyopentalin sürekli intravenöz infüzyonu ile sağlandı. Elektrokardiyografi (EKG) monitorizasyonu için sağ ve sol alt ekstremitte ve sağ üst ekstremitteye pediatrik elektrotlar yapıştırıldı. EKG derivasyon II monitorize edilerek (Biopac MP 30 and Biopac BSL prov. 3.6.5, Biopac Systems, Santa Barbara, CA) tüm deney boyunca izlendi ve L-Glutamat enjeksiyonu sonrası 15 dk boyunca bilgisayara kaydedildi. Anestezi induksiyonundan sonra deneklerin boyunları traşlanıp temizliği sağlandıktan sonra, orta hattan vertikal cilt-ciltaltı insizyonu yapıldı. *Platysma* ve servikal fasya diseksiyonla trakeaya ulaşıldı. Trakea, krikoid kıkırdaktan sonraki üçüncü trakeal halkadan kesilerek, 3 mm iç çapında entübasyon tüpü (Portex®Portex Limited, Hythe Kent England) yerleştirildi ve 0.1 mg/kg vekuronyum bromid (Norcuron, Organon Teknika, İstanbul, Türkiye) uygulanarak mekanik ventilasyona (Kent Scientific, Norfolk, CT, USA ) başlandı. Solunum sayısı 25/dk ve tidal volüm 10 mL/kg olmak üzere %100 oksijen ile, solutuldu. End-tidal karbondioksit monitorize edilerek (Anesthesia Gas Monitoring 1304, Bruel & Kjaer, Copenhagen, Denmark.) ve 36-42 mmHg arasında tutuldu. Denekler supin pozisyonda yatırılarak rektal ısı probu monitorizasyonu eşliğinde, işlem süresince, vücut ısıları 37°C'de tutulacak şekilde servokontrollü lamba ile ısıtıldı. Sağ femoral vane, İV enjeksiyonların sağlanması için 22G IV kanül (Meyda Medikal LTD. ŞTİ, İstanbul, Türkiye) takıldı. Arteriyel basınç, sağ femoral artere yerleştirilen 20G IV kanül yoluyla ve transdusere (Pressure monitoring

Set, Bıçakçılar, İstanbul, Türkiye) bağlanarak monitörden (Petaş, KMA 250, Ankara, Türkiye) sürekli olarak izlendi. Cerrahi işlemlerin tamamlanmasının ardından denekler 30 dk süresince (bazal izlem dönemi) izlendi.

### **Çalışma Grupları;**

Denekler cerrahi işlemlerin bitiminden ve 30 dk bazal izlem döneminden sonra rastgele seçilerek randomize edildi.

**Grup 1 (n=6):** İntraserebroventriküler (İSV) 10µmol L-Glutamat (L-Glutamat, Sigma, Streinheim, Fransa) aşağıda bahsedilen yöntem ile verilerek santral sempatik stimülasyon sağlandı. Bu grupta L- Glutamat enjeksiyonundan 1 saat önce toplam 2 mL %0.9 NaCl İV enjeksiyonu yapıldı. Ayrıca L- Glutamat enjeksiyonundan 5 dk önce 2 mL %0.9 NaCl İV infüzyonuna başlandı.

**Grup 2 (n=6):** İntraserebroventriküler (ISV) 10 µmol L-Glutamat enjeksiyonundan 1 saat önce, L-Arjinin-nitrik oksid yolağı inhibe edilerek koroner vazokonstriksiyon oluşumu sağlamak ve myokardiyal iskemi şiddetini arttırmak için N (omega)-nitro-l-arginine methyl ester (L-NAME) (L-NAME, Sigma, St Louis, USA) 40 mg/kg İV verildi. L- Glutamat enjeksiyonundan 5 dk önce 2 mL %0.9 İV NaCl infüzyonuna başlandı.

**Grup 3(n=6):** İntraserebroventriküler (ISV) 10µmol L-Glutamat enjeksiyonundan 1 saat önce 40 mg/kg İV L-NAME verildi. L-Glutamat enjeksiyonundan 5 dk önce 6µg/kg/dk (19) remifentanil (Ultiva, GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) infüzyonuna başlandı.





## **Aritmilerin ve Myokardiyal İskeminin Değerlendirilmesi**

İntraserebroventriküler L-Glutamat enjeksiyonunun hemen ardından gelen 15 dk boyunca gerçekleşen prematür ventriküler kompleksler (PVK) kaydedildi. Her normal vuruyu izleyen bir PVK varsa bigemine ventriküler aritmi olarak değerlendirildi. Prematür ventriküler kompleksin en az 5 tanesinin art arda gelmesi ventriküler taşikardi olarak değerlendirildi. 0.1 mV'dan daha fazla ST-segment değişimleri ve simetrik T dalgası inversiyonları kaydedildi ve bunlar myokardiyal iskeminin yarı-nicel göstergeleri olarak kullanıldı.

### **Ölçümler;**

Kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) ölçüldü. KAH ve OAB değerleri kaydedildi. Hız-basınç ürünü (HBÜ) kalp atımının sistolik arteriyel basınç ile çarpılması ve uygun birimlere indirgenebilmesi için, sonucun 1000 ile bölünmesiyle hesaplandı. Tüm bu ölçümler her bir grup için bazal (ölçüm I), L-NAME veya % 0.9 NaCl verildikten 5 dk sonra (ölçüm II), infüzyona başladıktan 5 dk sonra (ölçüm III) ve glutamat enjeksiyondan sonra 15 dk içinde ölçülen maksimum değer (ölçüm IV) kaydedilerek yapıldı.

Deneklerden bazal (ölçüm I), L-NAME veya % 0.9 NaCl verildikten 30 dk sonra (ölçüm II) ve remifentanil veya % 0.9 NaCl infüzyonu sonrası (ölçüm III) olmak üzere üç kez 0,3 mL arteriyel kan örneği alındı ve kan gazı cihazında (Stat profile M, Nova Biomedical, USA) çalışıldı.

### **Deneyin Sonlandırılması;**

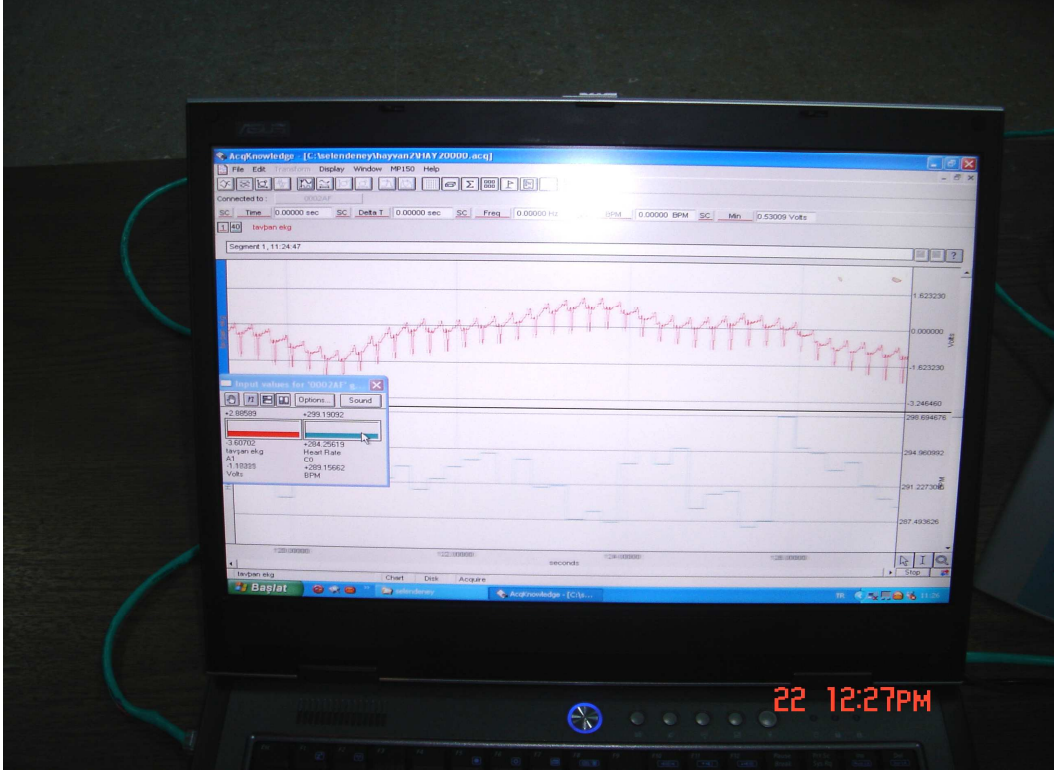
Denekler deneyin sonunda 120 mg/kg İV sodyum tiyopental verilerek sakrifiye edildi. Tüm deneklere deneyin sonunda, (İSV verilen L-Glutamatın verildiği yeri doğrulamak için) 100 µL miktarında metilen mavisi stereotaksik koordinatlar (Anterior-posterior: -4.5mm bregma'dan, sol: kranial yüzeyden aşağıya doğru -7.5 mm ve -6.0 mm) İSV enjekte edildi ve beyin, boyanın ventriküler bölgeye düzenli bir şekilde yayılıp yayılmadığını kontrol etmek üzere kesildi.

### **Deneklerin çalışmadan çıkarılma kriterleri**

İSV enjekte edilen metilen mavisi boyasının ventriküler bölgeye düzenli bir şekilde yayılmadığı denekler çalışma dışı bırakıldı.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistik analiz SPSS for Windows istatistik programının 11.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde verildi. Grup içi karşılaştırmalarda Friedman bunu izleyen Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis, bunu izleyen Mann-Whitney U testi ve Fisher Exact testi kullanıldı.  $P < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 7. Deneklerin EKG kayıtları



Şekil 8. Sol lateral ventriküle L-Glutamat enjeksiyonu



**Şekil 9.** Metilen mavisinin ventriküler alana düzenli şekilde yayılması

## **BULGULAR**

### **Vücut Ağırlığı:**

Gruplar arasında vücut ağırlığı ortalama değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Deneklerin Vücut Ağırlık Ortalamaları

Gruplar	Vücut ağırlıkları(gram)
Grup 1 (n=6)	2183,33 ±194,07
Grup 2 (n=6)	2266,66±206,55
Grup 3 (n=6)	2100,00±200,00

### **Kalp Atım Hızı:**

Gruplar arasında kalp atım hızı (KAH) ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Grup içi karşılaştırılmasında ise; Grup 1 de L-Glutamat sonrası maksimal kalp atım hızı diğer ölçümlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Grup 2’de L-NAME verildikten sonraki 5. dk KAH’ı bazal değere göre anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,04$ ). Grup 2’de L-Glutamat sonrası KAH’ı; diğer ölçümlerdeki KAH’a göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Grup 3’de bazal KAH, L-NAME veya remifentanil infüzyonu ve L-Glutamat sonrası KAH’ına göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Tablo 5.** Deneklerin Kalp Atım Hızı Ortalamaları (atım/dk)

Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III	Ölçüm IV
Grup 1 (n=6)	259,50±28,75	262,33±23,58	247,83±37,24	291,00±47,05¶
Grup 2 (n=6)	265,83±54,26	240,16±61,50#	249,00±62,70	298,16±58,98¶
Grup 3 (n=6)	283,50±44,27&	251,00±33,14	243,66±33,34	247,83±38,12

¶  $p<0,05$  Grup içi karşılaştırmada L-Glutamat sonrası diğer ölçümlere göre anlamlı yüksek

#  $p<0,05$  Grup içi karşılaştırmada L-NAME veya % 0,9 NaCl sonrası bazale göre anlamlı düşük

&  $p<0,05$  Grup içi karşılaştırmada bazal, diğer ölçümlere göre anlamlı yüksek

### Ortalama Arteriyel Basınç:

Gruplar arasında, ortalama arteriyel basınç (OAB) ortalamaları karşılaştırıldığında, L-NAME veya %0,9 NaCl verildikten 5 dk sonraki ölçümlerde, %0,9 NaCl veya remifentanil infüzyonuna başladıktan 5 dk sonraki ölçümlerde ve L-Glutamat enjeksiyonundan sonra 15 dk içinde ölçülen maksimum değerleri arasında anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 6).

Grup içi karşılaştırılmasında; Grup 2’de L-Glutamat sonrası OAB, diğer OAB değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Grup 3’de L-Glutamat sonrası OAB, diğer OAB’a değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Grup 3’de remifentanil infüzyonu sonrası OAB, L-NAME sonrası OAB’a göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6.**Deneklerin Ortalama Arteriyel Basınç Ortalamaları (mmHg)

Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III	Ölçüm IV
Grup 1 (n=6)	88,00±14,39	88,50±11,79	94,00±13,88	114,16±17,61
Grup 2 (n=6)	91,00±3,38	118,33±9,56§	119,50±12,14§	160,00±19,07§¶
Grup 3 (n=6)	77,50±19,50	93,16±32,52	82,33±29,60 Ψ	136,50±28,78¶

§  $p<0,05$  Gruplar arasında karşılaştırmada anlamlı olarak yüksek

¶  $p<0,05$  Grup içi karşılaştırmada L-Glutamat sonrası anlamlı yüksek

Ψ  $p<0,05$  Grup içi %0,9 NaCl veya remifentanil ile L-NAME veya % 0,9 NaCl karşılaştırmada anlamlı olarak düşük

### Hız-Basınç Ürünü (HBÜ):

Gruplar arasında HBÜ ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Grup içi karşılaştırılmasında; Grup 2’de L-Glutamat sonrası HBÜ; diğer HBÜ değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Grup 3’de L-Glutamat sonrası HBÜ; diğer HBÜ değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Tablo 7.** Deneklerin Hız-Basınç Ürünü (HBÜ) Ortalamaları

Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III	Ölçüm IV
Grup 1 (n=6)	29,12±8,24	29,05±6,76	28,93±6,55	41,21±11,17
Grup 2 (n=6)	30,87±8,16	35,62±11,94	36,86±10,39	57,17±19,04¶
Grup 3 (n=6)	27,99±8,68	28,10±9,70	23,61±6,88	38,10±7,46¶

¶ p<.05 Grup içi karşılaştırmada L-Glutamat sonrası anlamlı yüksek

### **Rektal Isı:**

Grup içi ve gruplar arasında rektal ısı ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8)

**Tablo 8.** Deneklerin Rektal Isı Ortalamaları(°C)

Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III
Grup 1 (n=6)	37,08±0,09	37,08±0,07	37,05±0,05
Grup 2 (n=6)	37,16±0,08	37,08±0,09	37,05±0,08
Grup 3 (n=6)	37,06±0,08	37,06±0,05	37,01±0,04

### **Arteriyel kan pH Değerleri:**

Grup içi ve gruplar arası arteriyel kan pH ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.**Deneklerin arteriyel kan pH ortalama değerleri

Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III
Grup 1 (n=6)	7,41±0,08	7,42±0,06	7,39±0,07
Grup 2 (n=6)	7,35±0,07	7,37±0,08	7,36±0,09
Grup 3 (n=6)	7,34±0,08	7,42±0,07	7,43±0,09

### Arteriyel kan PaO<sub>2</sub> değerleri:

Grup içi ve gruplar arası arteriyel kan PaO<sub>2</sub> ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Arteriyel kan PaO<sub>2</sub> ortalama değerleri (mmHg)

Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III
Grup 1 (n=6)	217,30±52,75	197,82±44,91	226,14±67,38
Grup 2 (n=6)	187,65±45,20	194,68±32,77	197,11±40,30
Grup 3 (n=6)	253,13±58,13	254,56±48,96	274,61±57,12

### Arteriyel kan PaCO<sub>2</sub> ortalama değerleri:

Grup içi ve gruplar arası arteriyel kan PaCO<sub>2</sub> ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Deneklerin arteriyel kan PaCO<sub>2</sub> ortalama değerleri (mmHg)

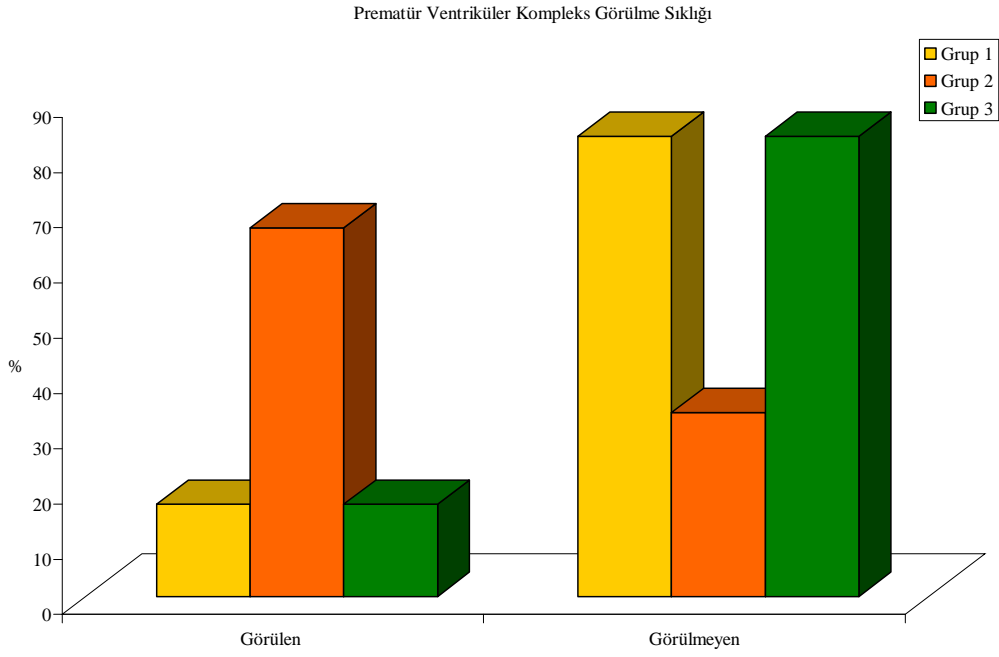
Ölçüm zamanları	Ölçüm I	Ölçüm II	Ölçüm III
Grup 1 (n=6)	40,20±6,25	37,86±4,96	36,50±7,05
Grup 2 (n=6)	35,88±9,01	37,75±6,68	35,61±6,87
Grup 3 (n=6)	40,88±5,69	36,05±3,63	35,36±5,25

### Prematür Ventriküler Kompleks:

Grup 1'de 1 (%16,7), Grup 2'de 4 (%66,7), Grup 3'de ise 1 (%16,7) denekte prematür ventriküler kompleks görüldü.

Gruplar arasında, prematür ventriküler kompleks görölme sıklığı değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (şekil 10).



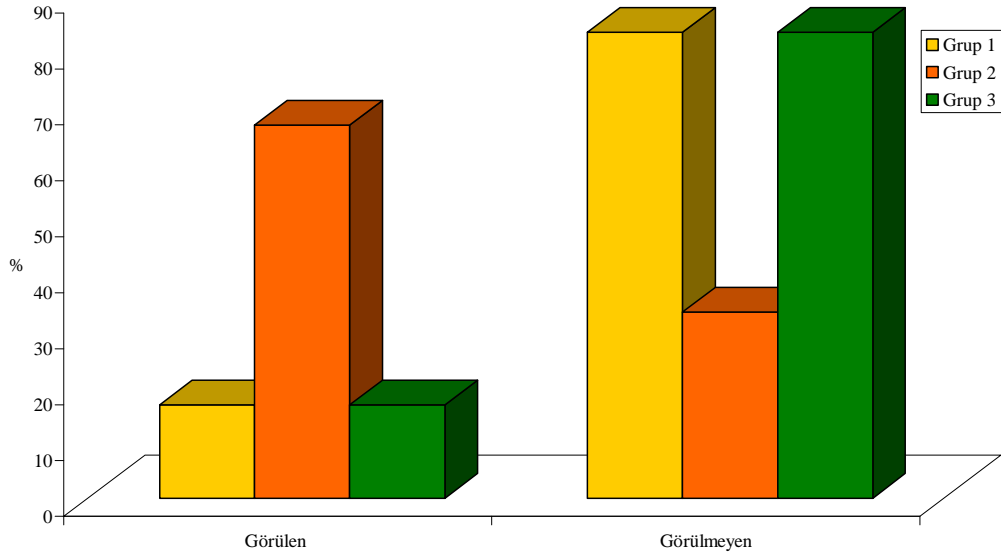


**Şekil 10.** Prematüre ventriküler kompleks görülme sıklığı

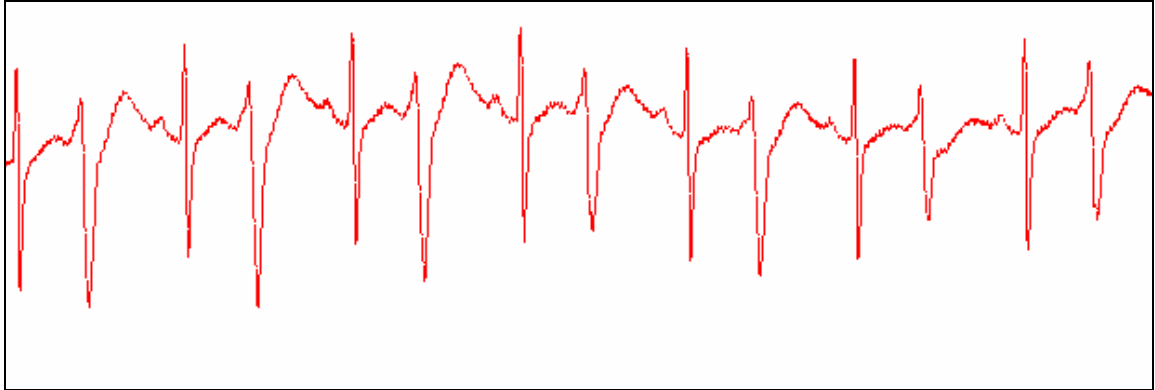
#### **Bigemine ventriküler aritmi:**

Grup 1’de 1 (%16,7), Grup 2’de 4 (%66,7), Grup 3’de ise 1 (%16,7) bigemine ventriküler aritmi görüldü. Gruplar arasında, bigemine ventriküler aritmi görülme sıklığı değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 11).

Bigemine Ventriküler Aritmi Görülme Sıklığı



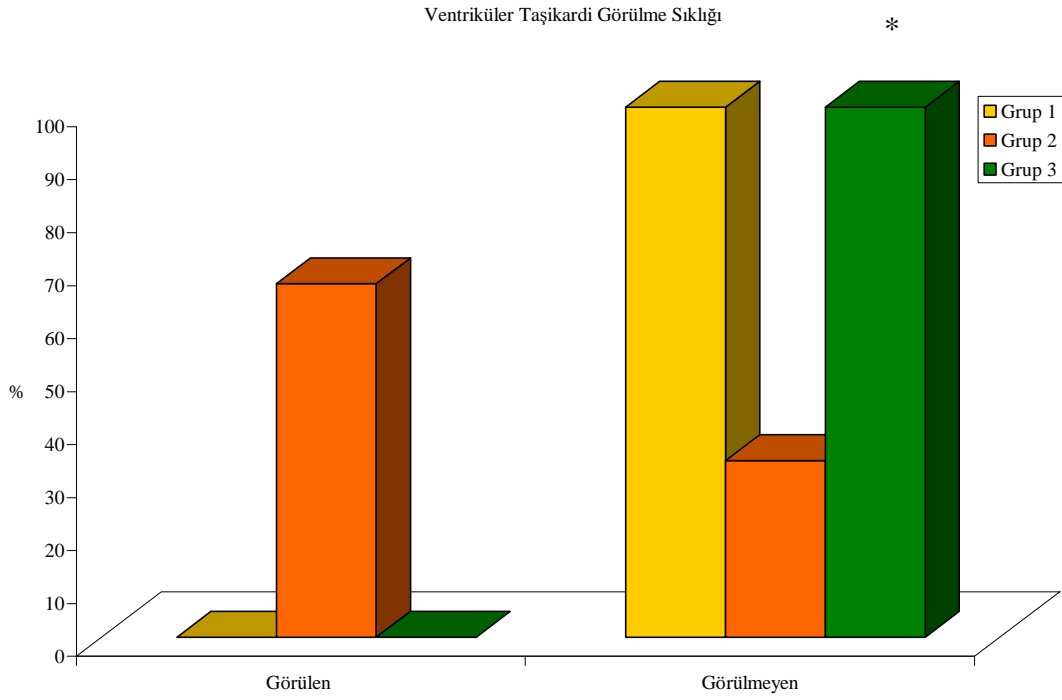
Şekil 11. Bigemine ventriküler aritmi görülme sıklığı



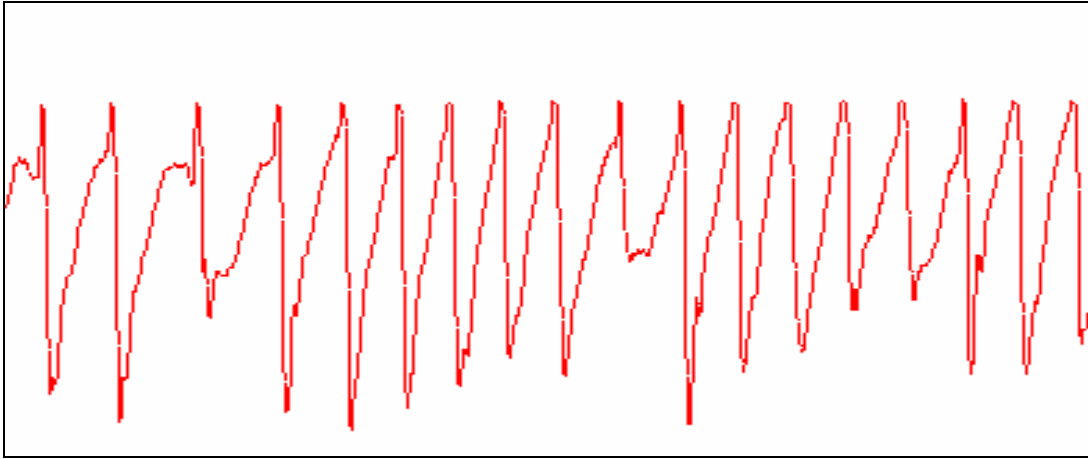
Şekil 12. Bigemine ventriküler aritmi

#### Ventriküler Taşikardi:

Grup 1 ve Grup 3'deki deneklerde ventriküler taşikardi görülmedi. Grup 2'deki deneklerin 4'ünde (%66,7) ventriküler taşikardi görüldü. Gruplar arasında, ventriküler taşikardi görülme sıklığı değerlendirildiğinde; Grup 3'te ventriküler taşikardi görülme sıklığı anlamlı olarak düşük bulundu (\*  $p < 0,003$ ) (Şekil 13).



**Şekil 13.** Ventriküler Taşikardi görülme sıklığı

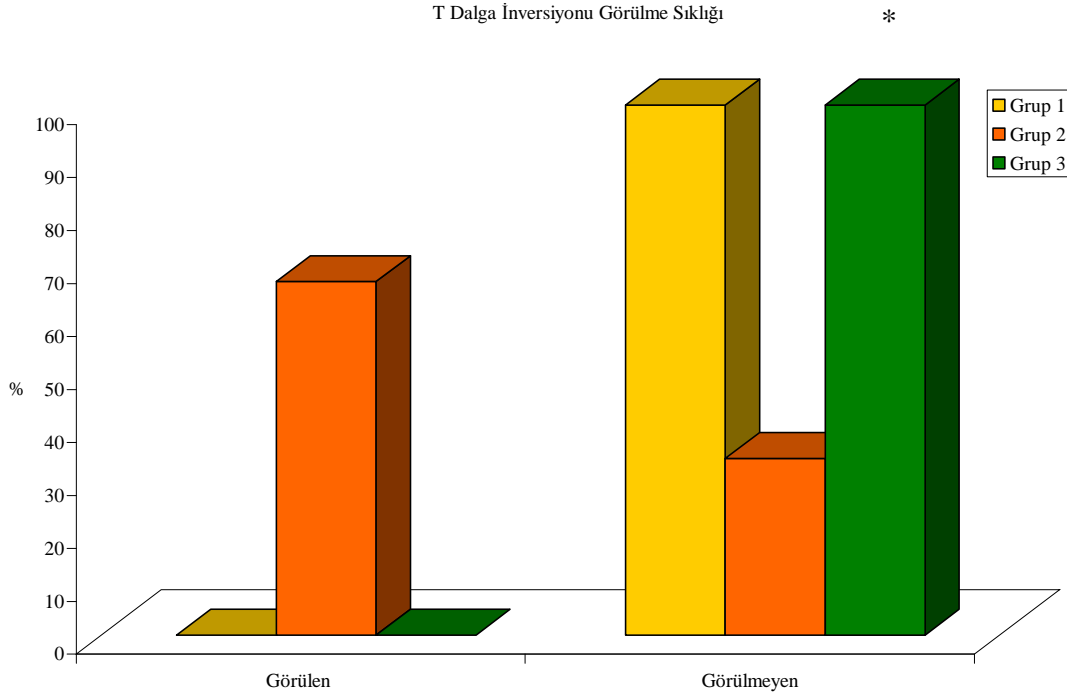


**Şekil 14.** Ventriküler taşikardi

#### **T Dalga İncersiyonu:**

Grup 1 ve Grup 3'deki deneklerde T dalga incersiyonu görülmedi. Grup 2'deki deneklerin 4'ünde (%66,7) T dalga incersiyonu görüldü.

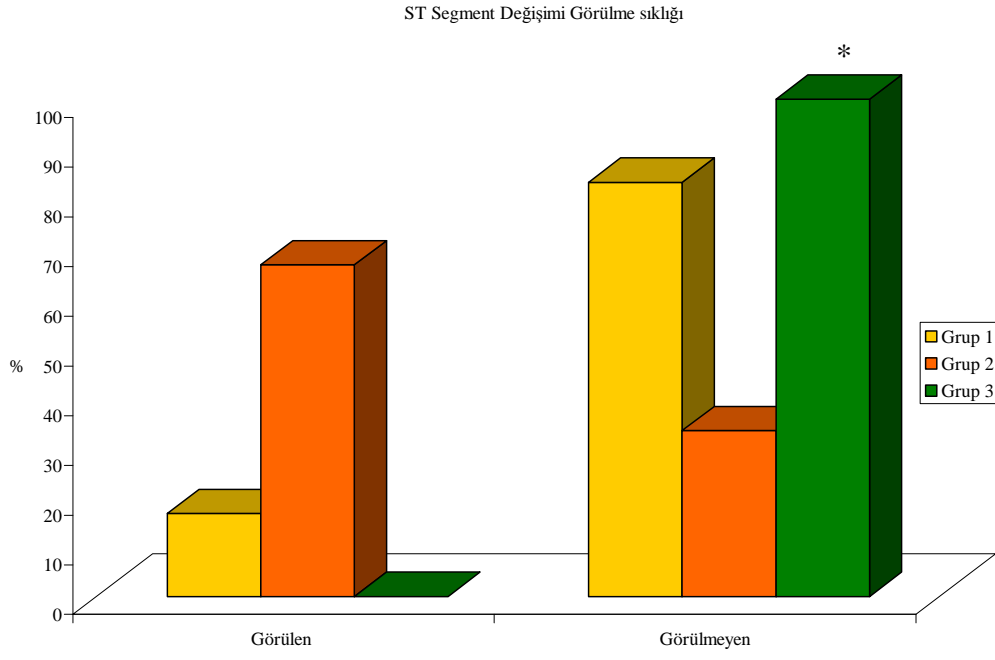
Gruplar arasında, T dalga inversiyonu görülme sıklığı değerlendirildiğinde; Grup 3'te T dalga inversiyonu görülme sıklığı anlamlı olarak düşük bulundu (\*  $p<0,003$ ) (Şekil 15).



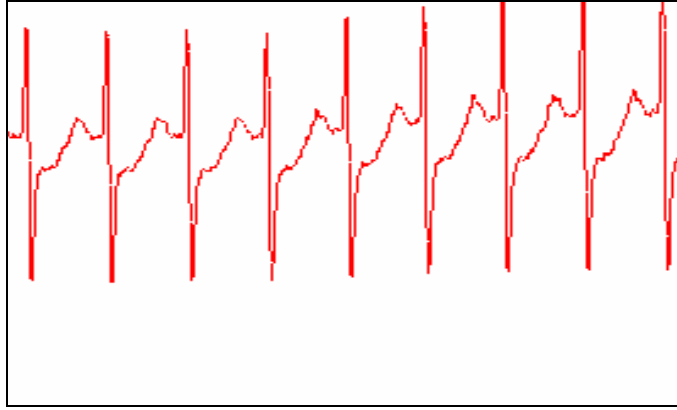
**Şekil 15.** T Dalga İversiyonu görülme sıklığı

### **ST Segment Değişimi:**

Grup 1'de 1 (%16,7), Grup 2'de 4 (%66,7) denekte ST segment değişimi görüldü. Grup 3'deki hiçbir denekte ST segment değişimi görülmedi. Gruplar arasında, ST segment değişimi görülme sıklığı değerlendirildiğinde; Grup 3'te ST segment değişimi görülme sıklığı anlamlı olarak düşük bulundu (\* $p<0,016$ ) (Şekil 16).



Şekil 16. ST segment değişimi görülme sıklığı



Şekil 17. ST segment değişimi

## **TARTIŞMA**

Çalışmamızda tavşanlarda yaptığımız santral sempatik aşırı aktivite modelinde 6 µg/kg/dk dozunda ve 5 dk süreyle uyguladığımız remifentanilin, ventriküler taşikardi, T dalga inversiyonu, ST segment değişimi görülme sıklığını azalttığını saptadık.

Çalışmamızda cerrahi işlemlerden (trakeostomi, arteriyel ve venöz kanülasyon) sonra hemodinamik stabilizasyon için 30 dk süre geçmesi beklenilmiştir. Catelli ve ark (24), Tibiriça ve ark (23) ve Lessa ve ark (2) da hemodinamik stabilizasyon için 15-30 dk geçmesini beklemişlerdir. Bu nedenle bu sürenin hemodinamik ve cerrahi stabilizasyon için yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Kullandığımız remifentanil dozu insanda kullandığımız dozun oldukça üstündedir. Bunun nedeni tavşanda esteraz aktivitesinin insana göre oldukça yüksek olması ve tavşanda insana benzer etkiyi oluşturabilmek için yüksek doz verilmesinin gerekli olmasındandır (46 ). Ayrıca Zhang ve ark (19) ratlarda yaptıkları çalışmada 6µg /kg remifentanil dozunun infarkt alanını azaltan en etkin doz olduğunu bildirmişlerdir.

Kardiyak fonksiyonun santral kontrolünün, hipotalamusta bulunan paraventriküler nükleustaki nöronlar tarafından sağlandığı bilinmektedir (23). Tavşanlara eksitator nörotransmitter olan L-Glutamatın intraserebroventriküler yolla verilmesinin, hipotalamus stimülasyonuna neden olarak, kardiyak kontraktileti ve miyokardiyal oksijen tüketimini arttırdığı gösterilmiştir (23). Tibiriça ve ark (23), tavşanlarda intraserebroventriküler 3 mg/kg L-Glutamat vererek yaptıkları çalışmada, L-Glutamatın, ortalama arteriyel basıncı ve miyokardiyal oksijen tüketimini arttırdığını ve tek başına L-Glutamat verilmesinin miyokard iskemisine neden olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle Catelli ve ark (24) L-Arginine analogu olan L-NAME kullanarak NOS inhibisyonu oluşumunu sağlamış ve sistemik ve koroner vazokonstriksiyona neden olarak kan basıncını yükselttiğini, ventriküler aritmi (prematür ventriküler kompleks), miyokardiyal iskemi (ST segment değişikliği) ve mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Lessa ve ark (2) intraserebroventriküler L-Glutamat ve intravenöz L-NAME kullandıkları çalışmalarında ventriküler aritmi ve miyokardiyal iskemi bulgularının (ST segment

değişikliği ve T dalga inversiyonu) arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca nitrik oksit biyosentezinin farmakolojik inhibisyonu ile farklı hayvan türlerinde köpek (47), kobay (48) ve ratlarda (49) koroner vazokonstriksiyon oluşturulmuş, bunun sonucunda koroner kan akımı azaltılmış ve miyokard iskemisi gerçekleştirilmiştir. Moreno ve ark (50) ise ratlarda akut intravenöz verilen L-NAME'in miyokardiyal nekroz oluşturduğunu saptamışlardır. Biz de bu nedenle çalışmamızda santral sempatik stimülasyon sağlamak ve miyokardiyal iskemi oluşturmak için her iki ilacı birlikte kullandık.

Çalışmamızın ana sonuçlarından bir tanesi, anestezi uygulanmış tavşanlara 40 mg/kg dozunda L-NAME verilmesinin OAB'da, belirgin artışa neden olduğunu saptamamızdır. Ayrıca L-NAME verilmesi EKG de miyokardiyal iskemi bulgusu olan ST segment değişikliği ve T dalga inversiyonuna neden oldu. OAB'daki belirgin artış ve miyokardiyal iskemi bulgusu olan ST segment değişikliği ve T dalga inversiyonu, NO sentez inhibisyonunun koroner kan akımını azaltarak miyokardiyal disfonksiyona neden olduğunu göstermektedir. OAB'da ve miyokardiyal oksijen talebindeki (HBÜ artışı) artışa rağmen, L-Glutamat tek başına miyokardiyal iskemi bulgularının (ST segment değişikliği ve T dalga inversiyonu) oluşumunu sağlamamıştır.

Çalışmamızda L-NAME verildikten sonraki 5. dk KAH'ı grup içi karşılaştırmada bazal KAH'ına göre düşük bulundu. Lessa ve ark (2) ile Catelli ve ark (24) da 40mg/kg L-NAME vererek yaptıkları çalışmalarında, L-NAME verildikten sonra KAH'ında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonucumuzun oluşan hipertansif yanıtı bağı olarak gelişen baroreseptör refleksi cevap nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

L-NAME verilen deneklerde, santral sinir sisteminin L-Glutamat ile aktive edilmesinin hemen ardından, koroner kan akımındaki düşüşle birlikte gelişen sempatik aşırı aktivite ventriküler taşikardi ve miyokardiyal iskemiyeye neden olmuştur. Çalışmamızda, remifentanil hem santral sempatik stimülasyondan kaynaklanan hemodinamik cevapları hem de ventriküler taşikardi ve miyokardiyal iskemi bulgularını engelledi. Remifentanilin, doza bağı olarak laparoskopik funduplikasyon operasyonunda katekolamin salınımındaki artışları azalttığı gösterilmiştir (51). Ayrıca remifentanilin, propofol ile birlikte kullanıldığı kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda stres yanıtı baskıladığı da bildirilmiştir (52). Ancak remifentanilin koroner arter cerrahisi geçirecek

hastalarda bolus kullanılmasının, şiddetli hipotansiyon ve bradikardi oluşturduğu bildirilmiştir (53).

Deneysel modelimizde elde edilen sonuçlar, remifentanilin ventriküler taşikardiye ve miyokardiyal iskeminin göstergesi olan ST segment değişikliği ve T dalga inversiyonunu engellediğini; sempatik stimülasyon tarafından ortaya çıkartılan hipertansif atağı önlediğini ve bu sonuçların klinik çalışmalardaki (54, 55, 56) bulgular ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Böylece, remifentanilin bu kardiyoprotektif etkilerinin, kalp ve/veya santral sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkileriyle ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Shinohara ve ark (37), remifentanil'in, santral opioid reseptörlerini aktive ederek santral sempatoinhibitör etkisini ortaya çıkarttığını göstermiştir. Deneysel (2) ve klinik (57,58) kanıtlar, opioid reseptör agonistlerine verilen kardiyovasküler cevapların, sempatik-parasempatik dengedeki bozulmalarla ilgili olabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Sonuçlarımız ayrıca, bu deneysel model içerisinde, remifentanil'in bu dozda antiaritmik etkilerinden çok antiiskemik özelliklerinin olduğunu göstermiştir. Remifentanil PVK ve bigemine ventriküler aritmi oluşma sıklığını değiştirmez iken, miyokardiyal iskeminin göstergesi olan ST segment değişiklikleri ve T dalgası innervasyonu oluşma sıklığında belirgin azalma oluşturmuştur. Remifentanil antiiskemik etkisini kalp üzerindeki delta ve kapa opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşturmaktadır (19).

Çalışmamızda, L-NAME'in neden olduğu miyokardiyal iskemi, sempatik aşırı-aktivite ve miyokardiyal oksijen talebindeki artış nedeniyle ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda remifentanilin sempatik aşırı aktivite sırasında gözlenen miyokardiyal oksijen talebinde yaşanan artışları, hipertansif cevabı azaltarak, düşürdüğü gösterildi. Böylelikle, kardiyak iş yükünün düşürülmesi, antiiskemik etkinin oluşumunu sağlamış olabilir. Bu etkiyi, remifentanilin mü reseptörleri üzerindeki olan etkilerinden çok, delta ve kapa reseptörlerini aktive ederek gösterdiği bildirilmiştir (19). Tüm bunların yanında deneysel modelimizde gözlenen remifentanilin antiiskemik etkilerinin oluşma mekanizmalarını ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.



Çalışmamızın diğer bir sonucu remifentanilin, OAB'ı azalttığını saptamamızdır. Bir çok çalışmada remifentanilin, özellikle kalp atım hızı, arteriyel kan basıncında, kardiyak debide ve sistemik vasküler rezistansta azalma oluşturduğu gösterilmiştir (53, 59, 60, 61). Ayrıca artifisiyal kalp takılmış kritik hastalarda remifentanilin kapasitans damarlara etkisi olmadan sistemik arteriyel vazodilatasyon yaptığı bildirilmiştir (61). Ancak remifentanilin indüklediği vazodilatasyonun nedenleri hala tam olarak bilinmemektedir. Ünlügenç ve ark. (62) invitro yaptıkları çalışmalarında remifentanilin endotel-bağımlı veya endotel-bağımsız mekanizmaların her ikisini de kullanarak vazodilatasyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızın gösterdiği diğer bir sonuç L-NAME ile NOS inhibisyonu yapılmasına rağmen remifentanilin vazodilatasyon oluşturduğu ve ortalama arteriyel kan basıncında azalma yaptığı ve bu sonucunda remifentanilin endotele bağlı vazodilatasyon ile ilişkili olmadığını göstermesidir. Ayrıca remifentanilin sempatik aktivitenin önlenmesi veya histamin salınması ile oluşan vazodilatasyonun direkt mekanizmalarıyla ilişkisinin olmadığı açıkça gösterilmiştir (60, 63).

Sonuç olarak bulgularımız, tavşanlarda santral sempatik aşırı-aktivite ile miyokardiyal iskemi birlikteliğinden kaynaklanan aritmi modelinde, remifentanilin 6 µg/kg/dk dozunda 5 dk infüzyon yapılmasının yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi ve belirgin miyokardiyal iskemi bulgularını önlediğini göstermiştir.

## **SONUC ve ÖNERİLER**

Tavşanlarda yaptığımız bu çalışma, remifentanilin 6µg/kg/dk dozunda 5 dk infüzyon yapılmasının yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi ve belirgin miyokardiyal iskemi bulgularını önlediğini göstermiştir. Sonuçlarımız ayrıca, bu deneysel model içerisinde, remifentanilin bu dozda antiaritmik etkilerinden çok antiiskemik özelliklerinin olduğunu göstermiştir.

Deneysel modelimizde gözlenen remifentanilin antiiskemik etkilerinin oluşma mekanizmalarını ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## **KAYNAKLAR**

1. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112S-22S
2. Lessa M.A. Rodrigues E, Tibiriça E. Cardioprotective action of fentanyl in a model of central sympathetic overactivity in rabbits: antiarrhythmic and anti-ischemic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1115-1122
3. Vanoli E, Schwartz PJ. Sympathetic-parasympathetic interaction and sudden death. *Basic Res Cardiol* 1990; 85:305-21
4. Coda B. Opioids. In: Barash PG, Cullen FC, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia* 2001: 345-75
5. Schultz JJ, Rose E, Yao Z, Gross GJ. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat heart. *Am J Physiol* 1995; H2157-2161
6. Peroutka SJ, Moscovitz MA, Reinhard JF Jr, Snyder SH. Neurotransmitter receptor binding in bovine cerebral microvessels. *Science* 1980; 208:610-2
7. Zunkin RS, Zunkin SR. Multiple opiate receptor: emerging concepts. *Life Sci* 1981; 29: 2681-90
8. Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 218:877-81
9. May CN, Dashwood MR, Whitehead CJ, Mathias CJ: Differential cardiovascular and respiratory responses to central administration of selective opioid agonists in conscious rabbits: Correlation with receptor distribution. *Br J Pharmacol* 1989; 98:903-13
10. Zimlichman R, Gefel D, Eliahou H, Matas Z, Rosen B, Gass S, Ela C, Eilam Y, Vogel Z, Barg J: Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1996; 93:1020-5
11. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ: Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:2187-95
12. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ: Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta1- but not mu- or kappa-opioid receptors. *Circulation* 1998; 97:1282-9

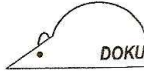
13. Wu S, Li HY, Wong TM: Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the rat ventricular myocyte: involvement of kappa-opioid receptor. *Circ Res* 1999; 84:1388–95
14. Wang GY, Wu S, Pei JM, Yu XC, Wong TM: Kappa- but not delta-opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H384–91
15. Kato R, Foex P: Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anaesth* 2000; 84:608–14
16. Kato R, Ross S, Foex P: Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors, adenosine A1 receptors and K ATP channel linked mechanisms in rats. *Br J Anaesth* 2000; 84:204–14
17. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2002; 49:777-91
18. Schultz JJ, Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther* 2001; 89:123-37
19. Zhang Y, Irwin MG. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology*, 2004; 101(4):918-23
20. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84:821–33
21. Peter LB, Talmage DE, Theodore HS. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:273-355
22. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259:712–8
23. Tibiriça E, Catelli M, Lessa MA. Inhibition of the centrally-induced increases in myocardial oxygen demand in rabbits by chronic treatment with baclofen, a selective GABA B agonist. *Br J Pharmacol* 1995; 115:1331-5
24. Catelli M, Feldman J, Bousquet P, Tibiriça E. Protective effects of centrally acting sympathomodulatory drugs on myocardial ischemia induced by sympathetic overactivity in rabbits. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:85-95

25. Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:191-220
26. Humphries RG, Carr RD, Nicol AK. Coronary vasoconstriction in the conscious rabbit following intravenous infusion of L-NG-nitro-arginine. *Br J Pharmacol* 1991;102:565-6
27. Silvia P, Xiao-Ping Y, Yun-He L. Autacoids mediate coronary vasoconstriction induced by nitric oxide synthesis inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:599-606
28. Chowdhary S, Townend JN. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clinical Science* 1999;97:5-17
29. Kübler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles. *Heart* 1996;75:330-3
30. Flacke JW, Davis LJ, Flacke WE. Effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. *Anesth Analg* 1985;64:1053-9
31. Groban L, Vernon JC, Butterworth J. Intrathecal morphine reduces infarct size in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 2004;98:603-9
32. Ela J, Barg J, Vogel Z, Hasin Y. Distinct components of morphine effects on cardiac myocytes are mediated by the  $\kappa$  and  $\delta$  opioid receptors. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:711-20
33. Pugsley MK. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system. *Pharmacol Ther* 2002;93:51-75
34. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2 ed. İstanbul. Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., 2003
35. Duman A, Sahin AS, Atalik KE, Ögün CÖ. The invitro effects of remifentanil and fentanyl on isolated human right atria and saphenous veins. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2003;17(4):465-69
36. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89(4S):7-14
37. Shinohara K, Aono H, Unruh GK, Kindscher JD. Suppressive effects of remifentanil on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Canadian Journal of Anesthesia* 2000;47:361-66

38. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. *Circ J* 2003;67:572-75
39. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, Channick R. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S-72S
40. Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T, Palmer RM, Moncada S. Regional and cardiac haemodynamic effects of NG-dimethyl-L-arginine and their reversibility by vasodilators in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1993;110:1457-64
41. Patel KP, Li YF, Hirooka Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Exp Biol Med* 2001;226(9):814-24
42. Watkins JC. L-Glutamate as a central neurotransmitter: looking back. *Biochemical Society Transactions* 2000;28(4):297-308
43. Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD. Glutamine and glutamate. *Biomed Pharmacother* 2002;56:446-57
44. Fox TG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW. *Laboratory animal medicine* second edition. Chapter 9:230-35
45. Kaplan MH, Timmons HE. *The Rabbit: A model for the principles of mammalian physiology and surgery*. Academic Press. 1997
46. Kuzume K, Wolff RA, Chien GL. Remifentanyl limits infarct size but attenuates preconditioning-induced infarct limitation. *Coroner Artery Disease* 2004;15:449-55
47. Sonntag M, Deussen A, Schrader J. Role of nitric oxide in local blood flow control in the anesthetized dog. *Pflugers Arch* 1992;420:194-9-abstrakt
48. Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 1990;66:1561-75
49. Amrani M, O'Shea J, Allen NJ. Role of basal release of nitric oxide on coronary flow and mechanical performance of the isolated rat heart. *J. Physiol* 1992;456:681-7
50. Moreno JH, Nathan LP, Metzke K. Non-specific inhibitors of nitric oxide synthase cause myocardial necrosis in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:349-52
51. Myre K, Raeder J, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:267-73.

52. Olivier P, Sirieix D, D'Attellis N, Baron JF: Continuous infusion of remifentanyl and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: A new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:29–35
53. Peter E, Ronan O, Moyna BK. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg.* 2000 Jul;91(1):58-61
54. Bauer M, Wilhelm W, Kraemer TD, Kreuer S, Brandt A. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004;101:1096-1104
55. Lehmann A, Boldt J, Zeitler C, Thaler E, Werling C. Total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:15-9
56. Outtara A, Boccarda G, Lemaire S, Köckler U. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl in cardiac anesthesia: Influence of age on predicted effect-site concentrations. *Br J Anaesth* 2003;90:617-22
57. Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth* 1992;4:265-76. Abstrakt
58. Komatsu T, Kimura T, Sanchala. Effects of fentanyl-diazepam-pancuronium anesthesia on heart rate variability: a spectral analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:444-8. Abstrakt.
59. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W. Myocardial consequences of remifentanyl in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 2000;84:578–83
60. Sebel P, Hoke J, Westmoreland C. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995;80:990–3.
61. Ouattara A, Boccarda G, Köckler U. Remifentanyl induces systemic arterial vasodilation in humans with total artificial hearts. *Anesthesiology* 2004;100:602–7.
62. Unlügenc H, Itegin M, Ocal I. Remifentanyl produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:65–9.
63. Noseir RK, Ficke DJ, Kundu A. Sympathetic and vascular consequences from remifentanyl in humans. *Anesth Analg* 2003;96:1645–50.

## EK 1. ETİK KURUL İZİN BELGESİ



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 277777-2254  
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

Sayı : 102  
Tarih : 13/12/2005  
Toplantı No : 05/20/31  
Toplantı Tarihi : 09/12/2005

### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

**31 Protokol No'lu:** Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Olan Dr. Selen BAYINDIR'ın sorumlu olduğu "Tavşanlarda Sempatik Aşırı Aktivite Modelinde Remifentanilin Antiaritmik ve antiskemik (kardiyoprotektif etkileri)" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi arz ederim.

Doç. Dr. Mustafa OLGUNER  
Deney Hayvanı Araştırmaları  
Etik Kurulu Başkanı