

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

**İZOFLURAN ANESTEZİSİ ALTINDA
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONU
UYGULANAN SIÇANLARDA SAPTANAN
HEMODİNAMİK DEĞERLER ÜZERİNE
LEVOSİMENDANIN ETKİLERİ**

DR. TUĞBA ÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

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

**İZOFLURAN ANESTEZİSİ ALTINDA
DEKSMEDETOMİDİN İNFÜZYONU
UYGULANAN SIÇANLARDA SAPTANAN
HEMODİNAMİK DEĞERLER ÜZERİNE
LEVOSİMENDANIN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBA ÇAĞLAR

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Zahide ELAR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	1
SUMMARY	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	5
I. İzofluran	5
II. Deksmetomidin	6
III. Levosimendan	8
IV. Sıçanların Biyolojik Parametreleri	10
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	16
TARTIŞMA	23
SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	31
EKLER	37
EK 1	37
EK 2	38

TEŞEKKÜR:

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e; Sayın Prof. Dr. Semih Küçükgüçlü'ye, Sayın Prof. Dr. Necati Gökmen'e, Sayın Prof. Dr. Sermin Öztekin'e;

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve anlayışını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Zahide Elar'a ;

Uzmanlık tezimin her aşamasında; gece-gündüz demeden, gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle, bana bir araştırmamın projesinden son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve sabırla öğreten Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar'a ve bu dönemde gösterdikleri hoşgörülerinden ötürü değerli ailesine;

Tezimin gerek deneysel uygulamasında, gerekse istatistiksel analiz ve yazım aşamasında ki yardımları için Uzm. Dr. Pelin Girgin'e , deneysel uygulamasında yardımcı için Dr Adil Ustaoglu'na;

Dört yıl altı ay boyunca birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda acısıyla tatlısıyla hayatın her yönünü paylaştığım; asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, ameliyathane, poliklinik, yoğun bakım hemşireleri ve çalışanlarına;

Tanıdığım andan itibaren hayatımın her anında yanımda olan, sevgisini,bilgisini ve desteğini hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Elvan Öçmen'e;

Beni ben yapan ve bu günlere taşıyan, yoğun eğitim sürecimde ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme;

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürler...

Dr. Tuğba Çağlar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sıçanların temel biyolojik parametreleri

Tablo 2. Grupların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB)'na ait başlangıç ve infüzyon (inf.) sonu değerleri (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: grup)

Tablo 3. Gruplarda arteriyel kan gazlarına ait veriler (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grup)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İzofluranın kimyasal formülü

Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal formülü

Şekil 3. Levosimendanın kimyasal formülü

Şekil 4. Sıçanda kuyruk arteri ile kuyruk veni kanülasyonları

Şekil 5. Sıçanda sağ ayağa yerleştirilen *pulse* oksimetre probu ve rektuma yerleştirilen ısı probu

Şekil 6. Sıçanda yapay solunum, hemodinamik monitorizasyon ve oda sıcaklığının korunmasında kullanılan cihazlar

Şekil 7. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan kalp atım hızı (KAH)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *:p<0.05, #:p<0.01, Gruplar arası; †:p<0.05, ‡:p<0.01, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grup)

Şekil 8. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan sistolik arter basıncı (SAB)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *:p<0.05, #:p<0.01, Gruplar arası; †:p<0.05, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grup)

Şekil 9. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan diyastolik arter basıncı (DAB)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *:p<0.05, #:p<0.01, Gruplar arası; †:p<0.05, ‡:p<0.01, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grup)

Şekil 10. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan ortalama arter basıncı (OAB)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *:p<0.05, Gruplar arası; †:p<0.05, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grup)

KISALTMALAR

- KD:** Kardiyak debi
- SVR:** Sistemik vasküler rezistans
- İV:** İntravenöz
- KAH:** Kalp atım hızı
- OAB:** Ortalama arter basıncı
- MAK:** Minimum alveolar konsantrasyon
- KPR:** Kardiyo pulmoner resüsitasyon
- İM:** İntramüsküler
- NaCl:** Sodyum klorür
- SAB:** Sistolik arter basıncı
- DAB:** Diyastolik arter basıncı
- İ:** İzofluran
- D:** Deksmetomidin
- L:** Levosimendan
- SVDSB:** Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

ÖZET

İzofluran Anestezisi Altında Deksmetomidin İnfüzyonu Uygulanan Sıçanlarda Saptanan Hemodinamik Değerler Üzerine Levosimendanın Etkileri

Dr. Tuğba Çağlar, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

Çalışmamızda; izofluran (İ) anestezisi altında deksmedetomidin (D) infüzyonu uygulanan sıçanlarda saptanan hemodinamik değerler üzerine levosimendan (L)'ın etkileri araştırıldı.

Onsekiz dişi Wistar-Albino sıçan 3 gruba ayrıldı. Sıçanlar kanülasyon ve trakeostomi sonrası yapay solutuldu (pik basınç;10±2 cmH₂O, SS;60/dk, FiO₂;1.0). Başlangıç hemodinamik değerler kaydedilip, İ grubuna İ (%1.4); İD grubuna İ (%1.4)+D (1 µg/kg/dk) ve İDL grubuna İ (%1.4)+D (1 µg/kg/dk)+L (0,3 µg/kg/dk) 60 dk uygulandı. Sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), (mm Hg) ve kalp atım hızı (KAH), (atım/dk) değerleri ort.±SH ve/veya (%) olarak verildi. Tek yönlü varyans analizi, Tukey-Kramer ve eşleştirilmiş t testleri kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında başlangıç hemodinamik değerlerde fark saptanmadı (p>0.05). Altmış dk sonunda; KAH; İ grubuna (237±19) kıyasla İD grubunda (176±12) düşük (p<0.05) ve DAB; İ grubuna (48±4) kıyasla İDL grubunda (67±5) yüksek (p<0.05) bulundu. Grup içinde başlangıca göre 60. dk sonunda İ grubunda; SAB (80±3 vs. 71±2 [%90.0], p=0.03), DAB (59±4 vs. 48±4 [%81.8], p=0.049), OAB (69±4 vs. 57±4 [%83.6], p=0.03) ve İD grubunda; KAH (206±12 vs. 176±12 [%85.8], p=0.008) anlamlı düzeyde azaldı. İ grubunda KAH (%12)'nda ve İDL grubunda KAH (%7), SAB (%14), DAB (%28) ve OAB (%20)'nda anlamlılık oluşturmayan artış; İD grubunda SAB (%5), DAB (%2) ve OAB (%2)'nda anlamlılık oluşturmayan azalma saptandı.

Sıçanlarda İ sistemik arter basıncının düşmesine; D KAH'nın azalmasına neden oldu. İzofluran ile oluşan sistemik arter basıncı düşmesi ve D ile oluşan KAH azalması, L uygulamasının eklenmesi ile gözlenmedi. Sonuçlarımız, sıçanlarda İ ve/veya D ile oluşan hemodinamik depresyonda L kullanılmasının olumlu etkileri olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: izofluran, deksmedetomidin, levosimendan, kalp atım hızı, sistemik arter basıncı, sıçan.

SUMMARY

The effects of levosimendan on hemodynamic variables determined during infusion of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized rats

Tuğba Çağlar, MD., Dokuz Eylül University, Medical Faculty,

Department of Anesthesiology and Reanimation, İZMİR

In this study, we investigated the effects of levosimendan (L) on hemodynamic variables determined during infusion of dexmedetomidine (D) in isoflurane (I)-anesthetized rats.

Eighteen female Wistar rats were divided into 3 groups. Rats were mechanically ventilated (peak pressure; 10 ± 2 cmH₂O, RR; 60/min, FiO₂; 1.0) after performing cannulation and tracheostomy. After obtaining baseline hemodynamic values, Group I received I (1.4%); Group ID received I (1.4%) + D (1 µg/kg/min); Group IDL received I (1.4%) + D (1 µg/kg/min) + L (0.3 µg/kg/min) for 60 min. Values of systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean arterial pressure (MAP), (mm Hg), and heart rate (HR; beat /min) were recorded with 5 min intervals. The data were given as mean±SE and/or (%). One way analysis of variance, Tukey-Kramer and paired t tests were used. $p < 0.05$ was considered significant.

No statistical significance was found in regard to baseline hemodynamic values among the groups ($p > 0.05$). At the 60. min of infusion of study drugs, HR of group ID (176 ± 12) was lower than that of group I (237 ± 19), ($p < 0.05$) and DAP of group IDL (67 ± 5) was higher than that of group I (48 ± 4), ($p < 0.05$). Within groups, at the 60. min of infusion of study drugs, in group I, SAP (80 ± 3 vs. 71 ± 2 [90.0%], $p = 0.03$), DAP (59 ± 4 vs. 48 ± 4 [81.8%], $p = 0.049$), and MAP (69 ± 4 vs. 57 ± 4 [83.6%], $p = 0.03$), and in group ID, HR (206 ± 12 vs. 176 ± 12 [85.8%], $p = 0.008$) were significantly decreased compared to baseline values. Additionally, in group I, HR (12%) and in group IDL, HR (7%), SAP (14%), DAP (28%) and MAP (20%) were increased, and in group ID, SAP (5%), DAP (2%) and MAP (2%) were decreased without any statistical significance.

In rats, I decreased systemic arterial pressure and D decreased HR. The decline in systemic arterial pressure caused by I and the decrease in HR caused by D were not observed after addition of L infusion. Our results show that administration of L has favorable effects on hemodynamic depression which has induced by I and/or D in rats.

Keywords: isoflurane, dexmedetomidine, levosimendan, heart rate, systemic arterial pressure, rat.

GİRİŞ

İzofluran, anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılan bir inhalasyon ajanıdır ve sistemik arter basıncında doz bağımlı azalmaya neden olur. İzofluran bu etkisini, kardiyak debi (KD)'yi etkilemeden başlıca sistemik vasküler rezistans (SVR)'ı azaltarak oluşturur¹. Deksmetomidin güçlü bir selektif α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. Solunum depresyonu yapmadan sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlar². Bu ajanın en sık gözlenen yan etkisi, sempatolitik aktivite sonucu oluşan hipotansiyon ve doz bağımlı bradikardidir^{3,4}. Deksmetomidinin farmakodinamik ve farmakokinetiklerinin incelendiği bir çalışmada, intravenöz (İV) bolus ve infüzyon şeklinde uygulaması sonrasında kalp atım hızı (KAH)'nın azaldığı ve ortalama arteriyel basınç (OAB)'ın arttığı gözlenmiştir⁵.

Sıçanlarda izofluranın minimum alveolar konsantrasyon (MAK)'u için gerekli olan inspire gaz içindeki konsantrasyonunun % 1.4 olduğu bildirilmiştir⁶. İzofluran ile anestezi uygulanmış sıçanlarda deksmedetomidin (0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) verilmesi ile izofluranın 1 MAK'ına (% 1.4 inspire konsantrasyon) eşdeğer etki oluşturmak için, inspire konsantrasyonunun % 0.8'e düştüğü, ayrıca bu kombinasyonunun bradikardi ve hipotansiyona neden olduğu belirtilmiştir⁷.

Levosimendan nonglikozidik, nonadrenerjik, fosfodiesteraz 3 inhibitörüdür⁸⁻¹⁰. İnodilatör etkisini hem kalsiyum sensitizasyonu yaparak hem de ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak gösterir¹¹. Levosimendan; bupivakain ile indüklenmiş ciddi miyokardiyal depresyonda¹², izole perfüze edilmiş sıçan kalp modelindeki reperfüzyon hasarında¹³ ve kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR)'da¹⁴ olmak üzere farklı kardiyak koşullarda deneysel olarak araştırılmıştır.

İzofluran anestezisi altında deksmedetomidin uygulanması sonucu ortaya çıkabilecek hemodinamik değişiklikler üzerine levosimendan infüzyonunun, miyokardiyal kontraksiyonu ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonu artırarak^{8,9}, olumlu etkileri söz konusu olabilir. İzofluran, deksmedetomidin ve levosimendan anahtar kelimeleri ile literatür tarandığında (*pubmed*), ilgili bir kaynak bulunamamış ve bu etkileşimi araştıran bir yayına rastlanılmamıştır.

AMAÇ

Bu deneysel çalışmada; izofluran anestezisi altındaki sıçanlara deksmedetomidin uygulaması sırasında saptanan hemodinamik değerler üzerine levosimendanın etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. İZOFLURAN

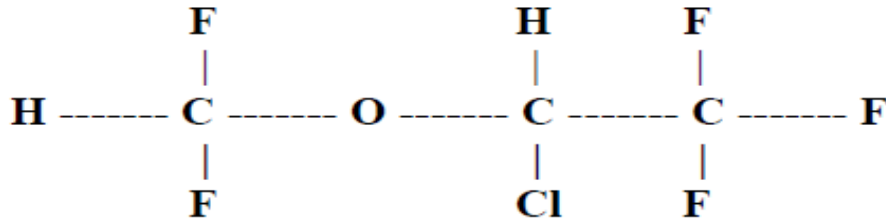
İzofluran, CHF₂-O-CHCl-CF₃, 1-kloro-2,2,2-trifloretil diflor metil eterdir (Şekil 1). 1965'te Terrell tarafından sentezlenmiştir ve enfluranın kimyasal izomeridir. Klinik kullanıma girmesi 1984 yıllarına kadar uzamıştır¹⁵.

Renksiz patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir. Molekül ağırlığı 184.5 g, kaynama noktası 48.5°C, özgül ağırlığı 1,5'tur. Buhar basıncı 20°C'de 238 mm Hg olup halotana yakındır^{15,16}.

İnsanlarda MAK değeri oksijen içinde 1.15, % 70 N₂O içinde 0.56'dır. Partisyon katsayıları, kan:gaz için 1.4, su:gaz için 0.6, yağ dokusu:gaz için 94.5'tur. Bu değerler anestezi derinliğinin iyi kontrol edilebilmesine olanak verir^{15,16,17}.

a. Metabolizma ve Toksisitesi

Renal ve hepatik kan akımını azaltabilir ama önemli bir olumsuz etkisi yoktur. % 0.2 oranında metabolize olması nedeniyle de florür düzeyinde önemli bir artış olmamaktadır. Metabolize olan kısmın ancak % 50'si idrarla atılır, temel metaboliti triflorasetikasiddir. İnorganik florid düzeyi klinik olarak önemsiz olup, nefrotoksisite sınırının çok altındadır^{16,18}. Karaciğer hasarı olanlarda dikkatli davranılması önerilmektedir¹⁸. Hipovolemi ve koroner arter hastalığı dışında kontrendikasyonu yoktur^{19,20}.



Şekil 1. İzofluranın kimyasal formülü²⁰.

b. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

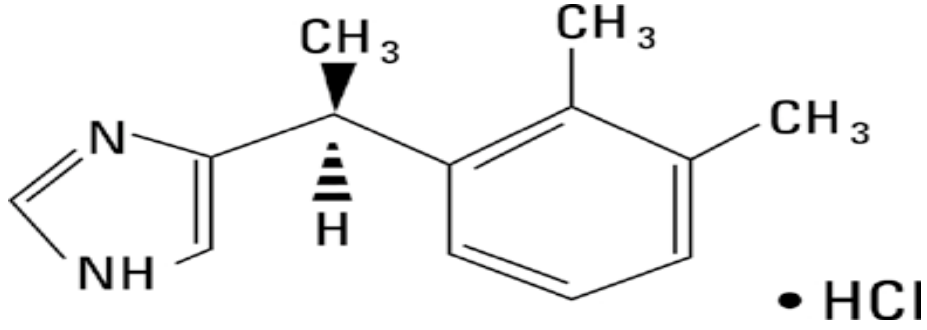
İzofluran doza bağılı olarak kardiyovasküler depresyona yol açabilir, KD ve SVR'ı düşürdüğü gözlenmiştir^{15,18}. İzofluran indüksiyonu esnasında belirgin olarak kalp hızında artma gözlenmiştir^{16,18}. Kan basıncı düşmesi cerrahi uyarılarla kompanse olmaktadır. Normal sağlıklı kişilerde kolayca kan basıncı düşüşü kontrol edilir. Sistemik koroner dilatatördür. Koroner arter hastalarında "koroner çalma fenomeni" oluşturabilir. Konsantrasyonunun hızla artırılması durumunda koroner arterleri dilate eder, normal özelliğe sahip bir koroner arterin dilatasyonu, kanı daralmış alandan uzaklaştırır. İzofluran anestezisinde genel olarak kardiyak ritm stabildir¹⁸. Miyokardı eksojen katekolaminlere karşı halotandan daha az duyarlılaştırır. Adrenalin 4.5 µg/kg'a kadar güvenle kullanılabilir^{15,16,18}.

c. Klinik Uygulama

İndüksiyon ve derlenme hızlıdır. Ancak hafif eter kokusunda olması, inhalasyonunu güçleştirebilir. Çocuklarda indüksiyon sırasında öksürük, laringospazm ve sekresyon artışına neden olabilir. Atropin premedikasyonu ve yoğunluğun yavaş yavaş artırılması ile bu durum önlenebilir. Uyanma döneminde öksürme, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilir. Düşük yoğunlukta (% 0.75) sezaryen girişiminde kullanılabilir. Konvülsif etkisinin olmayışı, intrakraniyal basınç ve serebral perfüzyonun hiperventilasyonla sabit tutulabilmesi, uyarılmış sensöryel yanıtlar ve serebral metabolizmanın korunması, kontrollü hipotansiyon sağlayabilmesi gibi nedenlerle, intrakraniyal girişimlerde inhalasyon anestezikleri içinde tercih edilen bir ilaçtır¹⁵.

II DEKSMEDETOMİDİN

Adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere ikiye ayrılırlar. Alfa 2 agonistler sedasyon, anksiyoliz, hipnozun yanı sıra analjezi ve sempatolizis oluştururlar. Medetomidin yüksek selektiviteli bir α_2 agonisttir¹⁹. Deksmetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeridir²¹. Deksmetomidin klonidine göre 1600 kat daha fazla α_2 reseptör selektivitesine sahiptir^{18,19}.



Şekil 2. Deksmetomidinin kimyasal formülü²¹.

Deksmetomidin hidroklorid kimyasal olarak, (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorid şeklinde düzenlenmiştir (Şekil 2). Moleküler ağırlığı 236,7'dir; ampirik formülü C₁₃H₁₆N₂ • HCl şeklindedir²¹.

Deksmetomidin hidroklorid beyazımsı bir tozdur, suda tamamen çözünür ve 7.1'lik bir iyonizasyon sabitine (pKa) sahiptir. pH'ı 4.5-7.0 arasında olan berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Deksmetomidinin her 1 ml'si, 118 µg deksmetomidin HCl (100 µg baz deksmetomidine eşdeğer) ve 9 mg sodyum klorid içermektedir. Bu solüsyonda koruyucu ve kimyasal stabilizatör bulunmaz²¹.

a. Metabolizma ve Farmakokinetikleri

Deksmetomidin çok hızlı dağılan ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilen, hem idrar hem de feçesle atılan bir ilaçtır. Deksmetomidin % 41 oranında konjugasyon, % 21 oranında N-metilasyon veya konjugasyonu takiben hidroksilasyona tabi tutulur. Deksmetomidinin % 94 oranında proteine bağlanma özelliği vardır ve kan-plazma konsantrasyon oranı 0.66'dır. Kardiyovasküler parametreler üzerine olan yoğun etkileri kendisinin farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir. Yüksek dozlarda ilacın dağılım hacmini azaltabilen belirgin vazokonstriksiyon yapar. Deksmetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir¹⁸.

b. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Alfa 2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan temel etkileri; KAH ve SVR'ta düşüş, miyokardiyal kontraktilite, KD ve sistemik kan basıncında indirekt olarak azalma şeklindedir. Deksmetomidinin bolus uygulanmasının insanlarda yarattığı hemodinamik etki bifazik patern gösterir. Deksmetomidinin 2 µg/kg İV bolus enjeksiyonu,

enjeksiyondan 5 dk sonra kan basıncında % 22 artış ve KAH'nda % 27 düşüğe yol açmaktadır. Kan basıncında başlangıçta gözlenen bu artış, deksmedetomidinin periferik α_2 reseptörlerine olan etkisine bağlıdır^{18,19}.

Aynı dozun intramüsküler (İM) enjeksiyonu, kan basıncında başlangıçta gözlenen artışa neden olmaz. Hem kan basıncı hem de KAH normal değerlerinden ancak % 15 sapma gösterir. Deksmetomidinin artan konsantrasyonları KAH'nda maksimum % 29 ve KD'de % 35'lere varan düşüğe neden olmaktadır. Deksmetomidin infüzyonu barorefleks sensitivitesinde değişikliğe yol açmadan sistemik sempatik tonusta düşüğe neden olmaktadır. Terlemeye karşı KAH ve sistemik sempatik cevabı regüle tutan deksmedetomidin, titremeye karşı kardiyak sempatik cevabı önlemede daha az etkilidir^{18,19}.

Deksmetomidinin İM ve İV uygulaması birçok çalışmada bradikardiye neden olmuş ve bu hastaların çok az bir kısmında sinüs arresti meydana gelmiştir. Bu bradikardi epizotları genellikle spontan olarak normale dönmüş, inatçı durumlarda ise antikolinergiklerle herhangi bir komplikasyon gelişmeden tedavi edilebilmiştir^{18,19}.

Hayvan çalışmalarında, deksmedetomidinin iskemik kalp hastalığında miyokardın oksijen tüketimini azalttığı, koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik bölgelere doğru yayılmasını sağladığı gösterilmiştir. Deksmetomidin iskemik kalp hastalığında serum laktat düzeylerinde düşüğe yol açmakta, kalp hızı ve serum katekolamin seviyelerinde de bununla ilişkili bir azalma görülmektedir. Bu etkinin yanısıra endokardiyal-epikardiyal kan akımı oranında da % 35 lik bir artışa neden olmaktadır^{18,19}.

III. LEVOSİMENDAN

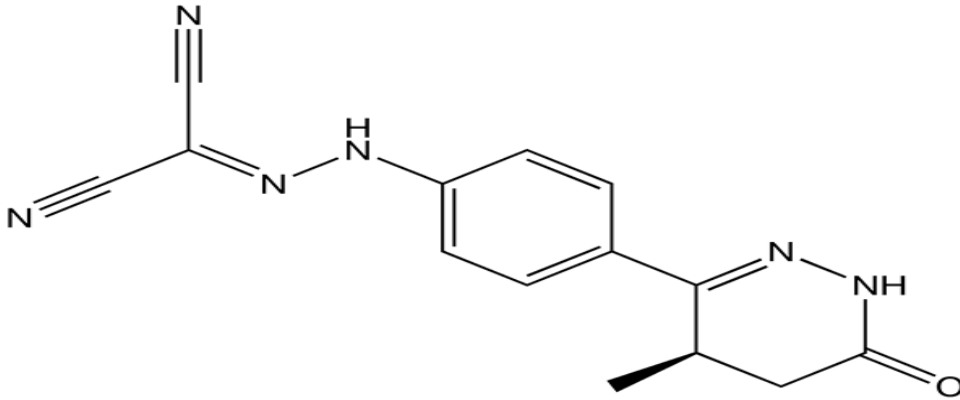
Kalp kasında kasılmayı sağlayan iki temel protein aktin ve miyozindir. Kasılma için gerekli olan kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikulumdan salındıktan sonra aktin proteini üzerinde bulunan Troponin C' ye bağlanır. Bu bağlanma troponin- tropomiyozin kompleksinde yapısal değişikliklere yol açar.

Levosimendan, piridazinon–dinitrit türevi yeni sınıf pozitif inotropik bir ajandır (Şekil 3)^{22,23}. Hücre içerisinde bulunan kalsiyum miktarını artırmadan, kalsiyum iyonları gibi aktin üzerindeki Troponin C’ ye bağlanarak troponin-tropomyozin kompleksinde oluşan yapısal değişiklikleri stabilize eder²⁴.

Kalsiyum varlığında levosimendan aktin ile miyozin arasında oluşacak bağlantıdan sorumlu olan tropomyozini açık konuma getirir²⁵. Miyozin, başı açık konumda bulunan tropomyozin ile birleşir ve aktin ile miyozin arasında çapraz bağlar oluşur. Levosimendanın yapmış olduğu en önemli etki, aktin ile miyozin arasında oluşan çapraz bağları stabilize etmek ve sistol sırasında her iki proteinin bir arada kaldığı süreyi uzatarak daha etkin bir kontraktilitenin oluşmasına yardımcı olmaktadır²⁵.

a. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Levosimendan fizyolojik duruma benzer şekilde; hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa neden olmadan sistol esnasında aktin ile miyozin arasındaki çapraz bağın stabilizasyonunu sağlayarak çapraz bağlanmanın süresini uzatır. Böylece sistol esnasında kalp kasılma gücünü artırır. Bu etkisini hücre içi kalsiyum düzeyini artırmadan yaptığı için; dobutamin ve fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin aksine çapraz bağ siklusunu oluşturan aktin ve miyozin sayısını artırmaz, böylece miyokardın oksijen gereksinimini değiştirmez²⁶.



Şekil 3. Levosimendanın kimyasal formülü²³.

Levosimendan düşük dozlarda hücre içi c-AMP ve kalsiyum düzeyini artırmaz. Bu dozlarda daha çok pozitif inotrop ve vazodilatatör etki gösterir. Yüksek dozlarda hücre içi yavaş kalsiyum akımını ve yavaş yanıt veren aksiyon potansiyelini artırır. Bu da levosimendanın yüksek dozlardaki kardiyak elektrofizyolojik etkilerinin diğer fosfodiesteraz enzim inhibitörlerine benzediğini gösterir²².

Levosimendan damar düz kas hücrelerinde ATP'ye duyarlı potasyum kanalına bağlanarak bu kanalı açar ve hücre dışına potasyum çıkışına neden olur. Böylece hücre zarını hiperpolarize hale getirerek hücre içine sodyum/kalsiyum değiştirici kanal aracılığıyla kalsiyum girişini bloke eder. Sonuç olarak, damar düz kasında gevşemeye yol açarak vazodilatasyon yapar²⁷.

b. Metabolizma ve Farmakokinetikleri

Levosimendanın farmakokinetik profili lineerdir; intravenöz infüzyon ya da tek doz uygulanım sonrası ilacın plazma konsantrasyonu dozla orantılı olarak artar²⁸. Yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir²⁹. Dokulara hızlı bir şekilde dağılır ve ilacın yaklaşık % 97-98'i başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır³⁰.

Levosimendan barsakta OR 1855'e indirgenir; bu madde daha sonra asetile olarak OR 1896'ya dönüşür. OR 1896'nın yarılanma ömrü yaklaşık 80 saat olup levosimendana göre daha uzundur. OR 1896 levosimendan ile benzer hemodinamik özelliklere sahip olup levosimendan infüzyonu sonrası uzayan etkiden sorumlu tutulmaktadır³⁰.

Levosimendanın farmakokinetiği sağlıklı insanlarda ve hastalarda aynı olup; yaş, cinsiyet ve organ disfonksiyonundan etkilenmez. Levosimendanın klirensi 296-368 mL/dk'dır. Levosimendanın yaklaşık %70'i ve metabolitlerinin % 30' u idrar ile, % 40'ı feçes ile atılır³¹.

IV. Sıçanların Biyolojik Parametreleri

1980'li yılların başından itibaren ABD ve Avrupa'da üreme ve nöroanatomi çalışmalarında kullanılmaya başlanmış olan sıçanlar, günümüzde biyomedikal araştırmalarda

sıklıkla kullanılmaktadır. Sıçanların temel biyolojik parametreleri Tablo 1'de sunulmuştur^{32,33}.

Tablo 1. Sıçanların temel biyolojik parametreleri.

Parametre	Değer
Yaşam süresi (yıl)	2.5-3.5
Rektal vücut ısısı (°C)	35.9-37.5
Vücut ağırlığı (g)	250-520
Hemoglobin (g/dL)	10.5-17.1
Plazma volümü (mL)	7.8
Kalp atım hızı (atım/dk)	250-450
Solunum sayısı (solunum/dk)	70-115
PaO ₂ (mm Hg)	93.2
PaCO ₂ (mm Hg)	39.9
Potasyum (mmol/L)	3.6-9.2
Arteriyel kan pH	7.41
Baz açığı (mmol/L)	+1.8 ± 0.4
Sistolik arter basıncı (mm Hg)	88-184 (116)
Diyastolik arter basıncı (mm Hg)	58-145 (90)
Kan volümü (mL/kg)	57.5-69.9

GEREÇ ve YÖNTEM

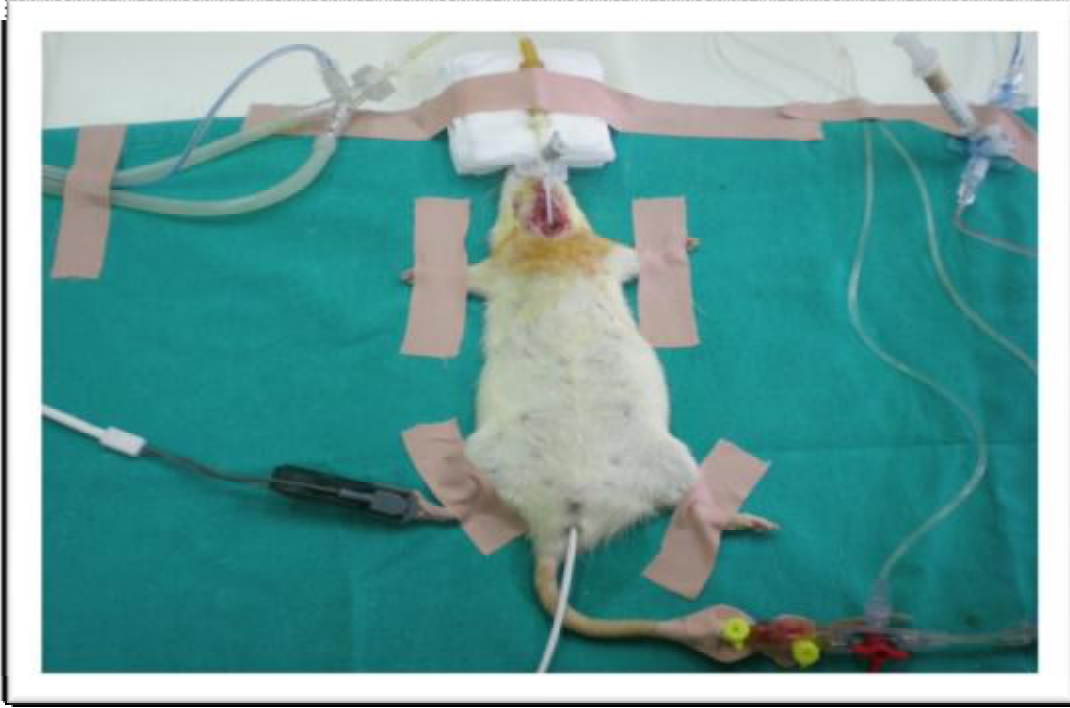
Bu deneysel çalışmada; DEÜTF Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alındıktan sonra, DEÜTF Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, erişkin Wistar-Albino 18 adet dişi sıçan kullanılarak yapıldı.

Deneysel hayvanları, araştırma başlangıcına kadar 3 gün süreyle 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Sıçanlar ışık ve ısı standardize edilmiş şartlarda bakıldı, standart gıda (pellet yemi) ile beslendi ve sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Deneysel 12 saat önce sıçanlar aç bırakıldı, sadece su içmelerine izin verildi. Çalışma süresince deneklere, DEÜTF Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nın önerdiği Bakım ve Uygulama Rehberi'ne uygun davranıldı.

Sıçanların anestezileri 40 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer İlaçları Ltd. Şti., Ortaköy, İstanbul) ve 5 mg/kg ksilazinin (Basilazin, Bavet İlaç Sanayi ve Tic. AŞ, Kartal, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal uygulanması ile sağlandıktan 5 dk sonra kuyruk veni, 24 G branül (0.7x19 mm, 1.9 cm, Braun, Melsungen, Almanya) ile kanüle edilerek İV yol sağlandı. Kuyruk arteri 24 G branül (0.7x19 mm, 1.9 cm, Braun, Melsungen, Almanya) ile kanüle edildi ve heparinize serum fizyolojik (100 Ü/ml) ile yıkandı (Şekil 4).



Şekil 4. Sıçanda kuyruk arteri ile kuyruk veni kanülasyonları.

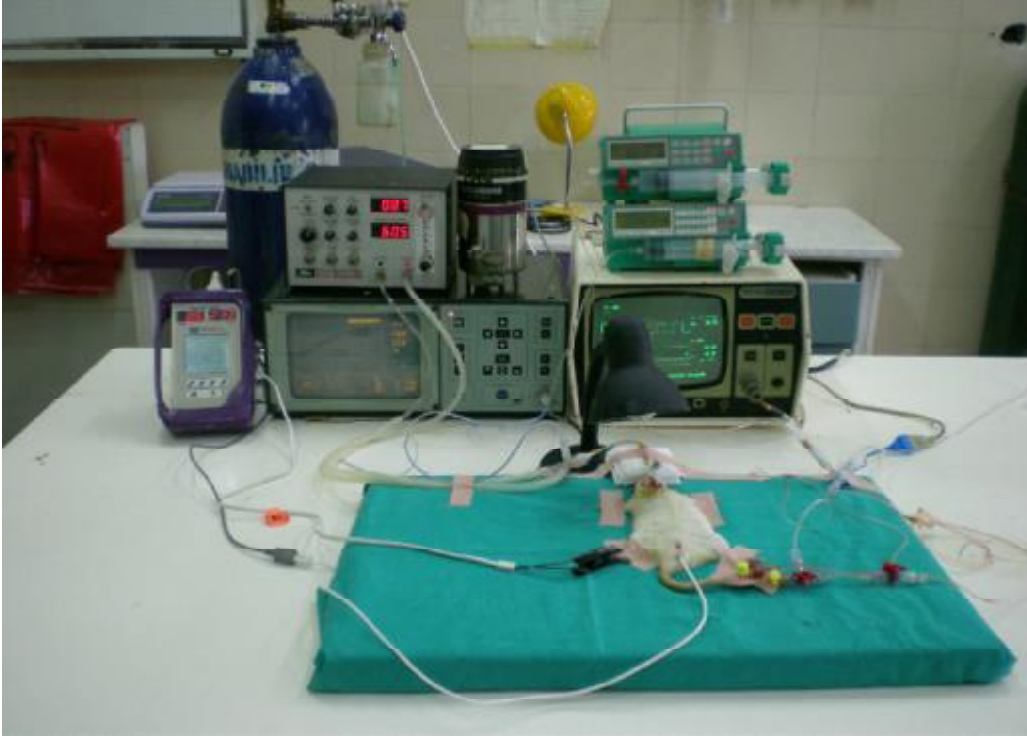


Şekil 5. Sıçanda sağ ayağa yerleştirilen *pulse* oksimetre probu ve rektuma yerleştirilen ısı probu.

Kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonu takibi amacıyla *pulse* oksimetre probu sağ ayağa ve vücut ısısı takibi amacıyla ısı probu rektuma yerleştirildi (Vet/Ox 4404 *Pulse Oximeter*, HESKA Corp. Colorado, ABD) (Şekil 5, 6). Sistemik arter basıncı bir basınç transdüseri (Pressure Monitoring Set, Bıçakcılar Tıbbi Cihazlar San. ve Tic. AŞ., İstanbul, Türkiye) kullanılarak PETAŞ KMA 250 (Profesyonel Elektronik Sanayi Tic. AŞ., Emek, Ankara) cihazı aracılığı ile monitörize edildi. Çalışma boyunca sıçanların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu (Şekil 6).

Spontan solunumları korunan sıçanlara, daha sonra cerrahi trakeostomi açıldı ve trakea içine 16 G kanül (1.7x50 mm, 5.08 cm, Braun, Melsungen, Almanya) yerleştirildi, İV 1 mg/kg rokuronyum (Organon, Oss, Hollanda) uygulamasının ardından denekler pik basıncı: 10 ± 2 cmH₂O, solunum frekansı: 60/dk , FiO₂: 1.0 olacak şekilde yapay olarak solutulmaya başlandı (basınç kontrollü Rodent Ventilator, *Litchfield*, ABD), (Şekil 6).

Trakeostomi açılması, arter ve ven kanülasyonları sırasında oluşan kan kaybı nedeniyle sıçanlara, 0.5 mL % 0.9'lük sodyum klorür (NaCl) solüsyonu İV bolus şeklinde uygulandı ve ardından 2 mL/saat infüzyona (Braun, Perfusor Compact S, Germany) başlandı.



Şekil 6. Sıçanda yapay solunum, hemodinamik monitörizasyon ve oda sıcaklığının korunmasında kullanılan cihazlar.

Yapay olarak solutulmaya başlanan sıçanlara 1 MAK'a eşdeğer izofluran (% 1.4, inspirasyon konsantrasyonu), (Anesthetic Gas Monitor, Type 1304, Bruel&Kjaer, Danimarka) uygulanmaya başlandı⁶ ve çalışma boyunca devam ettirildi.

Hemodinamik parametrelerin stabil duruma gelmesi ve uygulanan inhalasyon ajanının alveolar gaz, arteriyel kan ve beyin arasında dengeye ulaşabilmesi amacıyla 15 dk'lık bir stabilizasyon dönemi oluşturuldu³⁴. Bu dönemin sonunda başlangıç (bazal) hemodinamik değerler; KAH, sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve OAB kaydedildi.

Arteriyel kan gazları analizi için 20 IU/mL heparin içeren % 0.9'luk NaCl solüsyonuyla yıkanmış insülin enjektörü ile 0.2-0.4 mL kan örneği alındı ve alınan kan örneğinin 3 katı volüme eşdeğer % 0.9'luk NaCl solüsyonu İV verildi.

Sıçanlar daha sonra, İzofluran Grubu (İ Gr., n: 6), İzofluran ve Deksmetomidin Grubu (İD Gr., n: 6) ve İzofluran, Deksmetomidin ve Levosimendan Grubu (İDL Gr., n: 6) olmak üzere 3 gruba ayrıldı:

İ Gr. (n: 6): İzofluran (Forane Likid Abbott, Kavacık, İstanbul, Türkiye) (% 1.4, inspirasyon konsantrasyonu) anestezisi ve % 0.9 NaCl İV infüzyonu uygulandı (60 dk), (infüzyon dönemi boyunca toplam 2 ml).

İD Gr. (n: 6): İzofluran (% 1.4, inspirasyon konsantrasyonu) anestezisi ve Deksmetomidin (Precedex, Abbott, Beykoz, İstanbul, Türkiye); 1 µg/kg/dk İV infüzyonu uygulandı⁵ (60 dk), (infüzyon dönemi boyunca toplam 2 ml).

İDL Gr. (n: 6): İzofluran (% 1.4, inspirasyon konsantrasyonu) anestezisi, Deksmetomidin 1 µg/kg/dk İV infüzyonu (infüzyon dönemi boyunca toplam 1 ml) ve Levosimendan (Simdax, Abbott, Beykoz, İstanbul, Türkiye) 0,3 µg/kg/dk¹⁴ İV infüzyonu uygulandı (60 dk), (infüzyon dönemi boyunca toplam 1 ml).

Çalışma dönemi boyunca, hemodinamik değerler 5 dk aralarla kaydedildi. Başlangıç değerleri % 100 kabul edilip, çalışma boyunca saptanan hemodinamik değerler, rakamsal ve/veya başlangıç değerlerine göre yüzde olarak ifade edildi⁵. Çalışma sonunda anestezi altındaki sıçanların yaşamları eksanguasyon yöntemi ile sonlandırıldı. Ortaya çıkan atıklar bu birimin kurallarına göre yok edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde “*GraphPad Prism Version 4.00.255, GraphPad Software, Inc.®*” programı kullanıldı. Vücut ağırlığı, arteriyel kan gazları değerleri, başlangıç (stabilizasyon dönemi sonu), 60 dk’lık infüzyon dönemi boyunca elde edilen rakamsal ve başlangıç değerlerine (% 100) göre yüzde olarak ifade edilen hemodinamik veriler; gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bunu izleyen Tukey-Kramer testiyle karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda *Student’s t* testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (*paired t* test) kullanıldı. Tüm değerler ortalama ± standart hata (ort.±SH) ve/veya yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel olarak, p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu deneysel çalışmada kullanılan Wistar-Albino sıçanların ortalama ağırlıkları; izofluran (İ) grubunda 265.3 ± 6.1 g, izofluran ve deksmedetomidin (İD) grubunda 255.8 ± 2.9 g, izofluran, deksmedetomidin ve levosimendan (İDL) grubunda ise 270.7 ± 3.1 g olarak saptandı. Gruplar arasında ağırlık yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Grupların başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki ortalama KAH ve sistemik arter basınçlarına ait değerleri Tablo 2’de sunuldu. Gruplar arasında başlangıç KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 2. Grupların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB)’na ait başlangıç ve infüzyon (inf.) sonu değerleri (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: grubu).

	İ Gr. (n=6)	İD Gr. (n=6)	İDL Gr. (n=6)	p değeri (gruplar arası)
KAH (atım/dk)				
Başlangıç	212.0 ± 13.4	206.2 ± 12.0	218.5 ± 15.6	0.82
İnf. Sonu	237.5 ± 19.6	$176.8 \pm 12.2^*$	232.3 ± 15.5	0.03
SAB (mm Hg)				
Başlangıç	80.0 ± 3.6	78.8 ± 7.1	73.8 ± 4.5	0.69
İnf. Sonu	$71.6 \pm 2.9^\#$	73.5 ± 4.6	83.1 ± 5.4	0.18
DAB (mm Hg)				
Başlangıç	59.1 ± 4.2	59.3 ± 6.4	53.5 ± 4.2	0.66
İnf. Sonu	$48.0 \pm 4.5^\dagger$	54.5 ± 3.3	67.1 ± 5.9	0.03
OAB (mm Hg)				
Başlangıç	69.5 ± 4.1	69.0 ± 6.4	63.3 ± 4.3	0.64
İnf. Sonu	$57.8 \pm 4.4^\ddagger$	64.8 ± 2.9	75.1 ± 5.9	0.054

ort. \pm SH, grup içi; * $p=0.008$, # $p=0.03$, † $p=0.049$, ‡ $p=0.03$.

Gruplar arasında infüzyon dönemi sonunda; KAH ($p=0.03$) ve DAB ($p=0.03$) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. Ortaya çıkan anlamlı farklılıkların; İ grubuna kıyasla, İD grubunda KAH'nın düşük ($p<0.05$) ve İDL grubunda DAB'nın yüksek ($p<0.05$) olmasından kaynaklandığı belirlendi. Diğer iki gruba kıyasla İDL grubunda daha yüksek SAB ve OAB değerleri elde edilmesine karşın, gruplar arasında SAB ve OAB değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.18$, $p=0.054$, sırasıyla). Ancak OAB yönünden saptanan p değerinin (0.054) anlamlı farklılık sınırına çok yakın olması nedeniyle yapılan ikili grup kıyaslamasında, İ grubuna kıyasla İDL grubunda OAB değeri anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$), (Tablo 2).

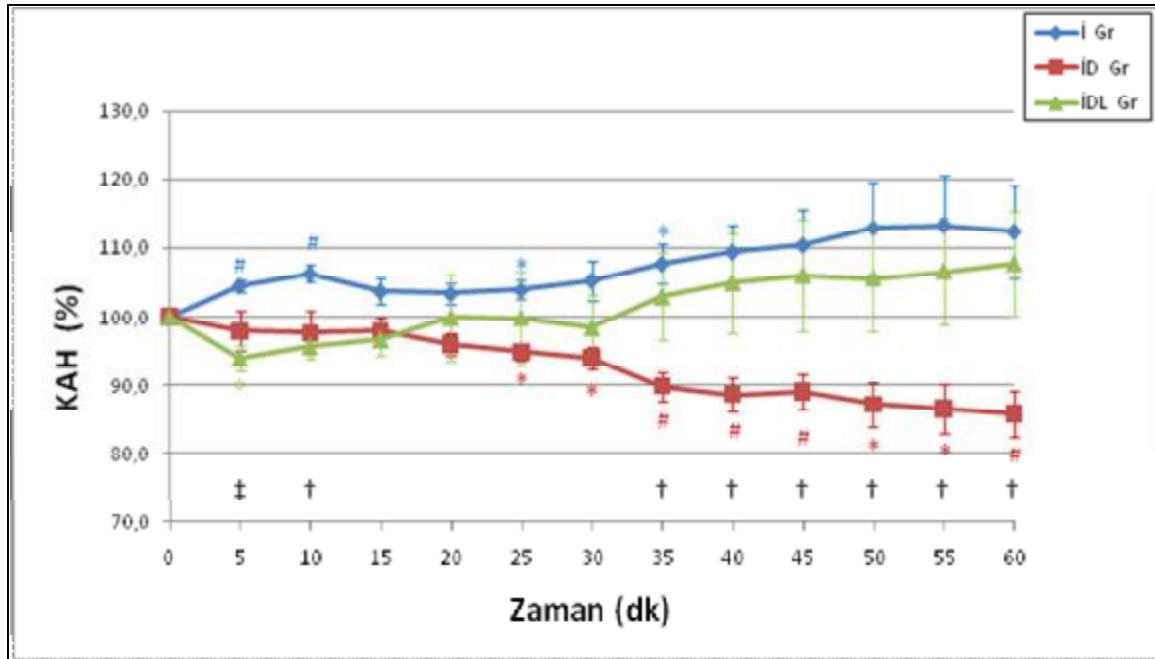
Gruplar arası kıyaslamaların yanında her 3 grupta, grup içi KAH, SAB, DAB ve OAB'na ait başlangıç ve çalışma ilaçlarının infüzyonu sonundaki değerler de kıyaslandı. İzofluran ve İDL gruplarında başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki KAH değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmayan artış saptandı ($p>0.05$, $p>0.05$, sırasıyla), buna karşın İD grubunda başlangıca kıyasla, infüzyon dönemi sonunda KAH değeri anlamlı düzeyde azaldı ($p=0.008$), (Tablo 2).

Sistolik arter basıncında İ grubunda 9 mm Hg'lık anlamlı fark oluşturan bir azalma gözlemlendi ($p=0.03$). İzofluran+Deksmedetomidin grubunda SAB'nda 5 mm Hg'lık bir düşme ($p>0.05$), İDL grubunda ise 10 mm Hg'lık bir yükselme ($p>0.05$) gözlenmesine karşın, başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki SAB değerleri yönünden bu iki grupta, grup içi istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

İzofluran grubunda DAB'da oluşan 11 mm Hg'lık düşme nedeniyle başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.049$). İzofluran+Deksmedetomidin grubunda başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki değerler arasında 5 mm Hg'lık bir düşme ($p>0.05$), İDL grubunda ise 14 mm Hg'lık bir artış ($p>0.05$) gözlenmesine karşın bu iki grupta bu değerler arasında grup içi istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

İzofluran grubunda OAB'nda 12 mm Hg'lık bir düşme gözlemlendi ve başlangıç ile infüzyon dönemi sonundaki OAB değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.03$). İzofluran+Deksmedetomidin (5 mm Hg düşme, $p>0.05$) ve İDL (12 mm Hg'lık artış, $p>0.05$) gruplarında, başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

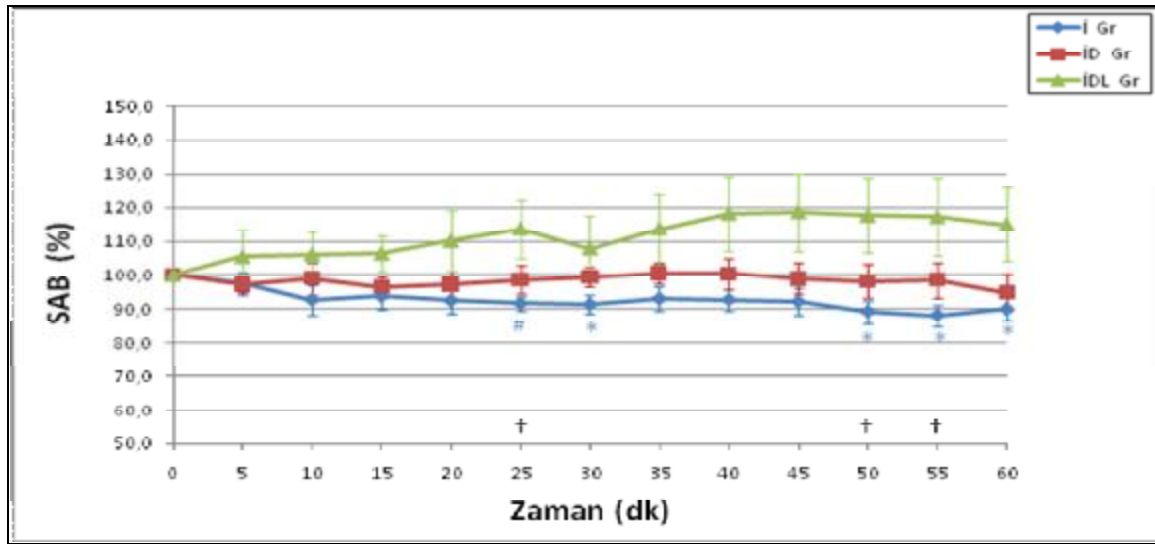
Hemodinamik değerlerde çalışma dönemi boyunca 5 dk aralarla saptanan yüzde değişiklikler aşağıda verildi. Tüm gruplarda, başlangıç KAH yüzde değerine (% 100) göre, infüzyon dönemi boyunca saptanan yüzde değişiklikler Şekil 7'de sunuldu. Gruplar arasında KAH yüzde değişiklikleri yönünden, infüzyon döneminin 5. ($p=0.0079$), 10. ($p=0.01$), 35. ($p=0.024$), 40. ($p=0.024$), 45. ($p=0.026$), 50. ($p=0.028$), 55. ($p=0.027$) ve 60. dk'larında ($p=0.019$) istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Bu anlamlı farklılığın; 5. ve 10. dk'larda İ ile İDL grupları arasındaki ($p<0.05$) ve 5., 10., 35., 40., 45., 50., 55. ve 60. dk'larda ise İ ile İD grupları arasındaki KAH yüzde değişiklikleri farklarından ($p<0.05$) kaynaklandığı belirlendi.



Şekil 7. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan kalp atım hızı (KAH)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *, $p<0.05$, #, $p<0.01$, Gruplar arası; †, $p<0.05$, ‡, $p<0.01$, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

Grup içi kıyaslamada; İ grubunda KAH yüzdelerinde; başlangıca kıyasla 5., 10., 25. ve 35. dk'larda istatistiksel anlamlı artma saptandı ($p=0.005$, $p=0.003$, $p=0.03$, $p=0.04$, sırasıyla). Tüm bakılan zaman dilimlerinde KAH yüzdesi, % 100'ün altına düşmedi. İzofluran+Deksmedetomidin grubunda KAH yüzdelerinde; başlangıca kıyasla 25., 30., 35., 40., 45., 50., 55. ve 60. dk'larda istatistiksel anlamlı azalma saptandı ($p=0.011$, $p=0.013$, $p=0.049$, $p=0.007$, $p=0.008$, $p=0.011$, $p=0.012$, $p=0.009$, sırasıyla). Bu grupta KAH'nda, 5. dk'dan itibaren düşme gözlemlendi ve 60. dk'da KAH yüzde değeri % 85.8 olarak belirlendi. İzofluran+Deksmedetomidin+Levosimendan grubunda KAH yüzdelerinde; başlangıca kıyasla 5. dk ($p=0.02$ sırasıyla) dışında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı, 60. dk'da KAH yüzde değeri % 107.7 olarak belirlendi (Şekil 7).

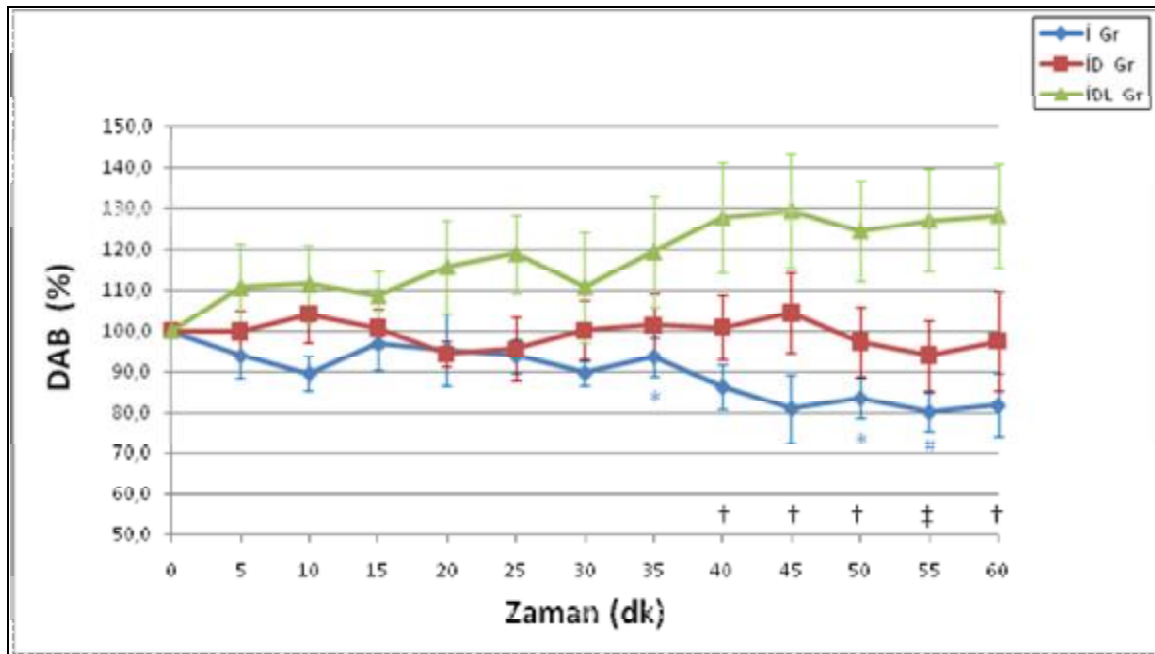
Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (% 100) göre saptanan SAB'na ait yüzde değişiklikler Şekil 8'de sunuldu. SAB yüzde değişiklikleri yönünden gruplar arasında infüzyon döneminin 25. ($p=0.04$), 50. ($p=0.04$) ve 55. dk'larında ($p=0.04$) istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Bu anlamlı farklılığın; belirtilen zamanlarda İ ile İDL grupları arasındaki farklardan ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla) kaynaklandığı belirlendi.



Şekil 8. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan sistolik arter basıncı (SAB)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *: $p<0.05$, #: $p<0.01$, Gruplar arası; †: $p<0.05$, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

Grup içi karşılaştırmalarda; İ grubunda SAB yüzdelinde; başlangıca kıyasla 25., 30., 50., 55. ve 60.dk'larda istatistiksel anlamlı düşme saptandı (p=0.008, p=0.022, p=0.02, p=0.012, p=0.033 sırasıyla). Altmışıncı dk'da SAB yüzde değeri bu grupta % 90 olarak belirlendi. İzofluran+Deksmedetomidin ve İDL gruplarında SAB yüzdeleri yönünden başlangıca kıyasla infüzyon dönemi boyunca anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05, p>0.05, sırasıyla). Altmışıncı dk'da İD grubunda SAB yüzde değeri % 94.9, İDL grubunda ise % 114.9 olarak belirlendi (Şekil 8).

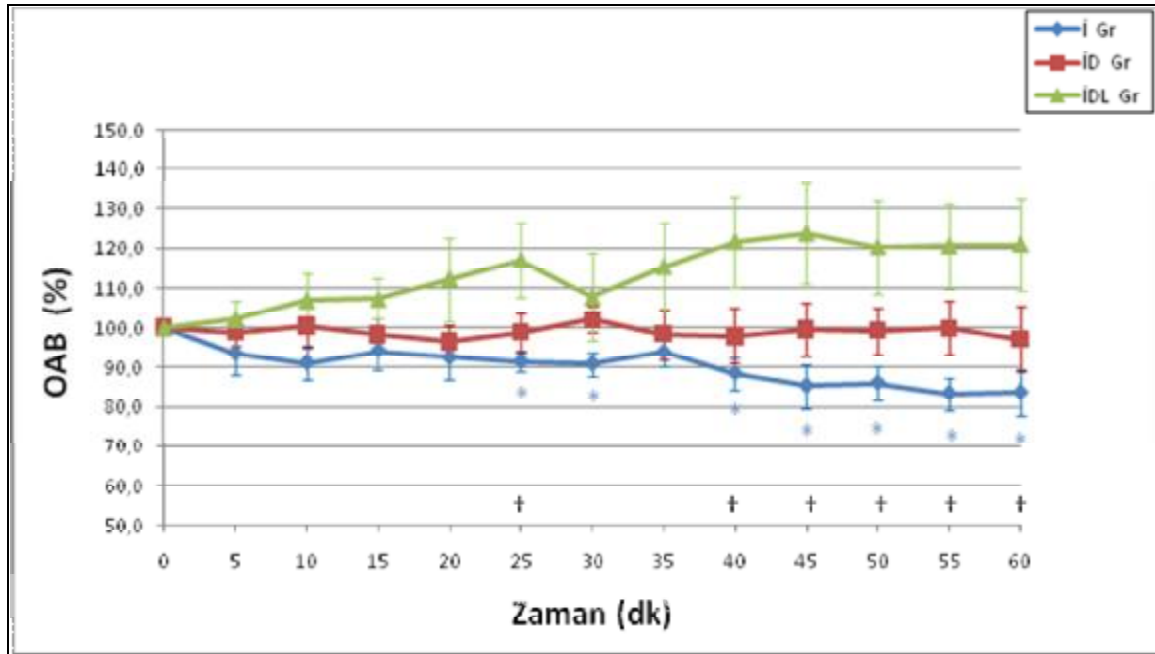
Tüm gruplarda, çalışma boyunca, başlangıç değerine (% 100) göre saptanan DAB'na ait yüzde değişiklikleri Şekil 9'da sunuldu. DAB yüzde değişiklikleri yönünden gruplar arasında, infüzyon döneminin 40. (p=0.025), 45. (p=0.022), 50. (p=0.018), 55. (p=0.007) ve 60. (p=0.028) dk'larında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Bu anlamlı farklılığın; belirtilen zaman dilimlerinde İ ile İDL grupları arasındaki farklardan (p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05 ve p<0.05, sırasıyla) kaynaklandığı belirlendi.



Şekil 9. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan diyastolik arter basıncı (DAB)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *:p<0.05, #:p<0.01, Gruplar arası; †:p<0.05, ‡:p<0.01, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

Grup içi karşılaştırmalarda; İ grubunda DAB yüzdelerinde; başlangıca kıyasla 35., 50., 55. dk'larda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0.014, p=0.019, p=0.009, sırasıyla). İzofluran+Deksmedetomidin ve İDL gruplarında DAB yüzdeleri yönünden başlangıca kıyasla infüzyon dönemi boyunca istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05, p>0.05, sırasıyla). DAB yüzdeleri 60. dk'da İ grubunda % 81.8, İD grubunda % 97.5, İDL grubunda % 128.3 olarak belirlendi (Şekil 9).

Tüm gruplarda, çalışma ilaçlarının infüzyonu boyunca, başlangıç değerine (% 100) göre saptanan OAB'na ait yüzde değişiklikler Şekil 10'da sunuldu. Ortalama arteriyel basınç yüzde değişiklikleri yönünden gruplar arasında infüzyon döneminin 25. (p=0.033), 40. (p=0.031), 45. (p=0.024), 50. (p=0.025), 55. (p=0.014) ve 60. (p=0.027) dk'larında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Bu anlamlı farklılığın; belirtilen zaman dilimlerinde İ ile İDL grupları arasındaki farklardan (p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05 ve p<0.05, sırasıyla) kaynaklandığı belirlendi.



Şekil 10. Gruplarda başlangıç değerine (% 100) göre saptanan ortalama arter basıncı (OAB)'na ait yüzde değişiklikler. Grup içi; *:p<0.05, Gruplar arası; †:p<0.05, (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

Grup içi karşılaştırmalarda; İ grubunda OAB yüzdeleri yönünden; başlangıca kıyasla 25., 30., 40., 45., 50., 55. ve 60. dk'larda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0.01, p=0.028, p=0.036, p=0.043, p=0.022, p=0.01, p=0.035 sırasıyla). İzofluran+Deksmedetomidin ve İDL gruplarında OAB yüzdelerinde; başlangıca kıyasla infüzyon dönemi boyunca istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05, p>0,05, sırasıyla). Ortalama arteriyel basınç yüzdeleri 60. dk'da İ grubunda % 83.6, İD grubunda % 97.2, İDL grubunda % 120.9 olarak belirlendi (Şekil 10).

Her üç gruba ait sıçanlardan stabilizasyon dönemi sonunda, çalışma ilaçlarının infüzyonuna başlamadan önce arteriyel kan örneği alındı. Gruplar arasında arteriyel pH (p>0.05), PaO₂ (p>0.05) ve PaCO₂ (p>0.05) yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplarda arteriyel kan gazlarına ait veriler (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

	<i>pH</i>	PaO₂ (mm Hg)	PaCO₂ (mm Hg)
İ Gr.	7,32±0.01	195.3±31.1	42.15±2.1
İD Gr.	7.34±0.03	211.2±58.6	41.03±2.9
İDL Gr.	7.32±0.02	233.5±20.7	41.55±2.5

ort.±SH, p>0.05.

TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada; izofluran anestezisi altında deksmedetomidin infüzyonu uygulanan sıçanlarda saptanan hemodinamik değerler üzerine levosimendan infüzyonunun etkileri araştırıldı. İzofluran anestezisi sistemik arter basıncında anlamlı düşmeye; izofluran varlığında deksmedetomidin infüzyonu ise, sistemik arter basıncında belirgin düşmeye neden olmadan KAH'nda anlamlı azalmaya yol açtı. İzofluran ile gözlenen sistemik arter basıncındaki düşme ve izoflurana deksmedetomidin eklenmesi sonucu oluşan KAH'ndaki azalma levosimendan infüzyonu sonucunda ortadan kalktı.

Szczesny ve ark.³⁵ 2004 yılında farklı türde farelerde izofluran anestezisi sırasında gözlenen hemodinamik değişiklikleri araştırmışlardır. Dört saat süreyle % 1.0-1.3 izofluran uygulaması sonrasında, konsantrasyonda her 5 dk'da bir % 0.5'lik artış oluşturarak maksimal % 4 konsantrasyona çıkmışlar, 60. dk'da OAB'da anlamlı olmayan düşme ve KAH'nda anlamlı olmayan artış saptadıklarını bildirmişlerdir. İzofluran konsantrasyonu % 2'nin üstüne çıkıldığında ise, KAH etkilenmesi olmadan başlangıçta 80 mm Hg olan OAB'nin 40 mm Hg'nin altına düştüğünü ifade etmişlerdir.

Pagel ve ark.³⁶, farklı inhalasyon ajanlarının deneysel olarak hemodinamik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; % 1.25 izofluran konsantrasyonu uygulanan köpeklerde KAH'nın 76/dk'dan 125/dk'ya anlamlı olarak yükseldiğini, OAB'nin 101 mm Hg'dan 69 mm Hg'ya anlamlı olarak düştüğünü belirtmişlerdir. Tavşan, sıçan ve kobaylarda izofluran uygulamasının KAH üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka deneysel çalışmada ise, maksimal % 2 konsantrasyonda uygulanan izofluranın sıçanlarda, doz artışıyla birlikte, KAH'nda anlamlı düşüşe neden olduğunu, buna karşın kobay ve tavşanlarda böyle bir etkinin gözlenmediğini bildirmişlerdir³⁷.

Siller ve ark.³⁸, 2008 yılında farklı sıçan türlerinde uzun süreli izofluran anestezisi uygulamasının etkilerini araştırmışlar, 1. saatin sonunda OAB'nın, Wistar türü sıçanlarda 85 mm Hg'dan 70 mm Hg'ya, Sprague-Dawley türü sıçanlarda ise 76 mm Hg'dan 55 mm Hg'ya düştüğünü saptamışlardır. İzofluran uygulaması sırasında hipertansif ve normotansif sıçanların hemodinamik değerlerinin kıyaslandığı ve 18 sıçanın dahil edildiği bir başka çalışmada, % 1.2-1.9 dolayında uygulanan izofluranın, OAB'ını hipertansif sıçanlarda % 22, normotansiflerde ise % 31 oranında düşürdüğü, ayrıca KAH'nı % 23 ve % 17 oranlarında azalttığı belirtilmiştir³⁹.

İzofluran uygulanan grubumuzda KAH başlangıca kıyasla, çalışma dönemi boyunca % 100'ün üzerinde gözlenmiş, 60. dk'da ise % 112 düzeyinde bulunmuştur. Kalp atım hızındaki bu artış anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Buna karşın, izofluran, OAB'nda 25. dk'dan başlamak üzere anlamlı düşmeye neden olmuş, 60. dk'da % 16 düzeyinde bir azalma saptanmıştır. Kalp atım hızı ve OAB'na ait elde ettiğimiz değerler birlikte irdelendiğinde, izofluranı benzer konsantrasyonda uygulayan Pagel ve ark.³⁶'nın sonuçlarına benzerlik göstermiştir.

Kardiyak hastalarda α_2 adrenoseptör agonistlerinin perioperatif kullanımı konusunda hazırladıkları bir derlemede, Aantaa ve Jalonen⁴⁰ deksmedetomidinin, cerrahi girişim uygulanan hastalarda hemodinamik stabilitenin sağlanmasında önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir. İntraoperatif dönemde deksmedetomidin kullanılmasının anestezik gereksinimi ve postoperatif dönemde deliryum riskini azalttığını ifade eden aynı çalışmacılar, deksmedetomidinin hızlı verilmesinin ise, periferik α_2 adrenoseptörler yoluyla vazokonstriksiyona neden olabileceğini ve sonucunda hipertansiyonun oluşabileceğini vurgulamışlardır. Alfa 2 adrenoseptör agonistlerinin istenmeyen başlıca yan etkilerini ise bradikardi ve hipotansiyon olarak ifade etmişlerdir. Elektif plastik cerrahi uygulanan ve klonidin ile deksmedetomidinin eşdeğer dozlarının kıyaslandığı 30 hastayı içeren bir çalışmada, deksmedetomidinin belirgin olarak KAH'nı ve sistemik arter basıncını düşürdüğü saptanmıştır⁴¹.

Ickeringill ve ark.⁴², kardiyak cerrahi geçiren 33 hasta, komplike major cerrahi geçiren 9 hasta ve multipl travma geçiren 8 hasta olmak üzere toplam 50 hastada, çalışmamızdaki metodolojiye benzer şekilde yükleme dozu uygulamadan yapılan deksmedetomidin infüzyonunun etkilerini araştırmışlar; yoğun bakım ünitesinde 0.2-0.4 µg/kg/sa dozlarında uygulanan deksmedetomidinin KAH'nı anlamlı olarak azalttığını ve SAB'nı ise anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Wistar türü sıçanların 2 gruba ayrıldığı ve deksmedetomidinin farmakodinamik ve farmakokinetiklerinin incelendiği bir çalışmada; birinci gruba 3 µg/kg/dk dozunda İV bolus tarzında (10 dk süre ile) deksmedetomidin uygulanmış, diğer gruba ise 0,1 /0.25 /0,5 /1.0 /2 µg/kg/dk'lık artan dozlarda, her biri 10 dk süre ile olmak üzere toplam 50 dk boyunca deksmedetomidin infüze edilmiştir. Birinci grupta OAB % 40 oranında artmış ve KAH % 30 oranında düşmüş, 2. grupta ise OAB % 20 dolayında artmış, KAH % 35 oranında azalmıştır⁵.

Köpeklerde medetomidin ve enantiyomerlerinin farmakokinetiklerinin araştırıldığı bir çalışmada, Kuusela ve ark.⁴³ 10 µg/kg/dk ve 20 µg/kg/dk deksmedetomidin dozlarının uygulandığı gruplarda; KAH ve SAB'nda 60. dk'da düşme ve DAB'nda ise minimal değişiklik saptamışlardır.

Sıçanlarda deksmedetomidinin anestezi profilinin araştırıldığı bir başka çalışmada, plazma konsantrasyonu 19 ng/ml'ye ulaşıncaya kadar hedef kontrollü deksmedetomidin infüzyonu 240 dk süreyle uygulanmış, 2.5 ng/ml altındaki plazma konsantrasyonlarında deksmedetomidinin bradikardi ve hipertansiyona neden olduğu belirtilmiştir⁴⁴.

Rioja ve ark.⁷, halotan ve izofluran ile anestezi uygulanmış sıçanlarda deksmedetomidinin kardiy-respiratuvar etkilerini araştırmışlar ve izofluranın 1 MAK'unun

deksmedetomidin infüzyonu (0,25 µg/kg/dk) sırasında % 0.8 olduğunu saptamışlardır. Çalışmacılar 1 MAK izofluran (% 1.4) uygulaması sırasında KAH'nı 376/dk, OAB'nı ise 100 mm Hg olarak belirlemişlerdir. Buna karşın izofluran (% 0.8 inspire konsantrasyon) ve deksmedetomidin (0,25 µg/kg/dk) kombinasyonu sıçanlara uygulandığında, KAH'nı 284/dk ve OAB'nı ise 64 mm Hg olarak bulmuşlardır. Bu deneysel çalışmada, izofluran ve deksmedetomidin kombinasyonunun sıçanlarda belirgin bradikardi (% 25 azalma) ve hipotansiyona (% 35 düşme) neden olduğu bildirilmiştir.

Weitz ve ark.⁴⁵, köpeklerde izofluran anestezisi sırasında deksmedetomidinin hemodinamik parametreler üzerine olan etkilerini araştırmışlar; deksmedetomidinin (20 µg/kg) bolus uygulaması sonrası OAB, SVR, sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB)'nda artış, KD ve katekolamin düzeylerinde azalma saptamışlardır.

Pascoe ve ark.⁴⁶, izofluran anestezisi uygulanan 6 köpeğe 15 gün arayla deksmedetomidinin 0.1, 0.5 ve 3 µg/kg olmak üzere üç farklı dozunu infüze etmişlerdir. Deksmetomidinin 0.5 ve 3 µg/kg/sa infüzyonlarının; KAH'nı azalttığını, buna karşın SAB, DAB ve OAB'nı artırdığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, 4 saatlik izofluran anestezisi sırasında köpeklerde deksmedetomidinin 20 µg/kg dozunun uygulandığı bir çalışmada, OAB'nda artma ve KAH'nda azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca KD'de düşme ve SVR ile SVDSB'ta artma saptandığı bildirilmiştir⁴⁷.

Köpeklerde 2008 yılında yapılan bir başka çalışmada, izofluran anestezisi altında 5 µg/kg yükleme dozu sonrasında, 80 dk süreyle grup 1'deki deneklere 1 µg/kg/sa hızında, grup 2'deki deneklere 2 µg/kg/sa hızında ve grup 3'teki deneklere 3 µg/kg/sa hızında deksmedetomidin infüzyonu uygulanmış, KAH'nda 3 dozda da anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmış buna karşın kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir⁴⁸.

Çalışmamızda izofluran ile deksmedetomidinin birlikte uygulandığı grubumuzda KAH, değerlendiren tüm zaman dilimlerinde başlangıca kıyasla % 100'ün altında seyretmiş ve 25. dk'dan itibaren anlamlı olarak azalmıştır. Altmışınca dk'da başlangıca kıyasla KAH yüzde değeri % 86 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, 1 saatlik deksmedetomidin infüzyonu süresince SAB, DAB ve OAB'nda anlamlı olmayan değişiklikler gözlenmiş, 60. dk'daki yüzde değerler, sırasıyla, % 94.9, % 97.5 ve % 97.2 olarak bulunmuştur.

Deksmedetomidinin hemodinamik etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmaların tümünde^{5,43-48}, çalışmamız da dahil olmak üzere, KAH deksmedetomidin uygulaması sonucunda azalmıştır. Sistemik arter basıncında, Kuusela ve ark.⁴³ ile Rioja ve ark.⁷'nin çalışmalarında azalma, Bol ve ark.^{5,44}, Weitz ve ark.⁴⁵ ile Pascoe ve ark.⁴⁶'nın çalışmalarında ise yükselme gözlenmiştir. Sistemik arter basıncına ait elde ettiğimiz veriler Uilenreef ve ark.⁴⁸'nin köpeklerde aynı deksmedetomidin dozunu kullanarak yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzerlik göstermiş, sistemik arter basınçlarında anlamlı fark oluşturmayan azalma saptanmıştır.

Levosimendan, kardiyak troponin C'nin stabilizasyonu yolu ile kalsiyum sensitizasyonu yaparak ve ATP bağımlı potasyum kanallarının açılması ile vazodilatasyon oluşturarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu iyileştirir⁴⁹. Levosimendanın kardiyovasküler etkileri otonom sinir sistemi aktivasyonu yolu ile parsiyel olarak iletilir⁵⁰. Levosimendan, kardiyovasküler etkileri dışında ventilatör nedenli akciğer hasarında⁵¹, sepsis modelinde⁵² ve endotoksemik akut renal yetmezlikte⁵³ araştırılmış ve olumlu sonuçları rapor edilmiştir.

Sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinin kritik hastalarında başta olmak üzere, deksmedetomidin uygulaması sırasında gözlenebilecek hemodinamik depresyonun sağaltımında, deksmedetomidinin dozunun ayarlanması⁴, sıvı uygulaması ve atropin gibi antikolinergik ilaçların enjeksiyonu²¹ primer olarak rol oynar. Bu uygulamaların yetersiz kaldığı koşullarda ise levosimendan sağaltımında yer alabilecek alternatif bir ajan olabilir.

İzofluran anestezisi uygulanmış sıçanlarda deksmedetomidin infüzyonu sırasında levosimendanın hemodinamik etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, kullandığımız levosimendan dozunu, Huang ve ark.¹⁴ ventriküler fibrilasyon sonrasında KPR uyguladıkları sıçanlarda uygulamışlar, sonucunda dobutamin (3 µg/kg/dk) ve levosimendan infüzyonunun (0.3 µg/kg/dk) KD'de ve sol ventrikül basınç artış hızında benzer şekilde yükselmelere neden olduğunu bildirmişlerdir. Ancak sadece levosimendanın sıçanların post-resüsitatif yaşam süresini uzattığını rapor etmişlerdir.

2010 yılında yapılan bir çalışmada, % 1 izofluran ile anestezi uygulanan domuzlarda bupivakain ile miyokardiyal depresyon oluşturulmuş, 0.7 µg/kg/dk dozunda infüze edilen levosimendanın kardiyak depresyonu hızlı bir şekilde ortadan kaldırdığı belirtilmiştir¹². Çalışmacılar levosimendan uygulanan grupta KD'nin stabil kalmasında, KAH artışının önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Ortalama arteriyel basınç ve SVR ise bu çalışmada plasebo gruba kıyasla azalmıştır. Buna karşın, Scheiermann ve ark.⁵², sıçanlarda deneysel olarak oluşturdukları sepsis modelinde; levosimendan (24 µg/kg, İV) uyguladıkları grupta, çekal ligasyon grubuna kıyasla, KAH'nda önemli bir değişiklik gözlemeden hipotansiyonun önlendiğini saptamışlardır.

Çalışmamızda izofluran ve deksmedetomidin kombinasyonuna levosimendan eklenen grupta KAH, 35. dk'dan itibaren % 100'ün üzerine çıkmış, 60. dk'da ise % 107.7 olarak saptanmıştır. İnfüzyon süresince % 100'ün üzerinde saptanan SAB, DAB ve OAB değerleri, 60. dk'da sırasıyla % 114, % 128.3 ve % 120.9 olarak belirlenmiştir. Hemodinamik değerlerdeki bu artışlar grup içinde anlamlı fark oluşturmamıştır. Gruplar arasında ise, KAH değerinde, infüzyonun 5., 10. dk'larında ve 35. dk'dan 60. dk'ya kadar anlamlı fark saptanmıştır. Bu farkın, İ grubuna kıyasla İD grubunda KAH'nın düşük olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Gruplar arasında, SAB'nda infüzyonun 25., 50. ve 55. dk'larında, DAB'nda infüzyonun 40. dk'sından itibaren ve OAB'nda ise infüzyonun 25. dk'sında ve 40. dk'dan 60. dk'ya kadar anlamlı fark saptanmıştır. Sistemik arter basıncına ilişkin bu farkların, İ grubuna kıyasla İDL grubundaki hemodinamik değerlerin daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Sonuç olarak İDL grubumuzda, levosimendan (0.3 µg/kg/dk), deksmedetomidinden kaynaklanan bradikardiyi önlemiş ve KAH'nda anlamlı fark oluşturmayan artışa neden olmuştur. Erkek Sprague-Dawley sıçanlarda farklı dozlardaki levosimendanın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştıran Segreti ve ark.⁵⁴, levosimendanın KAH'nı 0.1 µg/kg/dk dozlarından itibaren artırdığını, OAB'nı ise yüksek dozlarda (1 µmol/kg/30 dk) azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde Scheirman ve ark.⁵², Aittomaki ve ark.¹² ile Segreti ve ark.⁵⁴'nın çalışmalarında, levosimendan uygulaması sonucu KAH artışı saptanmıştır. Bu konu ile ilgili olarak 1995 ve 1996 yıllarında yapılmış olan iki çalışmada, levosimendanın KAH artışını hangi mekanizmayla oluşturduğu konusuna değinilmiştir^{55,56}. Harkin ve ark.⁵⁵, kalp atım hızı artışında kompensatuvar vazodilatasyon ile indüklenmiş baroreseptör refleks aktivasyonunun rol oynayabileceğini bildirmişler, Saeki ve ark.⁵⁶ ise bu refleks aktivasyonun inhalasyon anestezisi altında dahi etkin olabileceğini ifade etmişlerdir. Scheirman ve ark.⁵²'nin çalışmalarında, OAB levosimendan uygulaması sonrası belirgin olarak artmasına karşın; çalışmamızda OAB'nda gözlenen artış, başlangıca kıyasla İDL grubunda 12 mm Hg olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır.

Çalışmamız sırasında deksmedetomidin uygulanan iki grubumuza ait sıçanlarda fark edilir düzeyde diürez gözlenmiştir. Çalışmamızın kısıtlamalarından birisi; diüretik etki oluşturması nedeniyle deksmedetomidin infüzyonu yapılan gruplarımızda ek sıvı uygulanmaması olabilir^{5,44}. Deksmedetomidin uygulanan gruplarımızda ek sıvı uygulaması ile daha yüksek sistemik arter basıncı değerleri elde edilebilirdi. Ancak, literatürde diüretik etkiyi kompanse etmek için ek sıvı uygulaması yapılmaksızın deksmedetomidinin hemodinamik etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır^{7,41,42,43}. Çalışmamızın ikinci kısıtlaması ise hemodinamik etkilerin; KD, SVR ve SVDSB'na ait değerler olmaksızın, sadece KAH ve sistemik arter basıncı değerleri ile araştırılması olabilir. Literatürde bizim çalışmamızdaki metodolojiye benzer şekilde, sadece KAH ve sistemik arter basıncından elde edilen verileri kullanarak deksmedetomidinin^{5,7,35,37,38,43,44,46,48} veya levosimendanın⁵² kardiyovasküler etkilerini bildiren çalışmalar mevcuttur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu deneysel çalışmada; izofluran anestezisi altındaki sıçanlarda deksmedetomidin infüzyonu sırasında saptanan hemodinamik değerler üzerine levosimendan infüzyonunun etkileri araştırılmıştır.

Sıçanlarda izofluran sistemik arter basıncının düşmesine; deksmedetomidin KAH'nın azalmasına neden olmuştur. İzofluran ile oluşan sistemik arter basıncı düşmesi ve deksmedetomidin ile oluşan KAH azalması, levosimendan uygulamasının eklenmesi ile gözlenmemiştir. Sonuçlarımız, sıçanlarda izofluran ve/veya deksmedetomidin ile oluşan hemodinamik depresyonda levosimendan kullanılmasının olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak, insanlarda deksmedetomidin uygulaması sırasında levosimendanın etkisinin belirlenmesi için klinik araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Park KW, Haering JM, Reiz S, Lowenstein E. Effects of inhalation anesthetics on hemodynamics and the coronary circulation. In: Cardiac Anesthesia. Kaplan JA (ed), W.B Saunders Company, Philadelphia 1999; 537-572.
2. Boyer J. Treating agitation with dexmedetomidine in the ICU. *Dimens Crit Care Nurs.* 2009; 28: 102-109.
3. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4: 619-627.
4. Gerlach AT, Dasta JF, Steinberg S, Martin LC, Cook CH. A new dosing protocol reduces dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill surgical patients. *J Crit Care.* 2009; 24: 568-574.
5. Bol CJG, Danhof M, Stanski DR, Mandema JW. Pharmacokinetic-pharmacodynamic characterization of the cardiovascular, hypnotic, EEG, and ventilatory responses to dexmedetomidine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283: 1051-1058.
6. Steffy EP. Inhalation anesthetics. In: Lumb and Jones Veterinary Anesthesia. 3rd edn., Maryland: Lippincott and Wilkins. 1996; 297-320. (Rioja E, Santos M, Taboada FM. Cardiorespiratory and minimum alveolar concentration sparing effects of a continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in halothane or isoflurane-anaesthetized rats. *Lab Anim.* 2006; 40: 9-15'den alınmıştır.)
7. Rioja E, Santos M, Taboada FM, Ibancovich JA, Tendillo FJ. Cardiorespiratory and minimum alveolar concentration sparing effects of a continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in halothane or isoflurane-anaesthetized rats. *Lab Anim.* 2006; 40: 9-15.
8. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundström K, Kalkkinen N, Ulmanen I, Nissinen E, Taskinen J. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem.* 1994; 269: 28584-28590.

9. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 25: 794-801 (abstract).
10. Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, Sperelakis N, Kasanuki H. Levosimendan increases L-type Ca^{2+} current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2002; 435: 27-33.
11. Louhelainen M, Vahtola E, Forsten H, Merasto S, Kytö V, Finckenberg P, Leskinen H, Kaheinen P, Tikkanen I, Levijoki J, Mervaala E. Oral levosimendan prevents postinfarct heart failure and cardiac remodeling in diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Hypertens.* 2009; 27: 2094-2107.
12. Aittomäki J, Liuhanen S, Sallisalmi M, Salmenperä MT, Heavner JE, Rosenberg PH. The effect of levosimendan on bupivacaine-induced severe myocardial depression in anesthetized pigs. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35: 34-40.
13. Öztürk T, Gök Ş, Neşe N. Levosimendan attenuates reperfusion injury in an isolated perfused rat heart model. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009: 1-5.
14. Huang L, Weil MH, Sun S, Cammarata G, Cao L, Tang W. Levosimendan improves postresuscitation outcomes in rat model of CPR. *J Lab Clin Med.* 2005; 146: 256-261.
15. İnhalasyon anesteziikleri. *Klinik Anestezi'de.* Kayhan Z (ed), 3. baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2007: 75-97.
16. Wade JG, Stevens WC. Isoflurane: an anesthetic for the eighties? *Anesth analg.* 1981; 60: 666-682.
17. Yasuda N, Lockhart SH, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth analg.* 1991; 72: 316-324.
18. Erhan ÖL. İnhalasyon anesteziikleri ve uygulamaları. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı'da.* Tüzüner F (ed), 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010: 157-179.
19. Reves JG, Peter SA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: *Anesthesia.* Miller RD (ed), 5th. Churchill Livingstone Inc, New York, 2000: 228-272.

20. Cuhruk H. İnhalasyon anesteziikleri. Klinik Anesteziyoloji'de Tulunay M (çeviri ed) 4. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008: 155-178.
21. Precedex klinik monografı, Abbott Lab. İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti., Beykoz, İstanbul, 2002;15-16.
22. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006; 104: 556-569.
23. Levosimendan. "<http://en.wikipedia.org/wiki/levosimendan>" web sitesinden 25.07.2010 tarihinde alınmıştır.
24. Poder P, Eha J, Sundberg S, Antila S, Heinpalu M, Loogna I, Planken U, Rantanen S, Lehtonen L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41: 365-373 (abstract).
25. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27: 1859-66 (abstract).
26. Lehman A. The role of Ca⁺⁺-sensitizers for the treatment of heart failure. *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9: 337-344.
27. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10: 955-970.
28. Lilleberg J, Antila S, Karlsson M, Nieminen MS, Pentkainen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 56: 554-563 (abstract).
29. Sandell EP, Hayha M, Antila S, Heikkinen P, Ottoila P, Lehtonen LA. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26: 57-62 (abstract).
30. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003; 107: 81-86.

31. Ng T.M. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 1366-1384.
32. Sharp PE, La Regina MC. Important biological features. In: *The Laboratory Rat*. Suchow MA (ed), CRC Pres, Florida, 1998; 1-15.
33. Girgin P. “Sıçanlarda esmolol infüzyonu sonrasında beta bloker kesilme sendromunun araştırılması”. DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık tezi, 2006.
34. Quasha AL, Eger EI, Tinker JH. Determination and Applications of MAC. *Anesthesiology*. 1980; 53: 315-334.
35. Szczesny G, Veiheilmann A, Massberg S, Nolte D, Messmer K. Long-term anaesthesia using inhalatory isoflurane in different strains of mice-the haemodynamic effects. *Lab Anim*. 2004; 38: 64-69.
36. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1991; 74: 539-551.
37. Larsen PD, Galletly DC. Cardioventilatory coupling in the anaesthetised rabbit, rat and guinea-pig. *Eur J Physiol*. 1999; 437: 910-916.
38. Siller JM, Jilma B. Strain differences in toxic effects of long-lasting isoflurane anaesthesia between Wistar rats and Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46: 3550-3552.
39. Seyde WC, Durieux ME, Longnecker DE. The hemodynamic response to isoflurane is altered in genetically hypertensive (SHR), as compared with normotensive (WKY), rats. *Anesthesiology*. 1987; 66: 798-804.
40. Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23: 361–372.
41. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth*. 1997; 78: 400-406.
42. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruetimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care*. 2004; 32: 741-745.

43. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsa S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000; 23: 15-20.
44. Bol CJG, Vogelaar JPW, Mandema JW. Anesthetic profile of dexmedetomidine identified by stimulus-response and continuous measurements in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 291: 153-160.
45. Weitz JD, Foster SD, Waugaman WR, Katz RL, Bloor BC. Anesthetic and hemodynamic effects of dexmedetomidine during isoflurane anesthesia in a canine model. *Nurse Anesth.* 1991; 2: 19-27.
46. Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E, McKusick B, Granholm M. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2006; 33: 97-103.
47. Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 263: 690-697.
48. Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg.* 2008; 35: 1-12.
49. Papp Z, Csapo K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005; 23: 71-98 (abstract).
50. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effect of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 179-188 (abstract).
51. Boost KA, Hoegl S, Dolfen A, Czerwonka H, Scheirmann P, Zwissler B, Hofstetter C. Inhaled levosimendan reduces mortality and release of proinflammatory mediators in a rat model of experimental ventilator-induced-lung injury. *Crit Care Med.* 2008; 36: 1873-1879.
52. Scheirmann P, Ahluwalia D, Hoegl S. Effect of intravenous and inhaled levosimendan in severe rodent sepsis. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1412-1419.

- 53.** Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: 1453-1462.
- 54.** Segreti JA, Marsh KC, Polakowski JS, Fryer RM. Evoked changes in cardiovascular function in rats by infusion of levosimendan, OR-1896 [(R)-N-(4-(4-Methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl)acetamide], OR-1855 [(R)-6-(4-aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one], dobutamine, and milrinone: comparative effects on peripheral resistance, cardiac output, dP/dt, pulse rate, and blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 325: 331-340.
- 55.** Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 26: 179-188 (abstract).
- 56.** Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, Yamaguchi Y, Hayashi T, Tanaka S, Wang HG, Koyama S. The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg.* 1996; 82: 342-348.

EKLER:

EK 1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı



Toplantı No : 07/09/2010
Toplantı Tarihi : 30 Nisan 2010

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

28/2010 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Araştırma Görevlilerinden Dr.Tuğba ÇAĞLAR'ın yürütücüsü olduğu "**İzofluran anestezi uygulanan sıçanlarda deksmedetomidinin oluşturduğu hemodinami üzerine levosimendanın etkileri**" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye(top.katılmadı)

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (top.katılmadı)

Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye (top.katılmadı)

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye

Doç.Dr.Turne İLKNUR
Üye

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

Doç.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye

Doç.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Ayşe Nur BALIN
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

EK 2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun çalışmanın sonuç raporuna ilişkin yazısı.



Toplantı No : 04/14/2010
Toplantı Tarihi : 16 Temmuz 2010

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

28/2010 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Araştırma Görevlilerinden Dr.Tuğba ÇAĞLAR'ın yürüttüğü olduğu "**İzofluran anestezi uygulanan sıçanlarda deksmedetomidinin oluşturduğu hemodinami üzerine levosimendanın etkileri**" isimli projede; gönderilen sonuç raporu incelenerek bilgi edinilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (top.katılmadı)

Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye

Prof.Dr.O.Neçatı SARIOSMANOĞLU

Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

Doç.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye
(top.katılmadı)

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Ayşe Nur BALİN
Üye(top.katılmadı)

Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.