

Levosimendanın İzofluran Anestezisi Altındaki Sıçanlarda Deksmetomidin İnfüzyonuna Hemodinamik Etkileri

Hemodynamic Effects of Levosimendan on Dexmedetomidine Infusion in Rats Under Isoflurane Anesthesia

Uz.Dr. Tuğba ÇAĞLAR,^a
Doç.Dr. Hasan HEPAĞUŞLAR,^a
Uz.Dr. Ayşe Pelin GİRGİN,^a
Dr. Adil USTAOĞLU,^a
Prof.Dr. Osman YILMAZ,^b
Prof.Dr. Zahide ELAR^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bMultidisipliner Deney Hayvanları
Laboratuvarı ve Deney Hayvanlarının
Sağlık Bilimlerinde Kullanımı AD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 15.10.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 16.08.2011

Bu çalışma, 44. Türk Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Derneği Ulusal Kongresi
(27-31 Ekim 2010, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Uz.Dr. Ayşe Pelin GİRGİN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dr_pelingirgin@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, levosimendan (L)'in izofluran (İ) anestezisi altındaki sıçanlarda deksetomidin (D) infüzyonuna hemodinamik etkileri araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Onsekiz dişi Wistar-Albino sıçan 3 gruba ayrıldı. Kanülasyon ve trakeostomi uygulamaları sonrası sıçanlar yapay solutuldu. Onbeş dakikalık stabilizasyon dönemi sonunda başlangıç hemodinamik değerler kaydedildi; (i) İ grubuna; İ (%1,4); (ii) İD grubuna; İ (%1,4) + D (1 µg/kg/dk) ve (iii) İDL grubuna; İ (%1,4) + D (1 µg/kg/dk) + L (0,3 µg/kg/dk) 60 dk uygulandı. Beş dakika aralarla saptanan kalp atım hızı (KAH), (atım/dk), sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB), (mm Hg) değerleri ortalama ve/veya % olarak verildi. Tek yönlü varyans analizi, Tukey-Kramer ve eşleştirilmiş t testleri kullanıldı, p< 0,05 anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Gruplar arasında; başlangıçtaki hemodinamik değerler arasında fark saptanmadı. Buna karşın, infüzyon dönemi sonunda KAH (p= 0,03) ve DAB (p= 0,03) açısından istatistiksel anlamlı farklar olduğu görüldü. Bu anlamlı farklılıkların, İ grubuna (237) kıyasla İD grubunda (176) KAH'ın düşük (p< 0,05) ve İ grubuna (48) kıyasla İDL grubunda (67) DAB'ın yüksek (p< 0,05) olmasından kaynaklandığı saptandı. Grup içi değerlendirmede, başlangıça kıyasla infüzyon dönemi sonunda, İ grubunda SAB (80'e karşılık 71 [%90], p= 0,03), DAB (59'a karşılık 48 [%81], p= 0,049), OAB (69'a karşılık 57 [%83], p= 0,03) ve İD grubunda; KAH (206'ya karşılık 176 [%85], p= 0,008) anlamlı düzeyde azaldı. **Sonuç:** Sıçanlarda İ sistemik arter basıncının düşmesine, İ varlığında D ise KAH'ın azalmasına neden oldu. İzofluranın neden olduğu sistemik arter basıncı düşüşü hem D hem de DL kombinasyonu ile önlendi. İzofluran varlığında D'nin KAH'da neden olduğu azalma ise L eklenmesi ile ortadan kalktı. Bu çalışmada, İ'nin sistemik arter basıncında neden olduğu düşüşte D ve DL kullanımının, İ'nin varlığında D'nin KAH'da neden olduğu azalmada ise L kullanımının, olumlu etkileri olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: İzofluran; deksetomidin; simendan; kalp hızı; kan basıncı; sıçanlar

ABSTRACT Objective: In this study, hemodynamic effects of levosimendan (L) on dexmedetomidine (D) infusion in rats were investigated under isoflurane (I) anesthesia. **Material and Methods:** A total of eighteen female Wistar-Albino rats were divided into 3 groups. Rats were artificially respired following cannulation and tracheostomy. At the end of the stabilization period (15 min), initial hemodynamic values were recorded and (i) I (1.4%) was administered to Group I; (ii) I (1.4%) and D (1 µg/kg/dk) were administered to Group ID and (iii) I (1.4%), D (1 µg/kg/dk) and L (0.3 µg/kg/dk) were administered to Group IDL for 60 min. Heart rate (HR)(bpm), systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean arterial pressure (MAP) (mmHg) were recorded with 5 min intervals were and given as mean and/or %. One way variance analysis, Tukey-Kramer and paired t tests were used, p< 0.05 was considered the level of significance. **Results:** No difference was found between groups in terms of initial hemodynamic values. On the contrary, significant differences were found in HR (p= 0.03) and DAP (p= 0.03) at the end of the infusion period between groups. The differences were correlated to the lower HR in Group ID (176) compared to Group I (237), (p< 0.05) and a higher DAP in Group IDL (67) compared to Group I (48), (p< 0.05). In in-group comparisons; SAP (80 vs. 71 [90%], p= 0.03), DAP (59 vs. 48 [81%], p= 0.049), MAP (69 vs. 57 [83%], p= 0.03) decreased significantly in Group I and HR (206 vs. 176 [85%], p= 0.008) decreased significantly in Group ID at the end of the infusion period when compared to baseline values. **Conclusion:** In rats, I led to a decrease in systemic arterial pressure; and D in the presence of I led to a decrease in HR. Isoflurane-related systemic arterial pressure decrease was prevented by using of D and combination of D and L. Additionally, D-related HR decrease in the presence of I was prevented by using L. In this study, positive effects of D and DL utilization were observed when systemic arterial pressure dropped due to I. Besides, positive effect of L utilization was observed when HR decreased due to D in the presence of I in rats.

Key Words: Isoflurane; dexmedetomidine; simendan; heart rate; blood pressure; rats

doi: 10.5336/medsci.2010-21549

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):39-46

Deksmedetomidin, güçlü bir selektif α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. Solunum depresyonu yapmadan sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlar.¹ Bu ajanın insanlarda gözlenen en sık yan etkisi, sempatolitik aktivite sonucu oluşan, doza bağımlı bradikardi ve hipotansiyondur.² Buna karşın, deksmedetomidinin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin incelendiği bir deneysel çalışmada, ilacın intravenöz (İV) bolus ve infüzyon şeklinde uygulanması ile kalp atım hızı (KAH) azalırken, ortalama arter basıncı (OAB)'nın arttığı bildirilmiştir.³ Sıçanlarda, izofluranın minimum alveoler konsantrasyon (MAK)'u için gerekli olan inspire gaz içindeki konsantrasyonunun (%1,4), deksmedetomidin (0,25 µg/kg/dk) eklenmesi ile %0,8'e düştüğü ve bu kombinasyonun bradikardi ve hipotansiyona neden olduğu belirtilmiştir.^{4,5} Levosimendan, nonglikozidik, nonadrenerjik, fosfodiesteraz 3 inhibitörüdür.⁶ İnodilatör etkisini hem kalsiyum sensitizasyonu yaparak hem de adenosin trifosfat (ATP)'a bağımlı potasyum kanallarını açarak gösterir.⁷

Son yıllarda perioperatif dönemde anestezi ajan uygulamalarına, sedatif ve analjezik etkisinden yararlanmak amacıyla, deksmedetomidin infüzyonu eklenmektedir.⁸ İzofluran anestezisi altında deksmedetomidin infüzyonu sonucu ortaya çıkabilecek hemodinamik değişiklikler üzerine levosimendan uygulamasının, miyokardiyal kontraksiyonu ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunu artırmak suretiyle, olumlu etkileri söz konusu olabilir.⁶

Buna karşın, izofluran, deksmedetomidin ve levosimendan anahtar kelimeleri ile literatür tarandığında, ilgili bir kaynağa ve bu etkileşimi araştırılan bir yayına rastlanmamıştır. Bu deneysel çalışmada; levosimendanın, izofluran anestezisi altındaki sıçanlarda deksmedetomidin infüzyonuna hemodinamik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma; Dokuz Eylül Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alındıktan sonra, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda,

DEÜTF Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan ve ağırlıkları 250-300 g arasında değişen erişkin Wistar-Albino 18 adet dişi sıçan kullanılarak yapıldı. Deneysel hayvanları, araştırma başlayana kadar 3 gün süreyle 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak, ortama adaptasyonları sağlandı. Sıçanlar ışık ve ısı standartize edilmiş şartlarda bakıldı, standart gıda (pellet yemi) ile beslendi ve sıvı kısıtlaması uygulanmadı. Deneysinden 12 saat önce sıçanlar aç bırakıldı, sadece su içmelerine izin verildi.

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 (0,7 x 19 mm, 1,9 cm, Braun, Melsungen, Almanya) ile kanüle edilerek İV yol sağlandı. Kuyruk arteri 24 G branül (0,7 x 19 mm, 1,9 cm, Braun, Melsungen, Almanya) ile kanüle edildi ve heparinize serum fizyolojik (100 Ü/mL) ile yıkandı.

Kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonu takibi amacıyla *pulse* oksimetre probu sağ alt ekstremiteye ve vücut ısısı takibi amacıyla ısı probu rektuma yerleştirildi (Vet/Ox 4404 *Pulse Oximeter*, HESKA Corp., Colorado, ABD). Sistemik arter basıncı, bir basınç transdüseri (Pressure Monitoring Set, Bıçakçılar 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.

Spontan solunumları korunan sıçanlara, daha sonra cerrahi trakeostomi açıldı ve trakea içine 16 G kanül (1,7 x 50 mm, 5,08 cm, Braun, Melsungen, Almanya) yerleştirildi, İV 1 mg/kg rokuronyum (Esmeron, Organon, Oss, Hollanda) uygulamasının ardından denekler pik basıncı: 10 ± 2 cm H₂O, solunum frekansı: 60/dk, FiO₂: 1.0 olacak şekilde yapay olarak solutulmaya başlandı (Basınç kontrollü Rodent Ventilator, Litchfield, ABD). Trakeostomi ve vasküler kanülasyonlar sırasında oluşan

kan kaybı nedeniyle sıçanlara, 0,5 mL %0,9'luk sodyum klorür (NaCl) solüsyonu İV bolus şeklinde uygulandı ve ardından 2 mL/sa infüzyonuna (Braun, Perfusor Compact S, Germany) başlandı. Yapay olarak solutulmaya başlanan sıçanlara 1 MAK'a eşdeğer izofluran (%1,4, inspirasyon konsantrasyonu), (Anesthetic Gas Monitor, Type 1304, Bruel&Kjaer, Danimarka) uygulanmaya başlandı ve bu uygulama çalışma boyunca devam ettirildi.

Hemodinamik parametrelerin stabil duruma gelmesi ve uygulanan inhalasyon ajanının alveoler gaz, arteriyel kan ve beyin arasında dengeye ulaşabilmesi amacıyla 15 dakikalık bir stabilizasyon dönemi oluşturuldu. 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, izofluran grubu (İ Gr., n: 6), izofluran + deksmedetomidin grubu (İD Gr., n: 6), izofluran + deksmedetomidin+levosimendan grubu (İDL Gr., n: 6) olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve invaziv girişimlerden sonra başlanan %0,9 NaCl solüsyonunun infüzyonu sonlandırıldı. İzofluran grubuna izofluran (Forane Likid, Abbott, Kavacık, İstanbul, Türkiye) (%1,4, inspirasyon konsantrasyonu) anestezisi ve 60 dk boyunca %0,9 NaCl İV infüzyonu (total 2 mL) uygulandı. İzofluran + deksmedetomidin grubuna izofluran (%1,4, inspirasyon konsantrasyonu) anestezisi ve 60 dk boyunca 1 µg/kg/dk deksmedetomidin (Precedex, Abbott, Beykoz, İstanbul, Türkiye) İV infüzyonu (toplam 2 mL) uygulandı. İzofluran+deksmedetomidin + levosimendan grubuna izofluran (%1,4, inspirasyon konsantrasyonu) anestezisi, 60 dk boyunca 1 µg/kg/dk deksmedetomidin İV infüzyonu (toplam 1 mL) ve 0,3 µg/kg/dk levosimendan (Sindax, Abbott, Beykoz, İstanbul, Türkiye) İV infüzyonu (toplam 1 mL) uygulandı.

Çalışma dönemi boyunca, hemodinamik değerler 5 dk aralarla kaydedildi. Hemodinamik değerler, rakamsal ve/veya başlangıç değerine (%100)

göre yüzde olarak ifade edildi. Çalışma sonunda anestezisi altındaki sıçanların yaşamları eksanguinasyon yöntemi ile sonlandırıldı. Ortaya çıkan atıklar bu birimin kurallarına göre yok edildi.

İstatistiksel analiz, "GraphPad Prism Version 5.04, GraphPad Software, Inc.®" programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında ağırlık, arteriyel kan gazlarına ilişkin veriler ve rakamsal olarak ifade edilen hemodinamik veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlılık varlığında Tukey-Kramer testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplarda hemodinamik değerlerin dağılımının belirlenmesinde Kolmogorov-Smirnov normalite testi kullanıldı, standard Gaussian dağılımı saptanmadığında Kruskal Wallis testi uygulandı. Grup içi, iki farklı zaman arasında rakamsal ve yüzde hemodinamik değerlerin kıyaslamasında, eşleştirilmiş t testi 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; İ grubunda 265,3 ± 6,1 g, İD grubunda 255,8 ± 2,9 g, İDL grubunda ise 270,7 ± 3,1 g olarak saptandı. Gruplar arasında bu yönden anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0,05).

Grupların başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki ortalama KAH ve sistemik arter basınçlarına ait değerleri Tablo 1'de sunuldu. Gruplar arasında başlangıç KAH, SAB, DAB ve OAB değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05). İnfüzyon dönemi sonunda ise; KAH (p= 0,03) ve DAB (p= 0,03) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar saptandı. Ortaya çıkan anlamlı farkların, İ grubuna kıyasla, İD grubunda KAH'ın düşük (p< 0,05), İDL grubunda ise DAB'ın yüksek (p< 0,05) olmasından kaynaklandığı belirlendi. İnfüzyon dönemi sonunda, diğer iki gruba kıyasla İDL grubunda daha yüksek SAB ve OAB değerleri elde edilmesine karşın, gruplar arasında bu değerler yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p= 0,18, p= 0,054, sırasıyla).

Ayrıca gruplarda, KAH, SAB, DAB ve OAB'ye ait başlangıç ve infüzyon dönemi sonundaki de-

TABLO 1: Grupların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB)'na ait başlangıç ve infüzyon (inf.) sonu değerleri

	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 ± 12,2 ^{a,*}	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 ± 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 ± 4,5 [†]	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 ± 4,4 [‡]	64,8 ± 2,9	75,1 ± 5,9	0,054

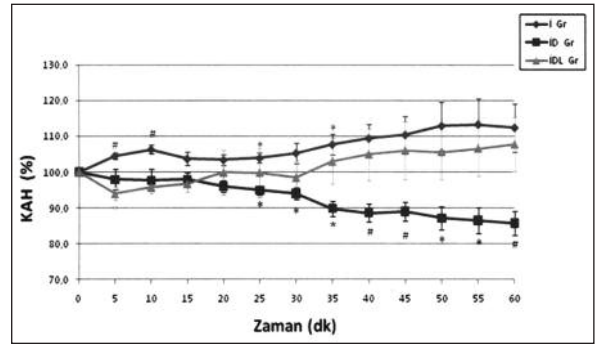
İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: grubu. ort.±SH,

Gruplar arası: ^ap< 0,05 İ grubuna kıyasla, [#]p< 0,05 İ grubuna kıyasla

Grup içi: ^{*}p= 0,008, [#]p= 0,03, [†]p= 0,049, [‡]p= 0,03.

ğerleri, grup içinde kıyaslandı. Kalp atım hızı, İD grubunda, başlangıca kıyasla infüzyon dönemi sonunda anlamlı düzeyde azaldı (p= 0,008). Sistolik arter basıncı (p= 0,03), DAB (p= 0,049) ve OAB (p= 0,03) değerleri, İ grubunda başlangıca kıyasla infüzyon dönemi sonunda anlamlı düzeyde düştü (Tablo 1).

Gruplarda, infüzyon dönemi boyunca 5 dk aralarla, başlangıca (%100) göre saptanan KAH yüzde değerleri Şekil 1'de verildi. Grup içi KAH yüzde değerleri başlangıca göre kıyaslandığında, İ grubunda, 5., 10., 25. ve 35. dakikalarda istatistiksel anlamlı artma saptandı (sırasıyla p= 0,005, p= 0,003, p= 0,03, p= 0,04). Bu grupta KAH yüzde değeri 60. dakikada %112 olarak belirlendi. İzofluran + deksmedetomidin grubunda, başlangıca kıyasla 25., 30., 35., 40., 45., 50., 55. ve 60. dk'larda KAH yüzde değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı (sırasıyla p= 0,011, p= 0,013, p= 0,049, p= 0,007, p= 0,008, p= 0,011, p= 0,012, p= 0,009). Bu grupta KAH yüzde değerinde 5. dakikadan itibaren düşme gözlemlendi ve 60. dakikada KAH yüzde değeri %85 olarak belirlendi. İzofluran + deksmedetomidin+levosimendan grubunda, başlangıca kıyasla 5. dakika (p= 0,02) dışında diğer zamanlarda KAH yüzde değerinde istatistiksel

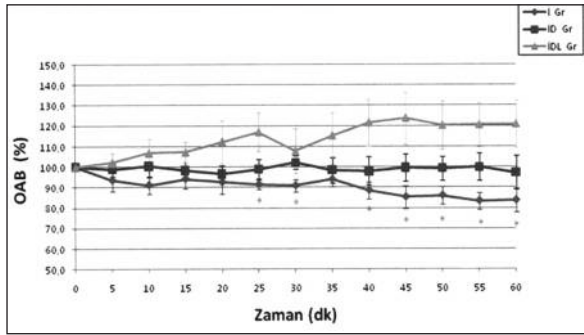


ŞEKİL 1: Gruplarda, infüzyon dönemi boyunca saptanan kalp atım hızı (KAH) yüzde değerleri.

Grup içi: ^{*}p< 0,05, [#]: p< 0,01 (İ: izofluran; İD: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

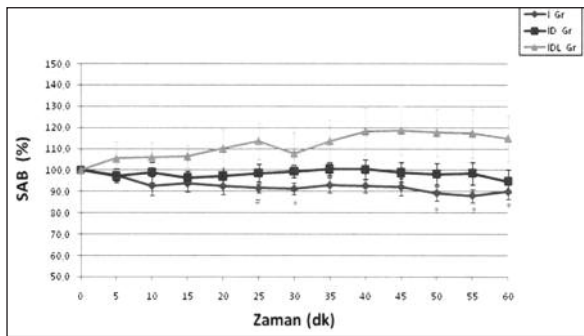
anlamlı farklılık saptanmadı ve 60. dakikada KAH yüzde değeri %107 olarak belirlendi (Şekil 1).

Gruplarda, infüzyon dönemi boyunca 5 dakika aralarla, başlangıca (%100) göre saptanan OAB yüzde değerleri Şekil 2'de, SAB yüzde değerleri Şekil 3'te ve DAB yüzde değerleri ise Şekil 4'te verildi. Grup içi OAB yüzde değerleri başlangıca göre kıyaslandığında, İ grubunda, 25., 30., 40., 45., 50., 55. ve 60. dakikalarda istatistiksel anlamlı azalma saptandı (sırasıyla p= 0,01, p= 0,028, p= 0,036, p= 0,043, p= 0,022, p= 0,01, p= 0,035). İzofluran +



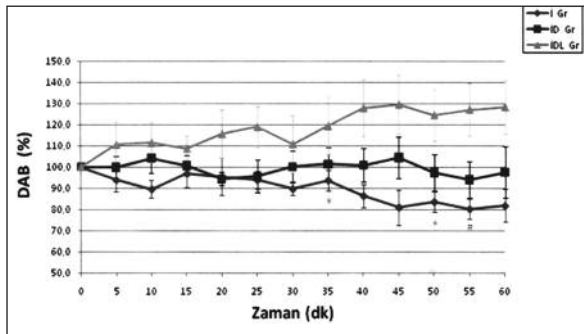
ŞEKİL 2: Gruplarda, infüzyon dönemi boyunca saptanan ortalama arter basıncı (OAB) yüzde değerleri.

Grup içi; *: $p < 0,05$ (İ: izofluran; ID: izofluran+deksmedetomidin; İDL: izofluran+deksmedetomidin+levosimendan, Gr: Grubu).



ŞEKİL 3: Gruplarda, infüzyon dönemi boyunca saptanan sistolik arter basıncı (SAB) yüzde değerleri.

Grup içi; *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ (İ: izofluran; ID: izofluran+deksmedetomidin; İDL: izofluran+deksmedetomidin+levosimendan, Gr: Grubu).



ŞEKİL 4: Gruplarda, infüzyon dönemi boyunca saptanan diyastolik arter basıncı (DAB) yüzde değerleri.

Grup içi; *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ (İ: izofluran; ID: izofluran + deksmedetomidin; İDL: izofluran + deksmedetomidin + levosimendan, Gr: Grubu).

deksmedetomidin ve İDL gruplarında, başlangıca kıyasla infüzyon dönemi boyunca istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p > 0,05$, $p >$

0,05). Ortalama arter basıncı yüzde değerleri 60. dakikada, İ grubunda %83, ID grubunda %97, İDL grubunda %120 olarak belirlendi (Şekil 2).

Grup içi SAB yüzde değerleri başlangıca göre kıyaslandığında, İ grubunda, 25., 30., 50., 55. ve 60. dakikalarda istatistiksel anlamlı düşme saptandı (sırasıyla $p = 0,008$, $p = 0,022$, $p = 0,02$, $p = 0,012$, $p = 0,033$). İzofluran + deksmedetomidin ve İDL gruplarında, başlangıca kıyasla infüzyon dönemi boyunca anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p > 0,05$, $p > 0,05$). Sistolik arter basıncı yüzde değerleri 60. dakikada İ grubunda %90, ID grubunda %94 ve İDL grubunda ise %114 olarak belirlendi (Şekil 3).

Grup içi DAB yüzde değerleri başlangıca göre kıyaslandığında, İ grubunda, 35., 50., 55. dakikalarda anlamlı düşme saptandı (sırasıyla $p = 0,014$, $p = 0,019$, $p = 0,009$). İzofluran + deksmedetomidin ve İDL gruplarında, başlangıca kıyasla infüzyon dönemi boyunca istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p > 0,05$, $p > 0,05$). Diyastolik arter basıncı yüzde değerleri 60. dakikada İ grubunda %81, ID grubunda %97 ve İDL grubunda %128 olarak belirlendi (Şekil 4).

Her üç gruba ait sıçanlardan stabilizasyon dönemi sonunda, çalışma ilaçlarının infüzyonuna başlanmadan önce arteriyel kan örneği alındı. İzofluran, ID ve İDL gruplarında pH sırasıyla; $7,32 \pm 0,01$, $7,34 \pm 0,03$ ve $7,32 \pm 0,02$, PaO_2 (mm Hg) sırasıyla; 195 ± 31 , 211 ± 58 ve 233 ± 20 , PaCO_2 (mm Hg) sırasıyla; 42 ± 2 , 41 ± 2 , 41 ± 2 olarak saptandı. Gruplar arasında arteriyel pH ($p > 0,05$), PaO_2 ($p > 0,05$) ve PaCO_2 ($p > 0,05$) yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada, izofluran anestezisi altındaki sıçanlarda levosimendanın, deksmedetomidin infüzyonuna hemodinamik etkileri araştırıldı. İzofluran anestezisi, sistemik arter basıncında anlamlı düşmeye; izofluran varlığında deksmedetomidin infüzyonu ise, sistemik arter basıncında anlamlı düşmeye neden olmadan KAH'da anlamlı azalmaya yol açtı. İzofluran ile sistemik arter basıncında gözlenen düşme, hem deksmedetomidin hem de deksmedetomidin ve levosimendan kombinasyonunu

ile önlendi. Buna karşın, izoflurana deksmedetomidin eklenmesi sonucu KAH'da gözlenen azalma, levosimendan infüzyonu ile ortadan kalktı.

Anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılan izofluran, vasküler direnci etkileyerek sistemik arter basıncında doza bağımlı azalmaya neden olur.⁹ Szczeny ve ark. 2004 yılında farklı türde farelerde izofluran anestezisi sırasında gözlenen hemodinamik değişiklikleri araştırmışlardır.¹⁰ Dört saat süreyle %1,0-1,3 izofluran uygulaması sonrasında konsantrasyonu %2'nin üzerine çıkardıklarında, KAH'da anlamlı değişiklik olmadığını, ancak başlangıçta 80 mm Hg olan OAB'nin % 50 düzeyinde düştüğünü ifade etmişlerdir. Siller-Matuala ve Jilma, farklı sıçan türlerinde 5 saat süreyle uygulanan izofluran (%1,5) anestezisinin etkilerini araştırmışlar, 1. saatin sonunda OAB'nin, Wistar türü sıçanlarda yüzde 18 düzeyinde, Sprague-Dawley türü sıçanlarda ise yüzde 28 düzeyinde düştüğünü saptamışlardır.¹¹ Sadece izofluran uyguladığımız grupta, KAH yüzde değeri başlangıca kıyasla, çalışma dönemi boyunca %100'ün üzerinde seyretmiş ve 60. dakikada %112 düzeyinde saptanmıştır, Szczeny ve ark.nın çalışmalarındaki benzer şekilde, izofluran grubumuzda KAH yüzde değerinde gözlenen artış anlamlı farka neden olmamıştır. Buna karşın, izofluran, OAB yüzde değerinde 25. dakikadan başlamak üzere anlamlı düşmeye neden olmuş, 60. dakikada %16 düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Kardiyak hastalarda α_2 adrenoseptör agonistlerinin perioperatif kullanımı konusunda hazırlanan bir derlemede, Aantaa ve Jalonen deksmedetomidinin, cerrahi girişim uygulanan hastalarda hemodinamik stabilitenin sağlanmasında önemli rolü olduğunu ve intraoperatif dönemde kullanıldığında anestezi gereksinimi azalttığını ifade etmişlerdir.¹² Ickeringill ve ark. toplam 50 hastayı içeren çalışmalarında, çalışmamızdaki metodolojiye benzer şekilde yükleme dozu uygulamadan, deksmedetomidin infüzyonunun etkilerini araştırmışlar, 0,2-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ dozlarında uygulanan deksmedetomidinin KAH'ı anlamlı olarak azalttığını ve SAB'ı ise anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir.¹³

Wistar türü sıçanların 2 gruba ayrıldığı ve deksmedetomidinin farmakodinamik ve farmakokinetiklerinin incelendiği bir çalışmada, birinci gruba 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda İV bolus tarzında (10 dk süre ile) deksmedetomidin uygulanmış, diğer gruba ise 0,1, 0,25, 0,5, 1,0 ve 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'lık artan dozlarda, her biri 10 dakika süre ile olmak üzere toplam 50 dakika boyunca deksmedetomidin infüzyonu yapılmıştır. Birinci grupta KAH %30 oranında azalmış, OAB %40 oranında artmış ve 2. grupta ise KAH %35 oranında azalmış, OAB %20 dolayında artmıştır.³ Sıçanlarda deksmedetomidinin anestezi profilinin araştırıldığı bir başka çalışmada, plazma konsantrasyonu 19 ng/mL'ye ulaşıncaya kadar hedef kontrollü deksmedetomidin infüzyonu 240 dakika süreyle uygulanmış, 2,5 ng/mL altındaki plazma konsantrasyonlarında deksmedetomidinin bradikardi ve hipertansiyona neden olduğu belirtilmiştir.¹⁴

Rioja ve ark., izofluran ile anestezi uygulanmış sıçanlarda deksmedetomidinin kardiyorespiratuar etkilerini araştırmışlar ve deksmedetomidin infüzyonu (0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) sırasında izofluranın 1 MAK'sinin %0,8 olduğunu saptamışlardır. Çalışmacılar bu kombinasyonu sıçanlara uyguladıklarında, belirgin bradikardi ve hipotansiyon gözlediklerini bildirmişlerdir.⁵

Pascoe ve ark, 6 köpeğe 15 gün arayla izofluran anestezisi altında 0,1, 0,5 ve 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ olmak üzere deksmedetomidinin üç farklı dozunu infüze etmişler, 0,5 ve 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ infüzyonlarının KAH'ı azalttığını, buna karşın SAB, DAB ve OAB'yi artırdığını bildirmişlerdir.¹⁵ Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada, izofluran anestezisi altında 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmedetomidin yükleme dozu sonrasında, 80 dakika süreyle grup 1'deki deneklere 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ hızında, grup 2'deki deneklere 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ hızında ve grup 3'teki deneklere 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$ hızında deksmedetomidin infüzyonu uygulanmış, KAH'da 3 dozda da anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmış, buna karşın kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.¹⁶

İzofluran ile deksmedetomidini birlikte uyguladığımız grubumuzda, KAH, tüm zaman dilimlerinde başlangıca kıyasla %100'ün altında seyretmiş ve 25. dakikadan itibaren anlamlı olarak azalmıştır.

Bununla birlikte, 1 saatlik deksmedetomidin infüzyonu süresince SAB, DAB ve OAB'de anlamlı olmayan değişiklikler gözlenmiş, 60. dakikadaki yüzde değerler, %90'nın altına düşmemiştir. Çalışmamız da dâhil olmak üzere, deksmedetomidinin hemodinamik etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmaların tümünde KAH, deksmedetomidin uygulaması sonucunda azalmıştır.^{3,14-16} Sistemik arter basıncında ise, Rioja ve ark.nın çalışmalarında azalma, Bol ve ark. ile Pascoe ve ark.nın çalışmalarında yükselme gözlenmiştir.^{3,5,14,15} Sistemik arter basıncına ait elde ettiğimiz veriler, Uilenreef ve ark.nın köpeklerde yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzerlik göstermiş, sistemik arter basıncına ilişkin değişikliklerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹⁶

Levosimendan, kardiyak troponin C'nin stabilizasyonu yolu ile kalsiyum sensitizasyonu yaparak ve ATP'ye bağımlı potasyum kanalları yolu ile vazodilatasyon oluşturarak, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu iyileştirir.¹⁷ Son yıllarda kalp yetmezliği saptanan hastaların sağaltımında, intraoperatif dönemde levosimendan kullanımını gittikçe artmaktadır.¹⁸

Sedasyon amacıyla yoğun bakım ünitelerinin kritik hastaları başta olmak üzere, deksmedetomidin uygulaması sırasında hastalarda gözlenebilecek hemodinamik depresyonun sağaltımında, deksmedetomidinin dozunun ayarlanması, sıvı uygulaması ve atropin gibi antikolinergik ilaçların enjeksiyonu primer olarak rol oynar.² Bu uygulamaların yetersiz kaldığı koşullarda veya alternatif olarak, levosimendan, sağaltımda yer alabilecek bir ajan olabilir.

Çalışmamızda, kullandığımız levosimendan dozunu, Huang ve ark. kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası sıçanlara uygulamışlar, levosimendan infüzyonunun, kardiyak debi ve sol ventrikül basınç artışında, dobutamine benzer şekilde yükselme oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, levosimendanın sıçanların post-resüsitatif yaşam süresini uzattığını rapor etmişlerdir.¹⁹

İzofluran anestezisi altında bupivakain ile miyokardiyal depresyon oluşturulmuş domuzlarda, 0,7 µg/kg/dk dozunda infüze edilen levosimendanın kardiyak depresyonu hızlı bir şekilde ortadan kaldırdığı belirtilmiştir.²⁰ Çalışmacılar levosimen-

dan uygulanan grupta kardiyak debinin stabil kalmasında, KAH artışının önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Scheiermann ve ark. ise, sıçanlarda deneysel olarak oluşturdukları sepsis modelinde, 24 µg/kg levosimendanı İV olarak uyguladıkları grupta, çekal ligasyon grubuna kıyasla, KAH'da önemli bir değişiklik gözlemeden hipotansiyonun önlendiğini saptamışlardır.²¹

Çalışmamızda izofluran ve deksmedetomidin kombinasyonuna levosimendan eklenen 3. grubumuzda, KAH 35. dakikadan itibaren, SAB, DAB ve OAB değerleri ise infüzyon süresince %100'ün üzerinde belirlenmiştir. Levosimendan, deksmedetomidinden kaynaklanan bradikardiye önlemiş ve KAH'da anlamlı fark oluşturmayan artışa neden olmuştur. Erkek Sprague-Dawley sıçanlarda levosimendanın kardiyovasküler etkilerini araştıran Segreti ve ark. levosimendanın 0,1 µg/kg/dk dozlarından itibaren KAH'ı artırdığını, yüksek dozlarda ise OAB'yi düşürdüğünü bildirmişlerdir.²² Çalışmamıza benzer şekilde, Aittomaki ve ark., Scheirman ve ark. ile Segreti ve ark.nın çalışmalarında, levosimendan uygulaması sonucu KAH artışı saptanmıştır.²⁰⁻²² Kalp atım hızı artışında, Harkin ve ark. vazodilatasyon ile indüklenmiş baroreseptör refleks aktivasyonunun rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.²³ Saeki ve ark. ise bu refleks aktivasyonun inhalasyon anestezisi altında dahi etkin olabileceğini ifade etmişlerdir.²⁴ Levosimendan uygulaması sonrası Scheirman ve ark.nın çalışmalarında OAB belirgin olarak artmasına karşın, çalışmamızda başlangıca kıyasla gözlenen 12 mm Hg'lık artış istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır.²¹

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.^{3,14} Deksmetomidin uygulanan gruplarımızda ek sıvı uygulaması söz konusu olsaydı daha yüksek sistemik arter basıncı değerleri elde edebilirdik. Ancak, literatürde diüretik etkiyi kompanse etmek için ek sıvı uygulanmadan deksmedetomidinin hemodinamik etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.^{5,13} Çalışmamızın ikinci kısıtlaması ise hemodinamik et-

kilerin, kardiyak debi, sistemik vasküler direnç ve sol ventrikül diyastolik sonu basıncına 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 veya levosimendanın kardiyovasküler etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur.^{3,5,10,11,14-16,21}

Sonuç olarak, sıçanlarda izofluran sistemik arter basıncının düşmesine, izofluran varlığında deksmedetomidin ise KAH'ın azalmasına neden ol-

muştur. İzofluran ile sistemik arter basıncındaki düşüşte ve izofluran varlığında deksmedetomidin ile KAH'daki azalmada, levosimendanın kullanılmasının olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Ancak, insanlarda deksmedetomidin uygulaması sırasında levosimendanın etkisinin belirlenmesi için klinik araştırmalara gereksinim vardır.

Teşekkür

Bu deneysel çalışmada kullanılan deksmedetomidini temin eden Meditera İth. ve İhr. Ltd. Şti'ne teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- Boyer J. Treating agitation with dexmedetomidine in the ICU. *Dimens Crit Care Nurs* 2009;28(3):102-9.
- 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(4):568-74.
- 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(3):1051-8.
- Steffy EP. Inhalation anesthetics. In: Thurman JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds. *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia*. 3rd ed. Maryland: Lippincott Williams and Wilkins; 1996. p.297-320.
- Rioja E, Santos M, Martínez Taboada F, Ibanovichi JA, Tendillo FJ. Cardiorespiratory and minimum alveolar concentration sparing effects of a continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in halothane or isoflurane-anesthetized rats. *Lab Anim* 2006;40(1):9-15.
- Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundström K, Kalkinen N, et al. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modeling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem* 1994;269(46):28584-90.
- Louhelainen M, Vahtola E, Forsten H, Merasto S, Kytö V, Finckenberg P, et al. Oral levosimendan prevents postinfarct heart failure and cardiac remodeling in diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Hypertens* 2009;27(10):2094-107.
- Şitilci AT, Özyuvacı E, Alkan Z, Demirgan S, Yiğit Ö. [The effect of perioperative infused dexmedetomidine on postoperative analgesic consumption in mastoidectomy operations]. *Journal of Turkish Society of Algology* 2010;22(3):109-16.
- Park KW, Haering JM, Reiz S, Lowenstein E. Effects of inhalation anesthetics on systemic hemodynamics and the coronary circulation. In: Kaplan JA, ed. *Cardiac Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p.537-72.
- Szczesny G, Veihelmann 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(1):64-9.
- Siller-Matula 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(11):3550-2.
- Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(5):361-72.
- Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32(6):741-5.
- Bol CJ, Vogelaar JP, Mandema JW. Anesthetic profile of dexmedetomidine identified by stimulus-response and continuous measurements in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291(1):153-60.
- 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(2):97-103.
- 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):1-12.
- Papp Z, Csapó K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23(1):71-98.
- Durak P, Yağar S, Uzuner A. [Levosimendan treatment during orthotopic heart transplantation: case Report]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(2):779-83.
- Huang L, Weil MH, Sun S, Cammarata G, Cao L, Tang W. Levosimendan improves postresuscitation outcomes in a rat model of CPR. *J Lab Clin Med* 2005;146(5):256-61.
- Aittomäki J, Liuhanen S, Sallisalimi 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(1):34-40.
- Scheiermann P, Ahluwalia D, Hoegl S, Dolfen A, Revermann M, Zwissler B, et al. Effects of intravenous and inhaled levosimendan in severe rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2009;35(8):1412-9.
- 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(1):331-40.
- Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Wartier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(2):179-88.
- Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, Yamaguchi Y, Hayashi T, Tanaka S, et al. The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg* 1996;82(2):342-8.