

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

STREPTOZOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA ALT EKSTREMİTE İSKEMİ/REPERFÜZYON
HASARINDA SEVOFLURAN VE DESFLURANIN BÖBREK
ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMED ENES AYDIN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUSTAFA ARSLAN

ANKARA
AĞUSTOS-2016

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Muhammed Enes Aydın
Baba Adı	Mehmet Gürbüz
Doğum Yeri/Tarihi	Erzurum / 05.02.1989
Diploma Tarihi/Diploma No	08.08.2011 / 157471
Mezun Olduğu Fakülte	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 2
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Streptozosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *alt ekstremite iskemi/reperfüzyon* hasarında *sevofluran ve desfluranın* böbrek üzerine etkileri"

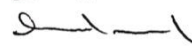
JÜRİ KARARI:

08.08.2016 tarihinde saat 10⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış olduğu "Streptozosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda *alt ekstremite iskemi/reperfüzyon* hasarında *sevofluran ve desfluranın* böbrek üzerine etkileri" isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul etmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

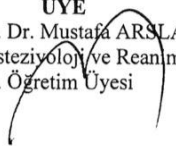
BAŞKAN

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı



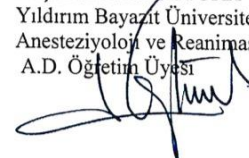
ÜYE

Doç. Dr. Mustafa ARSLAN,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi



ÜYE

Doç.Dr. Levent ÖZTÜRK
Yıldırım Bayazıt Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi



KISALTMALAR

DM	:	Diabetes mellitus
İ/R	:	İskemi reperfüzyon
İ.V	:	İntravenöz
İ.M	:	İntramüsküler
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
SSS	:	Santral sinir sistemi
FDA	:	Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	:	Gamma aminobutirik asit
CO₂	:	Karbon dioksit
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
TEKHARF	:	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TURDEP	:	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
UDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
APG	:	Açlık plazma glukozu
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi

HbA₁C	:	Glikozile hemoglobin
TEMD	:	Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği
BAG	:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği
EASD	:	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
HPLC	:	Yüksek performanslı likit kromatografi
HLA	:	Lökosit antijen kompleksi
LADA	:	Latent otoimmün diyabet
GDM	:	Gestasyonel diyabetes mellitus
DKA	:	Diyabetik ketoasidoz
HHH	:	Hiperosmolar hiperglisemik koma
LA	:	Laktik asidoz
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
ABH	:	Akut böbrek hasarı
PKC	:	Protein kinaz C
MAP Kinaz	:	Mitojen aktif protein kinaz
NF-Kappa B	:	Nükleer Faktör kappa B

A II	:	Anjiyotensin 2
AGE	:	İleri glikozilasyon ürünleri
ACE I	:	Anjiyotensin converting enzim 1
TGF-β	:	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
ATP	:	Adenozin trifosfat
ROS	:	Reaktif oksijen türevleri
eNOS	:	Endotelyal nitrik oksit sentaz
Na⁺	:	Sodyum
K⁺	:	Potasyum
Ca⁺²	:	Kalsiyum
AMP	:	Adenozin monofosfat
ADP	:	Adenozin difosfat
GER	:	Granüllü endoplazmik retikulum
O₂	:	Oksijen
ÇOYS	:	Çoklu organ yetmezliği sendromu
TNF-α	:	Tümör nekroz faktör alfa
ABY	:	Akut böbrek yetmezliği
SOR	:	Serbest oksijen radikalleri

SOD	:	Süperoksit dismutaz
H₂O₂	:	Hidrojen peroksit
O²⁻	:	Süperoksit radikali
OH⁻	:	Hidroksil radikali
CAT	:	Katalaz
GSH-Px	:	Glutasyon peroksidaz
NOS	:	Nitrik oksit sentaz
NAD	:	Okside Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	:	Redükte Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
PUFA	:	Doymamış yağ asidi
LOO⁻	:	Lipit peroksil radikali
LOOH	:	Lipit hidroperoksit
TBARS	:	Tiyobarbitürik asit reaktif substans
MDA	:	Malondialdehit
RNA	:	Ribonükleik asit
GST	:	Glutasyon-S transferaz

STZ	:	Streptozosin
cAMP	:	Siklik adenoazin monofosfat
GV	:	Glomerüler vakuolizasyon
TD	:	Tübüler dilatasyon
VVH	:	Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi
THDN	:	Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz
BSD	:	Bowman <i>space</i> dilatasyon
THS	:	Tübüler hiyalin silindirler
Lİ	:	Lenfosit infiltrasyonu
THD	:	Tübüler hücre dökülmesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ratların fizyolojik özellikleri	8
Tablo 2. DM' nin semptomları	11
Tablo 3. DM' nin tanı kriterleri	12
Tablo 4. DM' nin etiyolojik sınıflaması	14
Tablo 5. DM' nin komplikasyonları	17
Tablo 6. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları	43
Tablo 7. Organizmada bulunan endojen antioksidan savunma sistemleri.....	51
Tablo 8. Böbrek dokusu histopatolojik bulgular	97
Tablo 9. Oksidan durum parametre	100

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kontrol grubu böbrek dokusu	89
Resim 2. Diyabet kontrol grubu böbrek dokusu	90
Resim 3. Diyabet iskemi reperfüzyon grubu böbrek dokusu.....	91
Resim 4. Diyabet iskemi reperfüzyon grubu böbrek dokusu.....	92
Resim 5. Diyabet iskemi reperfüzyon sevofluran grubu böbrek dokusu.....	93
Resim 6. Diyabet iskemi reperfüzyon sevofluran grubu böbrek dokusu.....	94
Resim 7. Diyabet iskemi reperfüzyon desfluran grubu böbrek dokusu.....	95
Resim 8. Diyabet iskemi reperfüzyon desfluran grubu böbrek dokusu.....	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetik nefropati patogenezi	22
Şekil 2. Ksantin-hipoksantin metabolizması ve SOR oluşum şeması.....	30
Şekil 3. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik Ca^{+2} artışının sebep ve sonuçları.....	33
Şekil 4. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu.....	45
Şekil 5. Diyabette artan glukoz ile oksidan stresin artışı	57
Şekil 6. Böbreğin genel görünümü.....	71
Şekil 7. Böbreğin damarları ve kanlanması	73
Şekil 8. TBA-MDA kompleksi oluşumu	82
Şekil 9. Nitrik oksit' in NEDA ve SA ile kompleks oluşturması reaksiyonu	85

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. MDA standart grafiği	83
Grafik 2. NO standart grafiği	86

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Hayvan Deneylerinde Ratların Kullanımı	8
2.2. Diyabetes Mellitus	9
2.2.1. Tanım	9
2.2.2. Epidemiyoloji ve prevalans	9
2.2.3. Semptomlar	11
2.2.4. Tanı	11
2.2.5. Sınıflama	13
2.2.6. Diyabetes Mellitus' un komplikasyonları	17
2.3. İskemi ve Reperfüzyon	26
2.3.1 İskemi	26
2.3.2. Reperfüzyon	34
2.3.3. İskemi reperfüzyon hasarı mekanizmaları	36
2.3.4. Ekstremitte iskemi reperfüzyon fizyopatolojisi ve uzak organ hasarı	37

2.4. Serbest Radikaller	42
2.4.1. Reaktif oksijen türleri.....	44
2.4.2. Reaktif nitrojen türleri.....	47
2.4.3. Serbest radikallerin biyolojik hedefleri	48
2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	51
2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	53
2.5.2. Katalaz (CAT).....	53
2.5.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	54
2.5.4. Glutasyon-S Transferaz (GST).....	54
2.5.5. Glutasyon Redüktaz.....	55
2.5.6. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz.....	55
2.5.7. Malondialdehit (MDA)	55
2.6. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres.....	56
2.7. Volatil Ajanlar ve Diyabetes Mellitus	58
2.7.1 Desfluran	59
2.7.2. Sevofluran	64
2.8. Böbrek.....	69
2.8.1. Anatomi ve histoloji.....	69
2.8.2. Fizyoloji	72
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	76
3.1. Denek Seçimi	76
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	76
3.2.1. Aortik oklüzyon ve iskemi reperfüzyon modeli.....	77
3.3. Deney Grupları.....	78

3.4. Histopatolojik İnceleme	80
3.5. Biyokimyasal İnceleme.....	81
3.5.1. TBARS analizi	81
3.5.2. Glutasyon S transferaz tayini.....	84
3.5.3. Nitrik Oksit Sentaz aktivitesi tayini	85
3.5.4. CAT aktivitesi ölçümü	87
3.5.5. Süperoksit Dismutaz	87
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	87
4. BULGULAR.....	88
5. TARTIŞMA.....	101
6. SONUÇ.....	115
7. KAYNAKLAR.....	117
8. ÖZET	148
9. SUMMARY.....	151
10. EKLER	154
11. ÖZGEÇMİŞ.....	156

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada streptozosin ile diyabet oluşturulan ratlarda infrarenal abdominal aortaya klemp konulması ile meydana gelen iskemiye, sonrasında klemplerin açılmasıyla oluşan reperfüzyona ve bu reperfüzyona bağlı oluşacak iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarına sevofluran ve desfluran anestezisinin böbrek üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Geçtiğimiz 20-30 yılda dünyada Diyabetes Mellitus (DM) prevalansı hızla yükselmiştir ve önümüzdeki birkaç dekatta %200 artış göstereceği öngörülmektedir[1-4]. Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, nefropati ve otonomik nöropati gibi ciddi komplikasyonların gözlenebileceği bu artış gösteren diyabetik popülasyonla anestezi ve cerrahi karşı karşıya geleceklerdir. Diyabetli hastalar, erken mortalite açısından önemli ölçüde risk taşırlar ve mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyon riskleri artmıştır. Bu hastaların çoğu diyabetik olmayanlara göre genellikle daha düşkündür. Bu nedenle diyabetik hastalarda anestezi hizmetleri oransal olarak daha büyük yük taşır[2, 5, 6]. Böylece bu hastalar için daha dikkatli perioperatif bakım gerekmektedir[1, 7].

Abdominal aort anevrizma cerrahisi gibi infrarenal abdominal aortanın klemplenmesiyle kan akımının geçici olarak kesintiye uğratılması sık uygulanan bir cerrahi prosedürdür. Kesintinin sonlandırılması ile kan akımının ve oksijenin tekrar temin edilmesini tanımlayan reperfüzyon dönemi, iskemik periyotta meydana gelen hücresel düzeydeki hasarı kötüleştirmektedir. Bu fenomen “*iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı*” olarak bilinmektedir[8, 9].

İnfrarenal abdominal aort cerrahisi sırasında cerrahi teknik olarak uygulanan kros klemp ve sonrasında klempin kaldırılmasının aortik İ/R hasarının gelişimi ile sonuçlandığı bilinmektedir[10]. Aortik İ/R hasarı sonucu ortaya çıkan; serbest oksijen radikalleri (SOR)' nin oluşumu, sistemik vazokonstrüktif mediyatörler, nötrofil aktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt uzak organ hasarına neden olmaktadır[10, 11]. Bu nedenle aortik İ/R' nin indüklediği böbrek hasarı; aort cerrahisi sonrası yüksek mortalite ile seyreden akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişiminde önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir[12].

Perioperatif akut böbrek hasarı (ABH), majör kardiyotorasik, vasküler ve transplant cerrahi komplikasyonu olarak böbrek fonksiyonlarının ani bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu durumda ABH, %60 gibi yüksek bir oranda uzun süreli yatış ve mortalite ile ilişkili olmakla beraber; kalp kapağı cerrahisi sonrası mortalite 25 kat artış göstermektedir. Ayrıca ABH olan ve tam iyileşmiş hastalar uzun dönem mortalite açısından yüksek risk taşımaktadır.

Yüksek oranda mortaliteye neden olan farklı etiyolojik faktörler arasında, İ/R hasarı perioperatif ABH' nin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. ABY ve eşlik eden diğer organ yetmezliklerinden kaynaklanan mortalite oranı %50-90 arasında değişir[13-15] ve ne yazık ki perioperatif gelişen ABY' nin mortalitesi son 50 yılda çok az değişmiştir[16]. Böbreğin total ya da lokal vasküler kaynağının geçici yoksunluğu sonrasında, kan akımının yeniden, sürekli ve şiddetli sağlanması,

histopatolojik olarak vasküler, tübüler ve inflamatuvar bozulmalarla karakterize post-iskemik renal parankim hasarına neden olur[17].

Günümüzde İ/R hasarını önlemeye ve azaltmaya yönelik pek çok tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Kardiyovasküler cerrahi teknik ve erken postoperatif dönem takip uygulamalarındaki gelişmelere rağmen aortik girişimler sonrasında gelişen İ/R hasarı, postoperatif morbidite ve mortaliteyi etkileyen ciddi bir problemdir. En uygun stratejinin ne olduğu halen tartışma konusudur.

Anestezide sevofluran, izofluran, desfluran, deksmedetomidin ve ketamin de dâhil olmak üzere çeşitli ilaçlar İ/R hasarını engellemek için kullanılmaktadır[18, 19].

Volatil ajanlar perioperatif medikasyonun önemli bir üyesidirler ve genel anestezi alan hastaların neredeyse tamamı volatil ajanlar ile karşılaşacaklardır. Önceki çalışmalarda volatil ajanların, inflamasyon ve nekrozu azaltarak, rat ve fareleri İ/R hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir[20, 21].

İskemi reperfüzyon hasarı tedavisi için birçok ilaç ve antioksidan maddeler denenmiş ve halen üzerinde çalışılmaktadır. Son yıllarda klinik çalışmalarda böbrek İ/R hasarını engellemeye yönelik birbirinden farklı yaklaşımlar denenmektedir.

Sonuç olarak DM günümüzde anestezi hekimlerinin sık karşılaştığı, ciddi komplikasyonlara neden olabilecek bir sistemik hastalıktır. Bu alışma ile diyabetik ratların infrarenal abdominal aorta klemplenmesi ile meydana gelen İ/R hasarında sevofluran ve desfluranın böbrek dokusundaki histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler üzerine koruyucu etkisinin araştırılması ile az sayıda olan literatür çalışmalarına katkı sağlamayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hayvan Deneylerinde Ratların Kullanımı

Wistar-Albino ratlar, albino ratlardan çok amaçlı ve medikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan rat türleridir[22-25]. Araştırmalarda kullanılan ilk rat soyu 1906’ da Philadelphia’ da Wistar Enstitüsü’ nde Wistar Albino rat adında geliştirilmiştir. Erişkin erkekler 400-520 gram (g), dişiler 250-300 g ağırlığındadırlar. Yaşam süreleri 2.5-3.5 yıldır.

Solunum sayısının yüksek oluşu, volatil ajanının alımını artırarak dozun kontrol edilebilirliğini zorlaştırır. Ratların fizyolojik özellikleri Tablo 1’ de görülmektedir.

Tablo 1. Ratların fizyolojik özellikleri[26]

Parametre	Değer
Yaşam süresi (yıl)	2.5-3.5
Rektal vücut ısısı (°C)	35.9-37.5
Vücut ağırlığı (g)	250-520
Kalp atım hızı (atım/dk)	250-450
Sistolik arter basıncı (mmHg)	88-184 (116)
Ortalama arter basıncı (mmHg)	78-171 (99)
Diyastolik arter basıncı (mmHg)	58-145 (90)

2.2. Diyabetes Mellitus

2.2.1. Tanım

Diyabetes mellitus; insülin salınımının ve/veya insülinin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır[27]. DM kronik ve progressif seyirli bir hastalık olup, tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut ve hayatı tehdit eden durumlara neden olabilirken, uzun dönemde de mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara neden olarak morbidite ve mortalite de artışa yol açar[28].

2.2.2. Epidemiyoloji ve prevalans

Diyabetes mellitus dünyada en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. DM' nin küresel sıklığı nüfusun hızla yaşlanması, şehirleşme ve yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olarak artmaktadır[29].

Diyabet için 2012 yılında 471 milyar dolar harcanmış olup, yarısı 60 yaş öncesi olmak üzere 4.8 milyon kişi diyabet ilişkili komplikasyonlardan dolayı ölmüştür[30]. 2015 yılında ölümler 5 milyona ulaşmakta, harcamalar ise 673 milyar doların üzerinde olup, 2040 yılında 1.452 milyar doların üzerinde olacağı

öngörülmektedir[31]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-DSÖ) ise diyabetin 2030 yılında yedinci önde gelen ölüm sebebi olacağını tahmin etmektedir[32].

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması 2009'a göre diyabetin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %81 oranında arttırdığı hesaplanmıştır[33].

Türkiye' de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT)'nın prevalansı % 6.7 olarak bildirilmiştir[34].

2010 yılında ise tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile diyabet prevelansı % 13.7 düzeyine ulaşmıştır[35].

Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF)' nun 2015' de yayımlanan 7. Diyabet Atlası' nın son güncellemesine göre 2015 yılında 415 milyon kişi DM tanısı almış iken bu sayının 2040 yılında 642 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir[31]. Diyabetli hastaların çoğunluğunu 40-59 yaş arasındaki insanlar oluşturur[36]. Bu 10 erişkinden biri diyabet olacaktır anlamına gelmektedir, yani her 10 saniyede bir yaklaşık 3 yeni vakaya ya da yılda hemen hemen 10 milyon vakaya eşittir. UDF Diyabet Atlasına göre ise 2015 itibarı ile Türkiye erişkin nüfusta (20-79 yaş) diyabet prevelansı %12.8' dir[31].

2.2.3. Semptomlar

Diyabetes mellitus genellikle Tablo 2’ de belirtilen semptomlarla belirgin hale gelir. Tanıda özellikle daha az görülen semptomların varlığı dikkate alınmalıdır[37].

Tablo 2. DM’ nin semptomları [37].

Klasik Semptomlar	Daha Az Görülen Semptomlar
Poliüri	Bulanık görme
Polidipsi	Açıklanamayan kilo kaybı
Polifaji ve iştahsızlık	İnatçı enfeksiyonlar
Halsizlik, çabuk yorulma	Tekrarlayan mantar enfeksiyonları
Ağız kuruluğu	Kaşıntı
Noktüri	

2.2.4. Tanı

Uzun yıllardır DM tanısı açlık plazma glukozu (APG) veya 2 saatlik 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konurdu. 2009 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), UDF ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) glikozile hemoglobin (HbA1c)’ in tanıda kullanılmasını önermişlerdir[38]. HbA1c $\geq$ %6.5,

DM tanısı için eşik değeri kabul edilmiştir[38-40]. Ülkemizde DM tanısında Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından önerilen yaklaşımda ise HbA1c standart yöntemlerle yapılan ve uluslararası kalite-kontrol kurumlarından düzenli olarak yeterlilik belgesi alan laboratuvarlarda ölçülmek koşulu ile kullanılabilir.[37]

Diabetes mellitus için öngörülen yeni tanı kriterleri Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. DM’ nin tanı kriterleri[37]

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• HbA1c $\geq$ %6.5 (48 mmol/mol) HPLC (yüksek performanslı likit kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şartı ileveya• APG $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) açlık için en az 8 saat kalori alımı olmamalıdır.veya• 75 g OGTT’ nin 2. saatinde plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya• Hipergliseminin klasik semptomları olan veya hiperglisemik krizde olan bir kişide rastgele plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) |
|--|

Yukarıdaki dört kriterden, herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Aşikâr hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır[38].

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arası (bozulmuş açlık glukozu-BAG) ve 2 saatlik 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası (bozulmuş glukoz toleransı-BGT) prediyabet olarak adlandırılır. HbA1c düzeyi %5.7-6.4 arasındaki değerler de prediyabet olarak kabul edilmiştir[38, 40]. BAG ve BGT kendi içinde özel durumlar olarak değil, daha ziyade kardiyovasküler hastalıklar yanı sıra diyabet için risk faktörleri olarak görülmelidir.

2.2.5. Sınıflama

Diyabetin etiyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. 2009 yılında ADA, IDF ve EASD temsilcilerinin de dâhil olduğu bir Uluslararası Uzman Komitesi, $\geq$ %6,5 eşik değeri ile diyabet tanısı için HbA1c testinin kullanılmasını tavsiye etmiş ve ADA 2010 yılında bu kriteri kabul etmiştir. Bunun yanı sıra diyabet tanısı için belirlenmiş glukoz kriterleri de (APG ve 2. saat plazma glukozu) geçerli kalmıştır[39].

Diyabetes mellitus için etiyolojik sınıflama Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4. DM' nin etiyolojik sınıflaması[38, 39]

I. Tip 1 DM (Mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre hasarı) A. Otoimmün B. İdiyopatik	
II. Tip 2 DM (İnsülin direncinin ön planda olduğu rölatif insülin eksikliği veya salınım defektinin ön planda olduğu insülin direnci)	
III. Diğer özel tipler	
A. B-hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar 1. Kromozom 12, HNF-1a (MODY3) 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) 3. Kromozom 20, HNF-4a (MODY1) 4. Kromozom 13, insülin promotör faktörü-1 (IPF-1; MODY4) 5. Kromozom 17, HNF-1b (MODY5) 6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6) 7. Mitokondriyal DNA 8. Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal yolla indüklenen 1. Vacor 2. Pentamidin 3. Nikotinik asit 4. Glukokortikoidler 5. Tiroid hormonu 6. Diazoksidin 7. Beta-adrenerjik agonistler 8. Tiyazidler 9. Dilantin 10. Gamma-interferon 11. Diğerleri
B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar 1. Tip A insülin direnci 2. Leprechaunizm 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğerleri	F. Enfeksiyonlar 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirüs 3. Diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları 1. Pankreatit 2. Travma/pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemokromatozis 6. Fibrocalculus pancreatopathy 7. Diğerleri	G. İmmün aracılı diyabetin nadir görülen formları 1. "Stiff-man" sendromu 2. Anti-insülin reseptör antikorları 3. Diğerleri
D. Endokrinopatiler 1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromasitoma 5. Hipertiroidizm 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma 8. Diğerleri	H. Diyabet ile ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar 1. Down sendromu 2. Klinefelter sendromu 3. Turner sendromu 4. Wolfram sendromu 5. Friedreich ataksi 6. Huntington koresi 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu 8. Miyotonik distrofi 9. Porfiri 10. Prader-Willi sendromu 11. Diğerleri
IV. Gestasyonel DM	
HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1 alfa, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4 alfa, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1 beta, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, Wolfram sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (DIDMOAD sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

2.2.5.1. Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90' ında otoimmün (Tip 1A), %10' unda non-otoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı vardır[41].

2.2.5.1.1. Tip 1A DM

Pankreas β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün hasarı sonucu gelişen ve daha önceleri insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu formu, diyabetik hastaların sadece %5-10' unu oluşturmaktadır[39].

Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, çoklu genetik yatkınlığın yanı sıra tam olarak açıklanmamış çevresel faktörler ile de ilgilidir. En olası çevresel adaylar viral enfeksiyonlardır. Tip 1 diyabetin bazı viral enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Tip 1-A diyabetli hastalarda ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir[36].

2.2.5.1.2. Tip 1B DM

Tip 1 diyabetlerin bazılarında bilinmeyen bir etiyoloji mevcuttur. Kalıcı insülinopeninin eşlik ettiği bu grup hastalarda ketoasidoza eğilim vardır, ancak otoimmünite söz konusu değildir. İdiyopatik diyabeti olan kişiler epizodik olarak ketoasidoza girerler ve epizotlar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği sergilerler[39, 42].

2.2.5.2. Tip 2 DM

Daha önce insüline bağımlı olmayan diyabet ya da yetişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu formu diyabetli hastaların yaklaşık %90-95' ini oluşturur ve insülin direnci ile genellikle rölatif insülin eksikliği olan bireyleri kapsar[39]. Esas bozukluk; insülin sekresyonunda veya etkinliğinde yetersizlik olmasıyla karakterizedir. Bu formun etiyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte β hücre yıkımı tip 2 diyabette olmamaktadır[39, 43]. Tip 2 DM sedanter yaşam ve obezite gibi çevresel faktörlerle genetik yatkınlık gibi faktörlerin bir araya gelmesi ile oluşur[44]. Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin yetmezliğinden ziyade göreceli olarak insülin fazlalığı ve insülin direnci mevcuttur. Tipik olarak tip 2 diyabetin erken evreleri insülin direnci ve aşırı postprandiyal hiperglisemiye neden olan azalmış insülin salgılanması ile karakterizedir. Bunu artmış kan glukoz konsantrasyonuna insülin yanıtının ilk

fazının giderek bozulması izler[45]. Diyabet teşhisi konduğunda ve sonrasında bu hastalarda glisemi kontrolü yapılması gerekse de hayatta kalmak için insülin tedavisine gereksinim duymayabilir[39, 42].

2.2.6. Diyabetes Mellitus' un komplikasyonları

Akut ve kronik olmak üzere DM' nin komplikasyonları Tablo 5' de gösterilmiştir[46]. Diyabet; araştırma gruplarında körlüğün en sık nedeni, son dönem böbrek yetersizliğinin en yaygın tek nedeni, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölümlerde 2-4 kat fazla risk sebebi ve nöropati sonucu non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının da en önemli nedenidir[36].

Tablo 5. DM' nin komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
• Diyabetik ketoasidoz (DKA) • Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) • Laktik asidoz (LA) • Hipoglisemi	• Mikrovasküler hastalık 1. Retinopati 2. Nefropati • Makrovasküler hastalık 1. Koroner arter hastalığı 2. Serebrovasküler hastalık 3. Periferik vasküler hastalık • Nöropatik hastalık 1. Periferik simetrik polinöropati 2. Otonomik nöropatiler 3. Mononöropatiler • Ayak ülserleri • Enfeksiyonlar

2.2.6.1 Akut komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan iki önemli metabolik bozukluktur. DKA' da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD' de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA' da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Buna karşın HHD' de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez[47]. DKA öncelikle tip 1 diyabeti olan bireylerde görülürken, non-ketotik hiperosmolar koma tip 2 diyabet olanlarda yaygındır[48].

Laktik asidoz, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve oral antidiyabetik) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar[47].

2.2.6.2. Kronik komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları pek çok organ sistemini etkiler ve morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur[48]. Kronik hiperglisemiyle karakterize DM' de klasik olarak makro ve mikrovasküler komplikasyonlar meydana gelmektedir. Hipergliseminin yetersiz regülasyonu sonucunda hücre içi glukoz artışı mitokondriyal serbest oksijen radikali (SOR) oluşumuna neden olmaktadır. Artmış SOR oksidatif strese, vasküler permeabilite artışına ve doku inflamasyonu sonucunda hücre ölümüne neden olmaktadır[49]. Non-vasküler komplikasyonlar gastroparezi, cinsel işlev bozukluğu ve cilt değişikliklerini içerir. Kronik komplikasyonların bir sonucu olarak diyabet yetişkin körlüğünün, düşünlüğe neden olan çeşitli nöropatilerin, kardiyak ve serebral hastalıkların en sık nedenidir. Diyabetin komplikasyonlarının tedavisi, hastalığın kontrolünden daha pahalıdır[48].

2.2.6.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetlilerde geri dönüşümsüz olarak proteinlerin glikozillenmesi biyokimyasal mekanizmalardan biridir. Artmış glukoz seviyesi sonucunda kırmızı kan hücreleri içindeki Hemoglobin-A glikozillenir. Ömürleri 120 gün olmasından dolayı HbA1c 2-3 aylık glisemik kontrolün göstergesidir. Başka bir mekanizma ise

hiperglisemi nedeniyle sorbitolün hücre içinde birikmesidir. Bu birikim endotel, sinir ve gözde gösterilmiştir[46, 49].

2.2.6.2.1.1. Retinopati

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gözlenen vasküler komplikasyondur. 20-74 yaş arası yetişkinlerde en sık gözlenen körlük nedenleri arasındadır[38, 47]. DSÖ' ye göre dünyadaki 37 milyon körlük vakasının %4.8' inden diyabetik retinopati sorumludur[50]. Glokom, katarakt ve gözün diğer hastalıkları da diyabetik hastalarda daha erken ve daha sık gözlenmektedir[38, 47].

2.2.6.2.1.2. Nefropati

Diyabet, KBY' nin en sık nedenidir. Diyaliz ünitelerinde tedavi gören hastaların %50' si diyabetlidir. Diyabetli hastaların %20-40' ında diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik nefropatili hastaların %10-20' si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilir[43].

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropatinin en önemli nedeni hipergliseminin neden olduğu hücresel hasardır. Özellikle mezengiyal hücreler hipergliseminin

toksik etkilerine karşı en duyarlı olanlardır[51]. National Diabetes Fact Sheet 2011 verilerine göre, ABD’ de 2008 yılındaki yeni böbrek yetmezliği olguların %44’ ünden sorumlu olan diyabet, en önemli KBY nedenlerinden biridir[52].

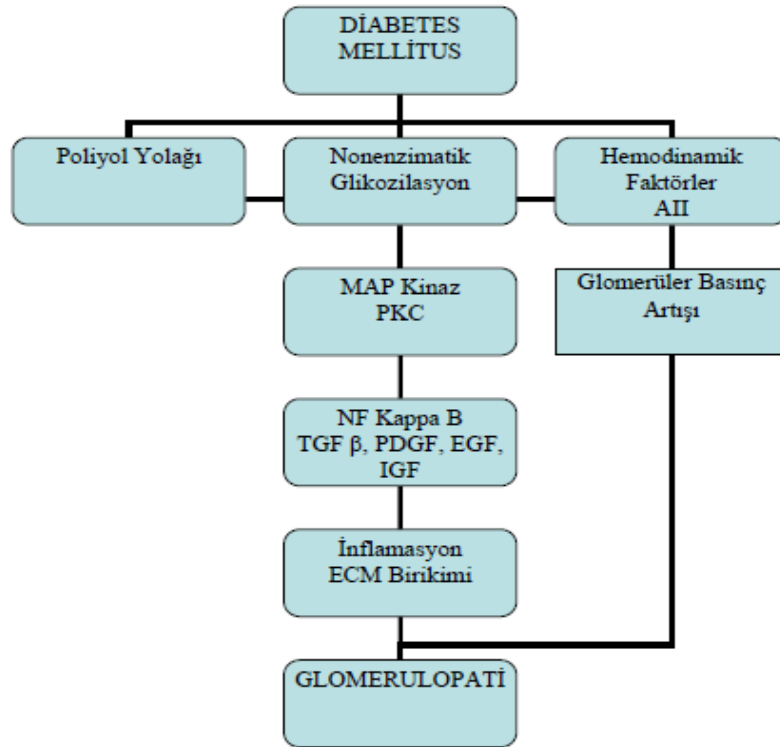
2.2.6.2.1.2.1 Diyabetik nefropati seyri

Tip 2 diyabetli hastaların tanısından kısa bir süre sonra daha yüksek bir oranında mikroalbüminüri ve aşikâr nefropati bulunur. Çünkü diyabet tanı konulmadan önce de yıllardır mevcuttur ve aynı zamanda biyopsi çalışmaları ile gösterildiği üzere albüminürinin varlığı diyabetik nefropati varlığı için daha az özgün olabilir. Tip 1 diyabetiklerde nefropati başlangıcı için tanıdan sonra belirli bir süre geçmesi gerekmektedir.

Tip 2 diyabette normoalbüminürik olanlarla kıyaslandığında mikroalbüminürik olanlarda kardiyovasküler riskin 2-3 kat arttığı ve proteinürik hastalarda bunun 10 kat olduğu bildirilmektedir. Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışmasında 1998 yılında normoalbüminürikler için kardiyovasküler risk % 0.7, mikroalbüminüri olanlarda % 2.0, proteinüriklerde % 3.5 ve artmış serum kreatinin olanlarda veya renal replasman tedavisi alanlarda %12.1 idi[53, 54].

2.2.6.2.1.2.2 Diyabetik nefropati patogenezi

Glukoza bağımlı yollar renal hasar oluşturmada kilit bir rol oynarlar. Bu, artmış glikozilasyon ya da PKC gibi hücre içi çeşitli ikincil habercilerin biyokimyasal yollarının aktivasyonunu içerir. Bu yollar daha sonra MAP kinazları, NF-kappa B veya renal hasarı indükleyen çeşitli sitokinleri aktive ederler. Burada özel önemi olan, hem metabolik hem hemodinamik faktörlerin Şekil-1’ de görüldüğü üzere diyabette renal hasarı oluşturmada benzer yolları etkilemesidir[55, 56].



Şekil 1. Diyabetik nefropati patogenezi

2.2.6.2.1.2.3 Diyabetik nefropatide tanı ve tarama

Nefropati taramasına tip 1 diyabetli hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında idrarda albümin atılımı ölçülerek başlanmalı ve daha sonra yılda bir kez mikroalbüminüri kontrolü yapılmalıdır. Spot idrarda albümin (mg)/kreatinin (g) oranı için kesim noktası <18 mg/g olmalıdır[57]. Bunun üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmektedir. Daha önceleri idrar albümin atılımının 30-299 mg/g bulunması ‘mikroalbüminüri’, >300 mg/g bulunması ise ‘makroalbüminüri’ olarak değerlendirilmekteydi.

Benzer şekilde 24 saatlik idrarda albümin atılımı <30 mg/g ise normal, 30-299 mg/g ise mikroalbüminüri, >300 mg/g ise makroalbüminüri olarak adlandırılmaktaydı. Bununla birlikte yakın zamanda ADA tarafından, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri tanımlamaları yerine idrarda albümin atılımının kullanılmasını önermiştir. Buna göre 24 saatlik idrarda <30 mg/gün olması normal albümin atılımı, daha yüksek değerlerin ise persistan albüminüri olarak adlandırılması tavsiye edilmektedir[58].

2.2.6.2.1.2.4 Diyabetik nefropati evreleri

Diyabetik nefropati evreleri řu şekilde özetlenebilir[59].

1.Hiperfiltrasyon evresi

- Glomerüller genişlemeye başlar
- GFR normalden %20-40 kadar fazladır
- Normoalbuminri bulunur

2. Mikroalbuminüri evresi

- Bazal membranlarda kalınlaşma ve mezengiyumda genişleme görülür
- GFR normaldir
- 30-300 mg/gün albuminüri bulunur
- Yeni ortaya çıkan hipertansiyon veya önceden olan hipertansiyonda kombinasyon tedavisi ihtiyaı gelişir

3.Makroalbuminri evresi

- Diffüz glomeruloskleroz görülür
- GFR 10 ml/yıl azalır
- 300 mg/günden fazla albuminüri görülür
- Kombinasyon tedavisi gerektiren hipertansiyon

4.Son dönem böbrek yetmezliği

- GFR 15 ml/d' nin altındadır, renal replasman tedavisi gerekir

2.2.6.2.1.3 Nöropati

Diyabetik nöropati uzun süreli diyabetin periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklardır. Tüm diyabetiklerin yaklaşık yarısında bir dereceye kadar polinöropati, mono-nöropati ve/veya otonom nöropati vardır[48, 52]. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duyuşal polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir[47].

2.2.6.2.1.3.1. Periferik polinöropati

Distal polinöropati en yaygın görülen, ilerleyici tablodur. El ve ayaklarda distalden proksimale eldiven-çorap tarzı tutulumu tipiktir. Fokal nöropati olarak 3. kraniyal sinir felci, radikülopati ve pleksopatiler gözlenebilir[7].

2.2.6.2.1.3.2. Otonom nöropati

Diyabetik otonomik nöropatinin belli başlı belirtileri; istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, bozulmuş nörovasküler fonksiyon ve otonomik hipoglisemik yetmezliğidir[7, 38].

2.2.6.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik hastalar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler patolojiler için artmış riske sahiptirler. Diyabetik hastaların %80 ölüm nedenleri kardiyovasküler patolojiler nedeniyledir[7]. Non-diyabetiklere göre diyabetik erkekler 4 kat, diyabetik kadınlar ise 5 kat fazla koroner kalp hastalığı riskine sahiptir. Bazı diyabetik hastalarda miyokardiyal iskemi ve semptom vermeyen miyokard iskemisi gözlenir. Bu sessiz iskeminin nedeni halen tartışmalıdır ancak otonomik nöropati sonucu gözlemlendiği düşünülmektedir[2]. Canto ve ark.[60]' yaptıkları bir çalışmada miyokard infarktüsü nedeniyle başvuran hastaların %33'ünde göğüs ağrısı olmadığını ve bu hastaların da %32'sinin diyabetik olduğunu saptamışlardır.

2.3. İskemi ve Reperfüzyon

2.3.1 İskemi

İskemi; bir dokunun arteriyel ya da venöz kan akımının pıhtı veya mekanik etken gibi herhangi bir nedenle azalmasına bağlı yetersiz perfüzyonu sonucu dokunun oksijenden yoksun kalması ve beslenmesinin bozulmasına denir. İskemi sonucunda dokunun oksijensiz kalmasıyla dokuda hipoksik hasar oluşur[61, 62]. İskemiyle beraber hücrede enerji düzeyi düşer, toksik metabolitler dokuda birikip,

hücre disfonksiyonu ve sonrasında hücre ölümüne kadar gidebilen biyokimyasal reaksiyonlar başlar.

İskemi esnasında O₂ yetersizliği ATP sentezinde azalmaya; bu da hücrede enerji açığına neden olur[63]. Hücrede enerji açığı, sodyum (Na⁺) pompasının çalışmamasına; potasyumun (K⁺) hücre dışında, Na⁺ ve suyun hücre içinde birikimine neden olur. Organellerde ve hücrenin tamamı su ile şişer. Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılarak protein sentezi durur[64].

Hücrelerdeki iyon pompalarının inhibe olmasıyla ve Na⁺-K⁺ değişim mekanizması bozulmasıyla hücre içi kalsiyum iyonu (Ca²⁺) miktarı artar[63]. Hücre içi Ca²⁺ artışı proteazlar, fosfolipazlar, endonükleazlar ve ATPazlar gibi çok sayıda enzimi aktif hale getirir. Proteazların aktivasyonu, hücre iskeletinin ve fosfolipazların aktivasyonu hücre zarının yapısının bozulmasına; endonükleazların aktivasyonu kromatin parçalanmasına, ATPazlar ATP tüketiminin hızlanmasına sebep olurlar[64]. Hücre iskeletinin bozulması ve böbrekte özellikle proksimal tübüllerdeki mikrovillusların kaybıyla devam eden süreç, tübüllerde yüzey alanının ve emilim etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır[65]. Tübüllerdeki bu fonksiyon bozukluğu, distal bölümlere ulaşan solüt miktarını artırır, bu da tübüloglomerüler feedback mekanizmasıyla böbrek medullasında kortekse göre az olan kan akımını vazokonstriksiyonla daha da azaltır. Hem hayvan hem de insan böbrek İ/R durumlarında reperfüzyondan sonra toplam böbrek kan akımındaki ve GFR miktarındaki düşmenin sebebinin bu glomerüler feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir[65, 66].

İskemiye bağlı hasarın şiddeti, hipoperfüzyonun süresi ve miktarı ile orantılı olup, hücrenin tipi, yaralanmaya karşı hassasiyeti, diferansiyasyonu, kan ihtiyacı ve metabolizmasına göre farklılık gösterir. İskemiye bazı dokular dirençli iken (kemik, deri), bazı dokular hassastır (iskelet kası, böbrek)[67].

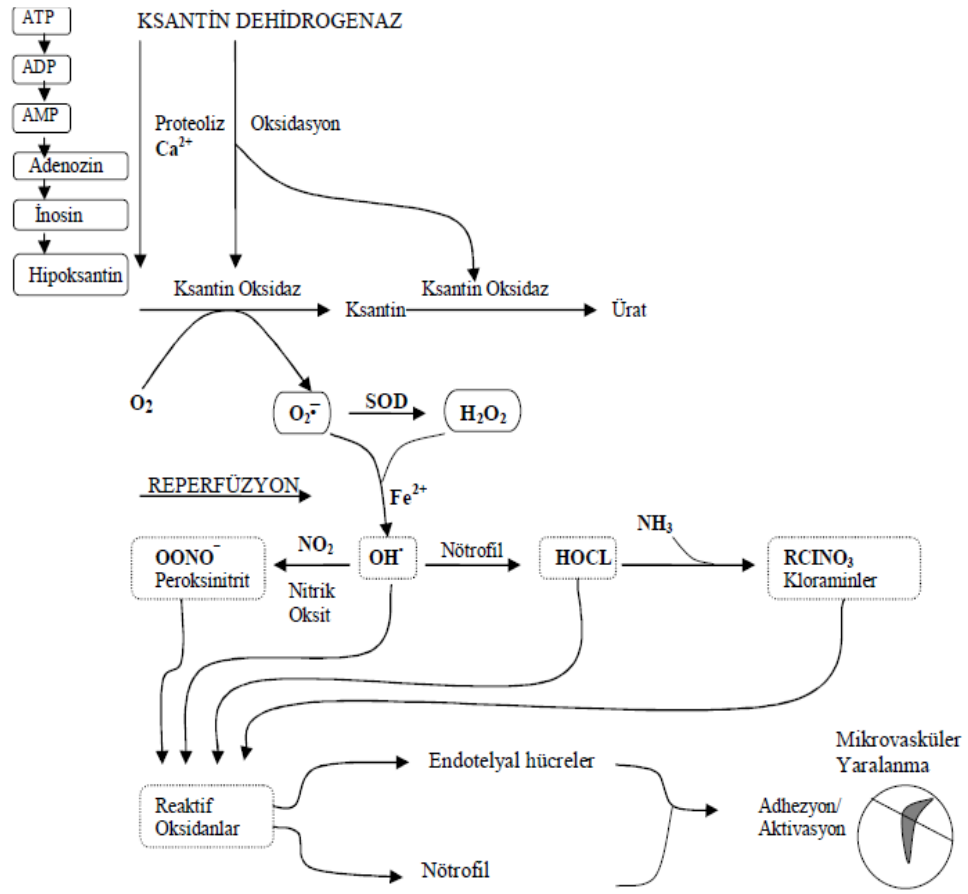
İskeminin süresine ve şiddetine bağlı olarak iki türlü hücresel zedelenme ortaya çıkar:

- a) Geri dönüşlü zedelenme
- b) Geri dönüşsüz zedelenme

2.3.1.1. Geri Dönüşlü Zedelenme

Normal koşullarda 3-4 dakikalık iskemi, yüksek enerjili fosfat olan fosfokreatinin ile ATP depolarının boşalmasına ve enerji bağımlı membran iyon pompalarının normal iyon gradiyentini gerçekleştirememelerine yol açar. Özellikle K^{+} un difüzyonla dışarı atılımı ve Na^{+} un hücre içi birikimine yol açan Na^{+} pompası yetersizliğine sebep olacak şekilde oubain duyarlı ATPaz aktivitesinin azalmasına neden olur. İyon tutulumuna izo-ozmotik su birikimi eşlik etmesi ile akut hücresel şişme ortaya çıkar. Bu şişme, inorganik fosfatlar, laktik asit ve pürin nükleozitleri gibi diğer metabolitlerin birikimi ile artan hücre içi ozmotik yükü daha da ilerler.

Hücrel ATP' de azalma ile birlikte adenosin monofosfat (AMP) artışı fosfofruktokinazı uyarır, bu da anaerobik glikoliz ile glikojenden ATP sentezini arttırarak hücreye enerji sağlar[68]. Dolayısıyla doku glikojen depoları hızla tükenir. İskeminin devam etmesi, hipoksantin ve anaerobik glikoliz ürünlerinin (laktik asit, hidrojen iyonu, inorganik fosfatlar) hücre içinde birikimi, asidozda artış ve dolayısıyla enzim ve protein hasarıyla sonuçlanır[69]. Yine iskemi sırasında devam eden başka bir olay ATP seviyesinin azalmasına karşın adenosin difosfat (ADP) düzeyinin artmasıdır. Artan ADP' ler önce AMP' ye daha sonra adenosin, inozin ve en sonunda hipoksantine dönüşür. Hipoksantin ROS prekürsörü olarak hücre içinde miktarı artar[70]. Normal koşullarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz yardımıyla ksantine dönüştürülür. İskemi sırasında ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Substrat olarak nikotinamid adenin dinükleotid kullanan ksantin dehidrogenazın aksine ksantin oksidaz oksijeni kullanır. Bundan dolayı hipoksantin ksantine dönüşümünü katalize edemez, sonuçta dokuda hipoksantin düzeyi aşırı seviyelere çıkar. Reperfüzyonla oksijen tekrar dokuya sunulduğunda fazla miktardaki hipoksantin ksantin oksidaz ile reaksiyona girmesi sonucunda toksik SOR oluşur[68].



Şekil 2. Ksantin-hipoksantin metabolizması ve SOR oluşum şeması[71]

Serbest radikallerin oluşumundan sonra ribozomların granüllü endoplazmik retikulum (GER)' dan ayrılması ve polizomlardan monozomların oluşumu ile protein sentezinde azalma bunu takip eder. Hipoksinin devam etmesi ile mitokondriyal fonksiyonun daha da kötüleşmesi ve membran geçirgenliğinin artışı sonucunda morfolojik hasar artar. Hücrenin ana hatları, mikrovillus gibi ultrastrüktürel özelliklerin kaybı ve hücre yüzeyinde kabarcıkların oluşumu ile bozulur.

Mitokondri, endoplazmik retikulum ve tüm hücreler ozmotik regülasyonun bozulmasından dolayı şişmişlerdir. İskemi düzeltilir ve oksijen (O₂) düzeyleri normale dönerse tüm bu bozulmalar geri dönebilir, ancak iskemi ve hipoksi devam ederse ATP' deki azalma şiddetlenir geri dönüşümsüz hasar meydana gelir[72].

2.3.1.2 Geri Dönüşsüz Zedelenme

Morfolojik olarak mitokondrilerin ileri derecede vakuolizasyonu, plazma zarlarının aşırı yıkımı, lizozomların şişmesi görülür. Mitokondri matriksinde şekilsiz yoğunlaşmalar gelişir. Mitokondride iskemiden sonra bu erken geri dönüşsüz zedelenme bulguları 30-40 dakikada gözlenebilir[68].

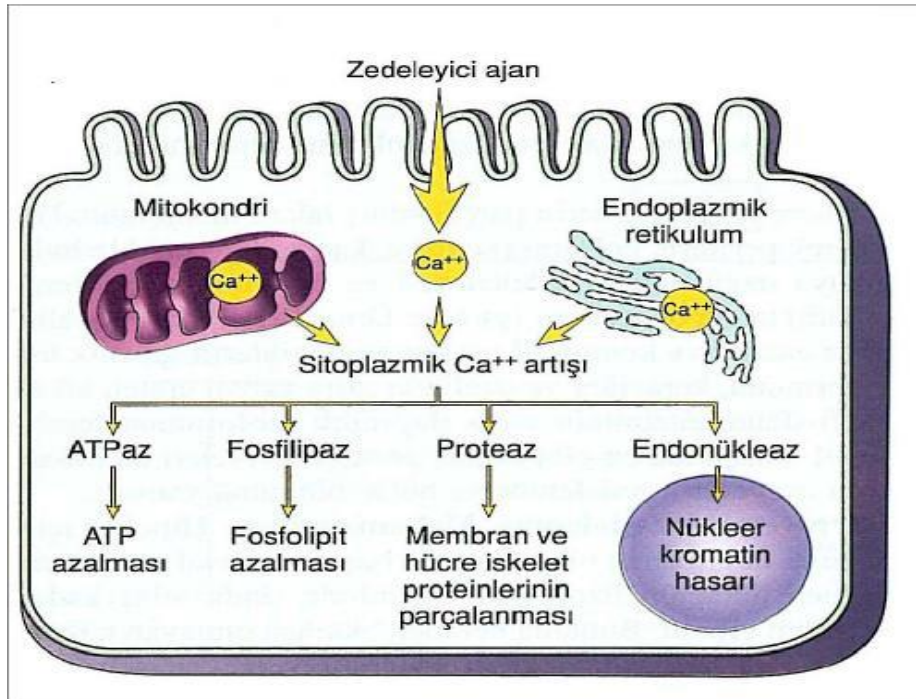
Kritik iskemi zamanı, doku canlılığının sürdürülebildiği maksimum iskemi süresi olarak tarif edilir. Ortalama kritik iskemi süresi ise %50 doku kaybına neden olan iskemik zaman dönemidir. Hücrenin metabolik aktivitesi ve adaptasyon mekanizmalarına göre kritik iskemi süresi farklılık göstermekle birlikte uzun süreli iskemide geri dönüşümsüz hasar ve nekroz kaçınılmazdır[70].

Sürekli olarak aşırı geçirgen membranlardan protein, temel koenzimler ve ribonükleik asitler kaybolur. Hücre aynı zamanda yaşamını sürdürmek için gerekli olan ATP' nin yeniden oluşumunda kullanacağı hücre içi yüksek enerjili fosfatlarını yitirir[73].

Asidik pH lizozom membranlarında zedelenmeye yol açar. Enzimler sitoplazmaya geçerek asit hidrolazların aktivasyonu ile hücre bileşenlerinin enzimatik sindirimine bu da ribonükleoprotein, deoksiribonükleoprotein ve glikojen yitimine sebep olur. Tüm bu olaylar sonucunda ölü hücre myelin şekiller biçiminde büyük fosfolipit kitlelerine dönüşebilir. Bu ya diğer hücrelerce fagosite edilir ya da yağ asitlerine parçalanır. Yağ asitlerinin artıklarının kalsifikasyonu Ca^{+2} sabunlarının oluşmasına neden olur. Hücrede meydana gelen iki olay geri dönüşsüzlüğü karakterize eder; önce mitokondriyum işlev bozukluğunun yeniden kanlanma ve oksijenlenmeye karşı düzelmeyişi (oksidatif fosforilasyon ve ATP rejenerasyon yokluğu) ve daha sonra membran işlevlerinde belirgin bozuklukların gelişimi[68].

Geri dönüşsüz hücre zedelenmesinde mekanizmalar ne olursa olsun sonuç aşırı miktarda Ca^{+2} ' un hücre içine girmesidir. Membran zedelenmesi sonucunda Ca^{+2} yüksek yoğunlukta bulunduğu hücre dışından hücre içine geçer. Reperfüzyon sağlansa dahi Ca^{+2} akümüasyonu devam eder[68]. İntrasellüler Ca^{+2} artışı ile proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktive olur. Fosfolipaz A_2 aktivasyonu ile membran fosfolipitleri bozulmaya başlar, plazma ve mitokondriyal membran biyoenerjetikleri ve geçirgenlikleri de değişir[74]. Fosfolipaz aktivasyonu araşidonik asit yapımı ile sonuçlanır. Araşidonik asit direkt etkiyle mitokondriyal enzimleri inhibe eder ve serbest radikal oluşumunu artırır (Şekil-3),[75]. Ca^{+2} mitokondriler tarafından alınır; hücresel enzimleri inhibe eder, proteinleri denatüre eder ve koagülasyon nekrozu için karakteristik değişikliklere neden olur. Ca^{+2}

iyonları hücreyi ölüme götüren biyokimyasal değişikliklerde önemli bir mediyatördür. Membran bütünlüğünün bozulması ayrıca hücre içinde bulunan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin kaybını da hızlandırmaktadır. Bu durumdaki hücre reperfüzyon sırasında oluşumu artan oksijen radikallerinin etkisine daha duyarlı hale gelecektir. Bu nedenle iskemi ne kadar uzarsa meydana gelen reperfüzyon hasarı da o derece ciddi olmaktadır[68].



Şekil 3. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik Ca^{+2} artışının sebep ve sonuçları [68].

Hücre hasarında 4 ana sistem etkilenir:

1. Hücre membran bütünlüğü, hücre ve organellerinin iyonik ve osmotik dengesi
2. Aerobik solunum, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve ATP oluşumu
3. Protein sentezi

Hücrenin genetik aparatıHücresel fonksiyonlar hücre ölümünden önce kaybolur. Hasarın morfolojik görünümü, kritik biyokimyasal sistemlerde bozukluklar oluşup geri dönüşümsüz hasar oturduktan çok sonra belirgin hale gelir. Hücre şişmesi dakikalar içinde görülebilen geri dönüşümlü bir hasardır. Geri dönüşümsüz hasar 20-60 dakika içinde ışık mikroskobunda görülebilirken, hücre ölümü ancak 10-12 saatte belirgin hale gelir.

Geri dönüşümsüz hasarın temelinde iki olay vardır; birincisi belirgin enerji azalmasının neden olduğu olayları geri döndürmede yetersizlik, ikincisi membran fonksiyonlarının ileri düzeyde kaybıdır[68].

2.3.2. Reperfüzyon

Reperfüzyon, iskemide kalan dokuya kan akımının ve bununla birlikte O₂'nin tekrar gelmesidir, yani dolaşımın düzeltilmesidir. Reperfüzyonun, iskemik dokuda enerji ihtiyacının sağlanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi iki olumlu etkisi vardır. Reperfüzyon iskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. Kısa süreli iskemilerde reperfüzyon hasarının şiddeti hafif olurken,

iskeminin süresinin uzun ve geri dönüşümsüz hasarın olduğu durumlarda reperfüzyonla birlikte hücrelerin kurtarılması mümkün olmayabilir. Eğer hücrede geri dönüşümsüz hasar oluşmamış ise enerji depolar ve hücresel homeostaz geri kazanılır. Reperfüzyon sağlanırken iskemik hücreler geri dönüşümsüz hasara uğrayabilirler. Hatta reperfüzyon sonucunda ortaya çıkan hasar iskeminin tek başına oluşturduğu hasardan daha aşırı olabilir. Bu fenomeni açıklamaya yönelik bir takım hipotezler geliştirilmiştir. İskemi sırasında bazı hücrelerin hasara karşı duyarlı hale gelebileceği ve reperfüzyon sırasında ortaya çıkan bazı zararlı etkenler karşısında bütünlüklerini kaybedebilecekleri ileri sürülmüştür. Duyarlı hale gelmiş bu hücreleri öldürebilen en olası zararlı etkenin SOR olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar endotel ve parankimal hücrelerden ve inflamasyon nedeniyle dokuya nüfuz etmiş nötrofillerden kaynaklanabilir. SOR lipid peroksidasyonu ile membranlara zarar verebildikleri gibi, protein, deoksiribonükleik asit (DNA) ve mitokondrilere de zarar verebilirler. Bunun dışında reperfüzyon esnasında hücre içine Ca^{+2} akümüülasyonunun masif bir hal aldığı ve ardından Ca^{+2} ' un özellikle mitokondrilere alınmasının reperfüzyon hasarının bel kemiğini oluşturduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. İskemi sırasında dokuda oluşan metabolitler sirküle olmadığından dokuda birikir. Kan akımının normale dönmesiyle (reperfüzyon) oluşan metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler dolaşıma karışır ve kan yolu ile tüm vücuda yayılarak uzak organ hasarından sorumlu olurlar[76].

Abdominal aortanın ve alt ekstremitte arterlerinin cerrahi girişimler sırasında klemplenmesi daha distalinde iskemiye neden olmakta, klempin açılarak distal kan akımının tekrar sağlanması lokal ve uzak organlarda reperfüzyon hasarıyla sonuçlanmaktadır[77].

2.3.3. İskemi reperfüzyon hasarı mekanizmaları

İskemik dokunun infarktüsden kurtulması için reperfüzyon şarttır. Ancak reperfüzyon iskeminin dokuda yapmış olduğu hasarı arttırarak infarkt sahasının genişlemesine neden olur. Bu olayların tamamına birden “reperfüzyon hasarı” adı verilir. İskemiye maruz kalan her dokuda reperfüzyon hasarı oluşur[76]. Böbrek İ/R hasarı, ciddi doku ve organ hasarına neden olan hemorajik şok, vasküler cerrahi, parsiyel nefrektomi, kazara ya da iyatrojenik travmada sık karşılaşılan ciddi bir klinik durumdur. Böbrek İ/R hasarının altında yatan mekanizmalar karmaşık ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbrek İ/R hasarı patogeneze katkıda bulunan önemli bir yol oksidatif strestir. Böbrek kan akımı kesilmesi ve reperfüzyon sonrası akut oksidatif stres cevabı ROS üretimine neden olur. Sonuç olarak, ROS’ un fazla üretimi lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ve apoptotik ve nekrotik kaskadlar kaynaklı çeşitli yollarla hücre ölümüne neden olur[78]. Reperfüzyon sonucu meydana gelen hasar, hasarlı doku ya da organlardaki inflamatuvar cevap nedeniyle meydana gelmektedir. Oksijenlenmiş kanın tekrar dokuya dönmesiyle beyaz kan hücreleri bu bölgede birikir ve interlökinler gibi inflamatuvar faktörler, doku hasarı

sonucu oluşan serbest radikaller salınır. Tekrar normale dönen kan akışı ile hücresel proteinler, DNA ve plazma membranı hasar görmektedir. Hücre membranına verilen zarar çok daha fazla serbest radikalın salınımına neden olmaktadır[76].

İskemi reperfüzyon zedelenmesinden sorumlu tutulan mekanizmalar olarak SOR, proinflamatuvar mediyatörlerin artması, lökosit infiltrasyonu, Ca^{+2} yüklenmesi, fosfolipit peroksidasyonu ve azalması ileri sürölmektedir[79].

İskemik dokunun reperfüzyonu sırasında dokuya sağlanan O_2 ve metabolitler, hasarı geriletebileceği gibi hasarın ilerlemesine de neden olabilir. Bu ince çizgi, iskemik hasarın geri dönüşümlü olup olmadığına bağlıdır.

Jiang ve ark. böbreğin İ/R hasarı iyi tanımlanmış rat modeli kullandığı çalışmasında, böbrek iskemi hasarlarının özellikle süperoksit radikalleri üretiminin artmasına, yüksek lipid peroksidasyonu ve alt enzimatik antioksidan savunma ile ilişkili olduğunu göstermektedir[78].

2.3.4. Ekstremitte iskemi reperfüzyon fizyopatolojisi ve uzak organ hasarı

Reperfüzyon sendromunda esas olarak iki önemli komponent vardır. Bunlardan biri iskemik sahada oluşan lokal hasar, diğeri yetmezlikle sonuçlanan uzak organ hasarıdır. İskelet kası hem en büyük kütle olması hem de iskemik hasara en hassas dokulardan olması nedeniyle alt ekstremitte İ/R hasarında önemli rol oynar. Alt ekstremitte İ/R hasarında mikrovasküler disfonksiyon ve kas

değişiklikleri birbirleriyle paralel seyretmekte olup, prognoz kas hasarı miktarına bağlıdır. Sonuçta meydana gelen inflamatuvar yanıt, geri dönüşümlü zedelenme miktarı ile doğru, nekrotik kas miktarı ile ters orantılıdır. Alt ekstremitte İ/R hasarında lokal ve sistemik etkiler gözlenir. Lokal etkiler iskelet kası ve damar endotelinde gözlenirken, sistemik etkiler başlıca akciğer, kalp, beyin ve böbrekler olmak üzere tüm dokularda gözlenebilir[80].

Kas nekrozu ve ATP deposu azalması arasında yakın ilişki saptanmıştır. İskemik kas dokusunda öncelikle glikojen ve kreatin fosfat azalırken bu safhada miyonekroz oluşumu azdır. Sonrasında, ATP azalmasıyla birlikte, kas nekrozu hızla artma gösterir. 6 saatlik kas iskemisini takiben ATP deposunda %80 azalma ve kas dokusunun tümünde nekroz gözlenir.

Mikro dolaşım değişiklikleri, iskemik dönemde gerçekleşir ve iskemi süresi ile uyum gösterir. İskemi ilk olarak kapiller endotel hücreleri etkileyerek hem lümen hem de sitoplazmaya doğru uzanan parmaksı çıkıntılar oluşturur. İskeminin devamıyla birlikte endotel veziküllerinde artış oluşur. Bu arada, hücreler arası bağlar zayıflar ve geçit genişler. Heterojen dağılımlı endotel hücre ödemi oluşarak kırmızı küre sıkışmasını artırır. İskeminin dördüncü saatinden sonra mikrosirkülasyonda hücrel etkileşimler başlar. Venöz ve arteriyel kapillerler reperfüzyon öncesinde sıkışmış eritrositlerle kapanmış görünümündedir. Eritrosit kümeleri erken reperfüzyonda endotelde hasar oluşturur. Endotel hücrelerinde parçalanma sonucu hücreler arası büyük geçitler oluşur. Reperfüzyonla birlikte özellikle venöz kılcallarda platelet ve fibrin kümeleri ile karakterize trombotik

komplikasyonlar gelişir. Platelet kümeleri endoteldeki defektleri kapatır. Venlerde lökosit diapedezi oluşurken, venöz kılcallarda lökositlerin lenfosit ve monositlerle olan kümeleşmesi oluşur. Kas iskemisi ilerlediğinde kası besleyen damarda kalıcı tıkanıklık oluşur. İskemi süresi uzadıkça damarsal geçirgenlik artışı ve ilerleyici interstisyel ödem oluşur[81].

İskemik doku reperfüzyonu inflamatuvar bir cevap doğurur. Ancak doku nekrozundan reperfüzyon döneminden çok iskemik dönem sorumludur. Reperfüzyon sağlanmış hasarlı ve nekrotik alan miktarı morbiditeyi belirler[82].

İnflamatuvar cevabın tetikleyicileri; asit fosfataz, inorganik fosfat, laktik asit, miyoglobin, nükleotidler, K^+ , proteolitik enzimler, pürin bazları gibi kas yıkım ürünleridir. Bu ürünler prokoagülan özellikte olup intrinsek pıhtılaşma sistemini aktive ederek venöz kılcak trombozu ve kollateral arteriyollerde vazospazm oluşturur. Dolayısıyla antitrombotik ve antiplatelet tedaviyle geri dönüşümlü hasar bölgelerine olan kollateral akım ve mikro dolaşım korunarak nekrotik genişleme engellenebilir[80].

İskemi reperfüzyon hasarının önemli sonuçlarından biri uzak organ hasarı olup yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreder. Oluşan sistemik inflamasyon hemen her organda hasar oluşturabilir. İ/R hasarı klinikte lokal olarak kas ödemi, kompartman sendromu, kas nekrozu ve fonksiyon bozukluğu şeklinde ortaya çıkar. Lokal hasar sırasında ve sonrasında dokudan kana geçen miyoglobin gibi maddeler ve lökotriyen B4 (LTB4), tromboksan A2 (TxA2), TNF- α , interlekin 1 β (IL-1 β), interlekin 6 (IL-6), aktive kompleman bileşenleri gibi inflamatuvar mediyatörler

uzak organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olur. Uzak organlardan klinik olarak ilk belirti verenler akciğerler ve böbreklerdir. Bu organların yanı sıra, karaciğer, miyokard ve santral sinir sistemi fonksiyonlarının da etkilenmesiyle çoklu organ yetersizliği sendromu ( OYS) tablosu gelişebilir[83].  /R hasarı böbrekte oldukça sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara neden olan patolojik süreçlerdendir. Gelişen mekanizma ne olursa olsun  /R hasarının sonucu geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre polarizasyonunda bozulma, apoptozis veya hücre  l m d r.

Böbrek yüksek enerji gereksinimi ve karmaşık mikrovasküler damar ağı nedeniyle  /R hasarına çok duyarlıdır. Böbrek  /R hasarı transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonu, şok komplikasyonu ve kardiyak veya aortik cerrahide artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir[84]. Böbrek vücutta en iyi perfüze olan organ olması nedeniyle hipoperfüzyona da en çok duyarlı organlardan biridir. Abdominal aort cerrahisinde postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyon böbrek yetmezliğidir. Aortik cerrahide ABY oluşmasında en önemli fizyopatolojik mekanizma  /R hasarıdır. Böbrek yetmezliğinde aortik klemp uygulaması ve  /R hasarı önemli yer tutar.  skemi ile başlayan TNF-  artışı ve lökosit aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıt son organ hasarında en önemli rolü oynar.

 skemiden sonra gelişen ABY; GFR' de azalma, tübüler nekroz, böbrek damarlarında direnç artışı ile karakterizedir. Böbrek kan akımındaki kesilme veya azalma ve sonradan oluşan reperfüzyon ile birlikte çeşitli derecelerde doku hasarı oluşur. Böbrek  /R hasarında SOR önemli rol oynamaktadır[82].

İskemi reperfüzyon hasarı öncelikle böbreğin hipoksiye duyarlı kısmından başlar. Böbreğe gelen kan akımının büyük kısmı renal korteksten geçer ve renal medullanın kanlanmasını sağlayan *vasa recta* ' ya çok az kan gider, bu da renal medullayı hipoksiye daha duyarlı hale getirir. Medüller hipoksi ayrıca hücresel enerji depolarının azalmasına, endotel ve düz kas hücrelerindeki aktin hücre iskeletinin bozulmasına neden olur. Bunun sonucu ise hücresel deformite ve çevre dokulardaki hipoksinin artmasıdır. Renal hasar öncelikle tübüllerde oluşur. Nedeni iskemiye bağlı gelişen tübüler nekrozdur. Genellikle geriye dönüşümlüdür, reperfüzyonla birlikte 1-2 hafta içinde tübül fonksiyonları normale dönmektedir[82].

İskemi reperfüzyon hasarından kaynaklanan ABH, GFR' nda azalma, tübüler hücre hasarı ve nekroz, glomerüler hasar ve hücre artıkları kaynaklı tübüler obstrüksiyon belirtileri ile karakterize karmaşık ve dinamik bir süreçtir[85].

İskemik ABY, hipoperfüzyonun böbrek parankimal hücrelerde ve özellikle de tübüler hücrelerde harabiyet oluşturmaları, böbrek hücrelerinin onarılması ve rejenerasyonunu gerektğinden dolayı perfüzyon normale getirilirse bile olayın düzelmesinin 1-2 haftalık bir süre periyodunun gerekmesinden dolayı prerenal ABY' den farklılık göstermektedir. İskemik ABY ileri formlarında bilateral kortikal nekroza yol açmasından dolayı, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. İskemik ABY en sık olarak majör kardiyovasküler cerrahi uygulanan, şiddetli travma, kanama, sepsis ve böbrek transplantasyon yapılan hastalarda gelişmektedir[86].

İskemi reperfüzyon kaynaklı böbrek hasarı, böbrek transplantasyonu sonrası kronik allogreft nefropatisi ve gecikmiş greft disfonksiyonunun önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, İ/R hasarını azaltmak için yapılan yoğun çalışmalar anestezipler gibi farmakolojik ajanların uygulanmasının renal İ/R hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Guye ve ark.[87] desfluranın tavşanlarda, Lee ve ark.[88] sevofluranın farelerde İ/R kaynaklı böbrek hasarını azalttığını göstermişlerdir.

2.4. Serbest Radikaller

Serbest radikal olarak adlandırılan bu ürünler fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen eşlenmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir[89]. Diğer bir deyişle serbest radikaller; yapılarında tek sayıda elektron içeren, açık elektron kabuğu konfigürasyonuna sahip atom veya moleküllerdir. Bu dengesiz durumun yarattığı enerji, organizmanın temel yapı taşları olan proteinler, karbonhidratlar, lipitler ile inorganik kimyasallar gibi komşu moleküllerle olan tepkimeler sonucu açığa çıkar. Serbest radikaller, hücre membranları ve nükleik asitlerin yapısında yer alan anahtar moleküllerdir. Serbest radikaller fazlasıyla reaktif, kısa ömürlü ve stabil olmayan moleküllerdir[90].

SOR aerobik hücrelerde normal metabolizma esnasında oluşmasının dışında; inflamasyon, İ/R, bazı ilaçların alınmasıyla, radyasyon, hiperoksi gibi durumlarda da oluşur (Tablo-6).

Tablo 6. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları[91]

Endojen Kaynaklar	Eksojen kaynaklar
• Mitokondriyal elektron transport sistemi • Mikrozomal elektron transport sistemi • Endoplazmik retikulum ve nükleer membran • Elektron transport sistemi • Ksantin oksidaz • Siklooksijenaz • Lipooksijenaz • Nötrofiller • Monosit ve makrofajlar • Eozinofiller • Endotelyal hücreler • Oto-oksidasyon reaksiyonları • Okside glutatyon	• İlaç oksidasyonları • Sigara • Radyasyon • Güneş ışığı • Isı şoku

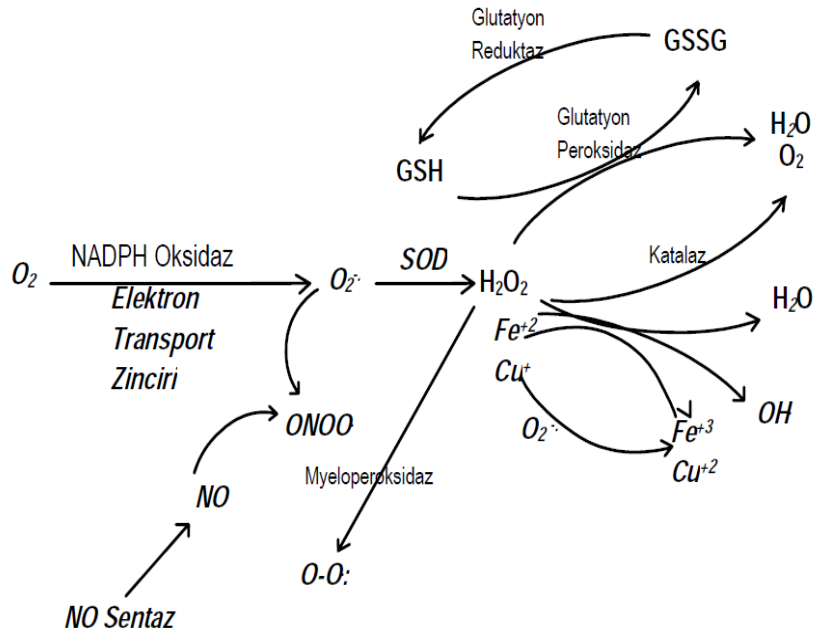
Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemli kaynağı O_2^- dir. O_2^- nin dış yörüngesinde eşleşmemiş 2 tane elektronu bulunması nedeniyle diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Son ürün olarak suya indirgenir ve bu arada kısmi redüksiyonla çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir[92, 93].

Oluşan bu radikaller endojen mekanizmalarla etkisiz hale getirilirler. İskemi sonrası reperfüzyon safhasında oluşan SOR düzeyi vücut savunma sistemlerini aştığından lokal ve sistemik etki oluşmasına neden olur[94].

2.4.1. Reaktif oksijen türleri

2.4.1.1. Süperoksit radikali (O_2^-)

Tüm aerobik hücrelerde O_2^- in bir elektron alarak indirgenmesi sonucu O_2^- anyonu meydana gelir. Genellikle mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)' ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)' a oksidasyonu ile üretilir (Şekil-4),[93].



Şekil 4. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu[93, 95]

Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. $O_2^{\cdot-}$ spontan ve SOD enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda, dismutasyona uğrayarak H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürülür[96, 97]. Süperoksitin aşırı üretimi hücrel metabolizmanın aşırı yükselmiş glukoz tarafından bozulduğu durumlarda gerçekleşir ve bu da diyabetin komplikasyonlarına neden olur[95].

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Biyolojik sistemlerde H_2O_2 ' in üretimi $O_2^{\cdot-}$ in dismutasyon reaksiyonuyla iki $O_2^{\cdot-}$ 'nin iki H^+ alarak, H_2O_2 ve moleküler oksijeni oluşturması şeklinde olur[96]. H_2O_2 , SOD tarafından katalize edilen bir reaksiyonla veya spontan olarak üretilebilir. Aslında bir radikal olmamasına rağmen süperoksit ile reaksiyona girip hidroksil radikalini meydana getirebilir[95]. H_2O_2 membranlardan geçebilen uzun ömürlü oksidandır. Kendisi radikal özelliği taşımasa da Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla çok zararlı olan hidroksil radikale ($OH^{\cdot}$) dönüşür. Hücrede oluşan H_2O_2 , CAT ve GSH-Px enzimleri tarafından ortamdan uzaklaştırılır[97].

2.4.1.3. Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)

Bilinen en reaktif radikaldır, biyolojik sistemlere en fazla hasar yapan oksijen radikalidir. Yarı ömrü çok kısa olup hücrede meydana geldiğinde ikincil reaksiyonlara sebep olur ve yakındaki diğer hücresel yapılara saldırır[96]. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipitler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin birçoğu ile reaksiyona girebilir[98].

2.4.2. Reaktif nitrojen türleri

2.4.2.1. Nitrik Oksit (NO⁻)

Nitrik oksit L-argininin guanidinium grubundan, Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile endotelde sentezlenen diatomik serbest radikaldır. Üç farklı NOS enzimi vardır. Endotelyal, nöronal ve üçüncüsü de normal koşullarda üretilmeyen ancak inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında sitokinler veya endotoksinler tarafından indüklenebilen iNOS' dur. Ayrıca iNOS NO üretimi Ca⁺² bağımsızdır[99]. Nöronal ve endotelyal NOS kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlıdır. NO aktivitesinde azalma insülin rezistansına ve hiperglisemiye neden olur[98]. NO, İ/R hasarına karşı oldukça iyi bilinen koruyucu bir mediyatördür[68].

NO vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunun engellenmesi, oksijen derive serbest radikallerin temizlenmesi, normal vasküler permeabilitenin idamesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi, immün defansın güçlendirilmesi, endotel hücrelerinin rejenerasyonu gibi birçok yaşamsal olayda etken bir maddedir. Aynı zamanda iskemik dokularda SOD aktivitesini etkileyerek H₂O₂ birikimini azaltır. İ/R hasarına bağlı gelişen endotel hücre disfonksiyonunda, NO sentezinde azalma oluşarak hücre hasarı derinleşir. Endotel disfonksiyonuna bağlı NO azalma mekanizması hala tam olarak gösterilememiştir[68].

Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrate (NO₃⁻) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO' yu ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur[100].

2.4.3. Serbest radikallerin biyolojik hedefleri

Serbest radikaller vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulduğu durumlarda enzimler, proteinler, lipitler ve DNA gibi hücrenel yapılara zarar verirler[101].

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

1. Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı
2. DNA tahribatı
3. Steroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
4. Lipid peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi
5. Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler
6. Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
7. Protein ve lipitlerle kovalan bağlantılar yapması
8. Mukopolisakkaritlerin yıkımı
9. Proteinlerin tahrip olması ve protein döngüsünün artması
10. Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi
11. Kollojen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasıdır[68].

Lipitler hücre zarlarının yapısında doymamış yağ asitleri (PUFA) şeklinde bulunurlar. Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı diğer biyomoleküllere göre daha hassastırlar. PUFA' ların serbest radikallere maruz kalması lipit peroksidasyonu ile sonuçlanır[101]. Reaksiyonda ilk aşama PUFA' ların metilen grubunun O_2^- veya HO^- radikaliyle tepkimeye girmesi sonucu başlar. Molekül içindeki çift bağın yer değiştirmesiyle *dien* konjugatları ve sonrasında lipit radikalının O_2 molekülüyle tepkimeye girmesiyle lipit peroksil radikali (LOO^-) oluşur[99]. LOO^- radikali hücre membranındaki diğer PUFA' ları etkileyerek yeni lipit radikallerinin meydana gelmesine sebep olur. Reaksiyonun ilk aşamasında PUFA' lardan koparılan hidrojen atomları LOO^- radikaliyle birleşerek lipit hidroperoksitlere ($LOOH$) dönüşür. Bu şekilde kendini tekrarlayan otokatalitik reaksiyonlara dönüşerek devam eder.

Lipit peroksidasyonu hücreler için çok zararlı olabilen etkiler oluşturur[101]. Hücre membranındaki deformasyonlar membran geçirgenliğinin bozulmasına ve hücre içi iyon dengesinin bozulmasına sebep olabilir. Hücre membranındaki reseptörlerin ve enzimlerin etkilemesiyle hücre fonksiyonların bozulmasına neden olabilir[99]. $LOOH$ hücrelerde yıkıma uğradığında çoğu aldehitlere dönüşür. Üç ya da daha çok çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu yine bir aldehit olan malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA membran komponentlerinde polimerizasyon ve çapraz bağlanmalar yaparak; deformasyona, enzim aktivitesinde ve iyon transportunda bozulmaya, hücre yüzeyindeki bileşenlerde agregasyona sebep olarak membran yapısını bozar[102].

Proteinler serbest radikallere karşı PUFA' lardan daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikalden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur[103].

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA' da hasar yaparak mutasyonlara ve hücre ölümüne sebep olabilir. OH⁻, deoksiriboz-fosfat iskeleti, pürin ve pirimidin bazlarında değişikliklere sebep olur. Ayrıca biyolojik membranlardan kolayca geçebilen H₂O₂ molekülü de DNA hasarına sebep olabilir[104].

Karbonhidratlara serbest radikallerin etkisiyle çeşitli ürünler oluşur. Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu H₂O₂ ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlerle birleşerek çapraz bağlanmalara sebep olup hücre çoğalmasını engelleyici etkiler gösterebilirler[103].

2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu engelleyen ve oluşuktan sonra meydana getirdiği hasarı önleyici çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları vardır (Şekil-5). Vücutta oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında bir denge olmakla birlikte, bu dengenin bozulduğu durumlarda oksidatif stres meydana gelir[105].

Endojen veya eksojen kaynaklı olan bu savunma sistemi oldukça karmaşıktır[106].

Tablo 7. Organizmada bulunan endojen antioksidan savunma sistemleri

ENZİMLER	YAĞDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR
Süperoksit dismutaz	E Vitamini
Katalaz	P-Karoten
Glutatyon peroksidaz	Bilirubin
Glutatyon redüktaz	Ubikinol
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz	Flavonoidler
Sitokrom oksidaz	Melatonin
SUDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR	METAL İYONLARINI BAĞLAYAN PROTEİNLER
Glutatyon	Ferritin
C Vitamini	Transferrin
Ürik asit	Haptoglobulin
Glukoz	Hemopeksin
Sistein	Seruloplazmin

Endojen antioksidanlar enzimatik veya non-enzimatik olabilirler. A, C ve E vitaminleri, glutatyon, karotenoidler, alfa lipoik asit, koenzim-Q10, mineraller (bakır, çinko, mangan, selenyum), kofaktörler (folik asit, ürik asit, albümin, vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂) non-enzimatik antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar ise SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon-S transferaz (GST), glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır[107].

Eksojen antioksidanlar; ilaçlar, gıdalar ve vitaminlerde doğal ve yapay olarak bulunan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirler.

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır; troloks-C (vitamin E analogu), endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), rekombinant SOD, NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, *diphenylene iodonium*), sitokinler (TNF- α ve IL-1), non-enzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin), nötrofil adezyon inhibitörleri, barbitüratlar, demir şelatörleridir[108].

2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Metalloprotein yapıda olan SOD, O_2^- molekülünü O_2 molekülüne yükseltgeyip, diğer O_2^- molekülünü H_2O_2 ' ye indirger. İki tip SOD vardır. Birincisi sitozolde bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren SOD (Cu-Zn SOD); ikincisi ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan içeren SOD (Mn SOD)' dir[93, 109]. Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır[110].

2.5.2. Katalaz (CAT)

Hemoprotein yapıdaki CAT peroksizomlarda lokalizedir. H_2O_2 ' yi oksijen ve suya indirger. CAT aktivitesi en fazla eritrosit, karaciğer ve böbrektedir[95]. Yapılan çalışmalarda diyabetlilerde serum CAT aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır[111]. CAT hücrenin kendi respiratuvar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir[110].

2.5.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Yapısında selenosistein içeren GSH-Px, H_2O_2 ' yi suya indirger ve bu reaksiyonda redükte glutasyon yükseltgenir[112]. GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, H_2O_2 ' in artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar[110]. Diyabetlilerde yapılan çalışmalarda GSH-Px aktivitesinin artış, azalış gösterebildiği veya değişmediği saptanmıştır[111].

2.5.4. Glutasyon-S Transferaz (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksitlere karşı GST' ler "Selenyum" bağımsız aktivite göstermektedirler[110].

2.5.5. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon peroksidaz tarafından H_2O_2 ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır[110].

2.5.6. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir[110].

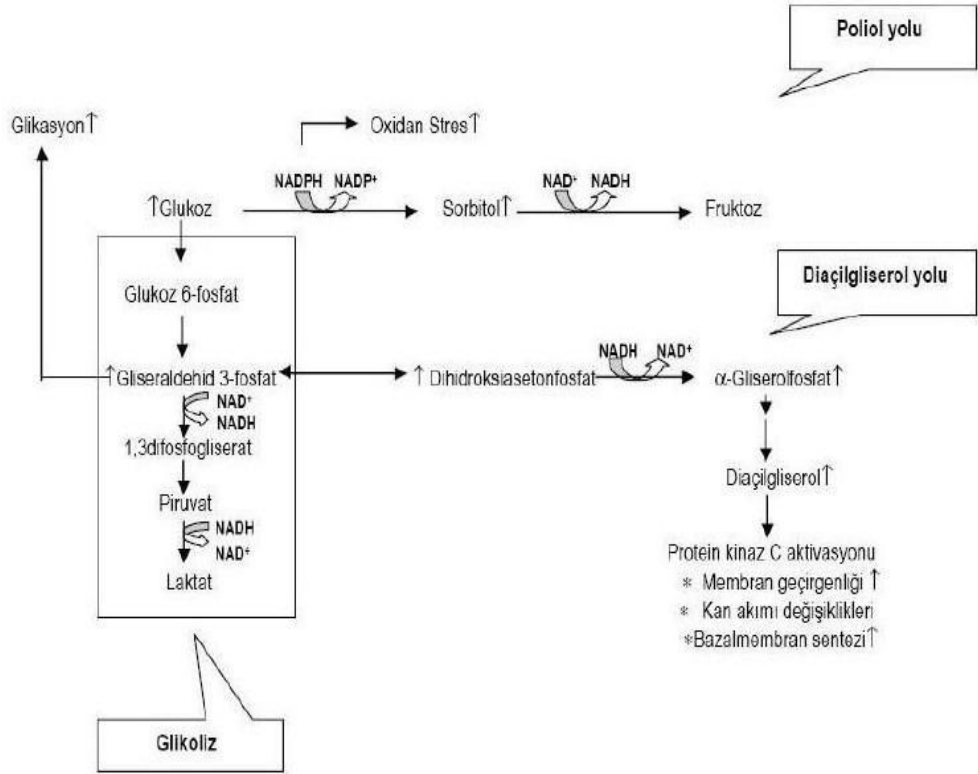
2.5.7. Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) olarak ölçülmektedir. MDA, spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir[95]. Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri lipid peroksidasyonudur[113]. MDA gibi lipid peroksidasyonu son ürünleri, ateroskleroz ve diyabetin geç komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir[114]. Diyabetik hastaların

lipit peroksidasyonu yoluyla artmış oksidatif strese maruz kaldıklarını ve MDA seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır[115].

2.6. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, SOR ile organizmanın antioksidan potansiyeli arasındaki dengenin bozulmasıdır[116]. Diyabette artmış serbest radikaller lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır (Şekil-12),[93]. Diyabetin metabolik sorunlarının yanı sıra, bu hastaların uzun süren hiperglisemiye maruz kalmaları oksidatif stresi artırıp nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine de neden olmaktadır[117]. Hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal ROS' un artışı dört ana mekanizma ile hücresel hasara neden olmaktadır: 1) artmış poliyol yol aktivitesi, 2) artmış ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, 3) protein kinaz C aktivasyonu, 4) artmış heksozamin yol aktivasyonu[118].



Şekil 5. Diyabette artan glukoz ile oksidan stresin artışı

Normalde glukoz metabolizmasında aktif olmayan poliyol yolağı yüksek glukoz konsantrasyonu sonucu aktifleşir. Aldoz redüktaz enzimi hücre içi NADPH'leri kofaktör olarak kullanarak artmış glukozu sorbitole çevrilir. Hücre içi NADPH'nin azalması okside glutatyonun redükte forma çevrilmesini ve NO sentezini azaltır. Ayrıca sorbitol vasküler doku, nöronal hücreler ve diğer dokularda kolayca birikerek hasara neden olmaktadır[92, 118].

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanarak glikasyon reaksiyonlarına neden olmaktadır. Glikasyon reaksiyonlarında önce Schiff bazı meydana gelir ve hızla Amadori ürünlerine dönüşür. Amadori ürünleri de daha sonra dikarbonil bileşiklerini ve ileri glikozilasyon ürünleri (AGE)'ni oluşturur. Bu son basamakta glukozun oto-oksidasyonu sonucu oluşan süperoksit ve H₂O₂ yer almaktadır[92, 117]. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde AGE' nin oluşumu ve etkileri önemli yer tutmaktadır[95].

2.7. Volatil Ajanlar ve Diyabetes Mellitus

Anestezik ajanlar, diyabetik hastalarda perioperatif glukoz hemostazını bozabilmektedir. Bu etkilerini ya direkt yolla insülin sekresyonunu engelleyerek ya da indirekt olarak katabolik hormon sekresyonunu azaltarak gerçekleştirmektedirler[7]. Volatil anesteziklerin plazma glukoz konsantrasyonları üzerine olan etkileri yaş, nütrisyonel durum ve kullanılan konsantrasyondan bağımsızdır[119].

Sevofluran anestezisi sırasında kan glukozunun yükseldiği veya değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kudoh ve ark.[120], sevofluranın insülin sekresyonunu azalttığını ancak sevofluran anestezisi altında anlamlı bir kan glukozu yükselmesi olmadığını belirtmişlerdir. Sevofluran insülin sekresyonunu

inhibe ederek glukozun hücre içine alınmasını azaltsa da iskelet kas hücrelerin glukozun girişini artırmaktadır. Sevofluran tirozin kinaz ve fosfolipaz C reseptörlerini aktive ederek intrasellüler kalsiyumun artışına neden olur ve artan kalsiyum, glukozun iskelet kas hücrelerine girişini sağlayan protein kinaz C enzimini aktive eder[120]. Kitamura ve ark.[121] ve Zuubier ve ark.[119] yapmış oldukları çalışmalarda sevofluranın kan glukoz seviyesini artırdığını saptamışlardır. İn vitro farmakokinetik çalışmalarda desfluranın glukoz metabolizması üzerine etkisi saptanmamış ancak in vivo intraoperatif kan glukozunu artırabileceği saptanmıştır. Beyin cerrahisi hastalarında yapılan bir çalışmada desfluranın kan glukoz düzeyini artırdığı saptanmıştır[122].

2.7.1 Desfluran

2.7.1.1. Kimyasal ve fiziksel özellikleri

Desfluran, difloro-metil 1-floro-2,2,2-triflorometil eterdir. Berrak, özel kokulu ve düşük kaynama noktasına (23.5°C) sahip bir ajandır. Yapısal olarak izofluran ile aynıdır, tek farkı alfa etil karbonunda klor atomu yerine flor atomu bağlanmasıdır[123]. Desfluranın buhar basıncı, 20 °C’ de 669 mmHg’ dir ve bu değer neredeyse deniz seviyesinde, oda sıcaklığında kaynamasına yol açacak kadar yüksektir[124]. Bu nedenle tam istenen konsantrasyonda desfluran verilebilmesi için saf buhar veren, özel olarak 2 atmosfer (atm) basınçta desfluranı 39°C’ ye ısıtan

vaporizatörlere ihtiyaç vardır. Desfluran hava veya oksijen içindeki karışımlarında yanıcı veya patlayıcı değildir[125, 126]. Desfluranın; diğer volatil ajanlarla kıyaslandığında (eter 12.0; halotan 2.3; enfluran 1.9; izofluran 1.3; sevofluran 0.67; nitroz oksit 0.47) kan-gaz dağılım katsayısı (0.42) en düşüktür[126]. Bu nedenlerden dolayı alveoler konsantrasyonları hızla inspire edilen konsantrasyona ulaşır. Bu çok hızlı anestezi indüksiyonu yapılmasını ve solunan konsantrasyonlarda yapılan değişiklikleri takiben anestezi derinliğinin de çok hızlı değişebilmesini sağlar. Desfluran ile uyanma da çok hızlıdır[125]. Desfluran vücutta çok az metabolize edilir, %99' dan fazlası akciğerler tarafından değişmeden atılır[124]. Emilime uğrayan desfluranın çok küçük bir miktarı (%0.02) hepatik sitokrom P450 2E1 (CYP 2E1) enzimleri tarafından oksidatif olarak metabolize edilir ve hidroflorik asit (HF), trifloroasetik asit (TFA), karbondioksit (CO₂), florid iyonları ve su meydana gelir[127]. Normal yetişkinlerde desfluran anestezisi sonrasında serum ve idrar florid konsantrasyonlarında artış saptanmaz[124, 125]. Bütün volatil anestezikler rölatif olarak kuru CO₂ absorbanlarında güçlü bazlarla etkileşime girmeleri sonucunda bir miktar karbonmonoksit (CO) üretirler. Anestezik ajan seçimi, inspire edilen anestezik ajan konsantrasyonu ve CO₂ absorbanının tipi, ısısı ve kuruluşunun derecesi CO üretimini etkiler. İnhalasyon anestezikleri içinde en fazla CO üretime neden olan desflurandır[128]. CO oluşumunu azaltmak veya engellemek için sodalaymın yaklaşık %4.8, baralaymın %9.7 oranında suya gereksinimi vardır[126].

2.7.1.2. Klinik kullanım

Etkisinin hızlı başlaması ve hızlı sonlanması nedeniyle desfluran gününbirlik cerrahi işlemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. İnfant ve çocuklarda başka bir ajan ile indüksiyon sonrasında anestezi idamesi desfluran ile gerçekleştirilebilir. Anestezi idamesi için çocuklarda %5.2-10 ve erişkinlerde ise %2.5-8.5 konsantrasyonlar gerekir[126]. Sevofluran, izofluran ve propofol ile kıyaslandığında anestezi sonrası derlenme ve ekstübasyon zamanı desfluranda klinik olarak daha kısa bulunmuştur[129-132]. Beraberinde azot protoksit veya opioid kullanılırsa daha düşük konsantrasyonlarda desfluran kullanılması yeterli olmaktadır[125, 126].

2.7.1.3. Organ sistemlerine etkileri

2.7.1.3.1. Kardiyovasküler sistem

Desfluranın kardiyovasküler sistem üzerinde, direkt anestezik etkileri ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olan geçici etkileri olmak üzere iki tipte etkisi vardır. Direkt etkileri izoflurana benzer olan desfluran, yapılan hayvan çalışmalarında miyokardiyal kontraktilete, kardiyak output ve kan basıncını doz bağımlı olarak azaltır. Sağlıklı yetişkinlerde ve koroner arter hastalığı olanlarda, sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında düşüşe neden olabilecek vazodilatasyona neden olur. Sempatik sinir sistemi üzerine direkt etkileri yoktur. Ancak yüksek konsantrasyonda desfluran kullanılması (>1.25 minimum alveoler

konsantrasyon (MAK)) ve inspire edilen konsantrasyonlarının hızlı artışı kan basıncı ve kalp hızında artışlara neden olabilecek sempatik aktivasyona neden olabilmektedir. Bu etkileri alfentanil, fentanil, sufentanil, klonidin veya beta adrenerjik bloker ile azaltılabilir[124, 126, 133].

2.7.1.3.2. Solunum sistemi

Desfluran; 1.66 MAK konsantrasyona kadar, doz bağımlı olarak tidal volümde düşmeye ve solunum frekansında artmaya neden olur. Arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) artışına yanıtı ve hipoksik pulmoner yanıtı baskılar[126]. Keskin kokusu ve havayolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında nefes tutulması, öksürük, sekresyon artışı ve laringospazm ile kendini gösterir. Bu nedenle maske indüksiyonu desfluran ile önerilmemektedir[134, 135].

2.7.1.3.3. Santral sinir sistemi

Diğer volatil anestezikler gibi desfluran, serebral damarları, direkt olarak genişleterek serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral damarların karbondioksite yanıtı genel olarak korunur. Bu nedenle hiperventilasyon serebral kan akımı üzerine olan etkilerini ortadan kaldırabilmektedir. Serebral oksijen

tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. Bu sayede, desfluranın oluşturduğu hipotansiyon sırasında düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı, aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir[127, 134]. İnsanlarda desfluran anestezik konsantrasyonlarda dozla ilişkili olmak üzere elektroensefalografi (EEG) aktivitesi ve uyarılmış potansiyellerde depresyona neden olmaktadır[126].

2.7.1.3.4. Renal etkileri

Desfluran ile yapılan klinik çalışmalarda nefrotoksisiteye ait herhangi bir kanıt bulunamamıştır[126-128].

2.7.1.3.5. Hepatik etkileri

Yapılan hayvan çalışmalarında, desfluranın karaciğer kan akımı ve hepatik fonksiyonlar üzerine etkisi saptanamamıştır. İnsan çalışmalarında ise izofluran ile kıyaslandığında hepatik kan akımında değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır[136]. Her ne kadar desfluranın insanlarda[137] hepatotoksisite ile ilişkili olmadığı öne sürülmekteyse de son yıllarda desflurana bağlı hepatotoksisite ile ilgili olgu sunumu sayısı gittikçe artmaktadır[138-142].

2.7.1.3.6. Diğer etkileri

Desfluran, depolarizan ve non-depolarizan nöromüsküler blokerlerin etkilerini potansiyelize eder[124]. Periferik sinir stimülasyonuna train of four ve tetanik yanıtı doz bağımlı olarak azaltır[134]. Malign hipertermiyi tetikleyici olduğu ileri sürülmüştür[126].

2.7.2. Sevofluran

2.7.2.1. Kimyasal ve fiziksel özellikleri

Sevofluran, florometil 2,2,2-trifloro-1-[triflorometil] etil eterdir (şekil 2). Oda ısısında berrak, renksiz, buharlaşabilen bir sıvıdır ve ağzı kapalı şişelerde depolanmalıdır. Kaynama noktası 760 mmHg’ de 58.6°C ve buhar basıncı 20°C’ de 157 mmHg’ dir. Sevofluranın hava veya oksijen ile karışımları alev almaz veya patlamaz[125, 143]. Kan ve diğer dokularda düşük erirliği (kan/gaz dağılım katsayısı 37°C’ de 0.63-0.69); hızlı anestezi indüksiyonu, hastaya verilen konsantrasyonlarda yapılan değişikliklerde anestezi derinliğinin hızla değişimini ve uygulamanın sonlanması ile hızlı uyanmayı sağlar[127, 143, 144]. Sevofluranın yaklaşık olarak %5’i biyotransformasyona uğramaktadır. Esas olarak karaciğerde CYP 2E1 ile metabolize olur ve son ürün olarak CO₂, inorganik florid ve heksafloro-izopropanolol (HFIP) oluşur. HFIP hızlıca glukronik asit ile konjuge olarak üriner metabolit olarak atılır.[145-147]. Sonuçta oluşan serum inorganik

florid konsantrasyonu sevofluran uygulanan hastaların yaklaşık olarak %7' sinde 50 $\mu\text{mol/L}$ üstüne çıkar. Artmış florid iyonu ile ilişkili toksisite bildirilmemiştir[143]. Sevofluran CO_2 absorbanları ile reaksiyona girmesi sonucu birinci aşamada ekzotermik bir reaksiyon ile florometil-2-2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter (bileşik A) gibi toksik ürünler meydana gelmektedir. İkinci aşamada ise yüksek ısılar gereklidir ve CO oluşmaktadır[148]. Özellikle güçlü baz (sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit) içeren absorbanlar kullanıldığında daha fazla bileşik A meydana gelmektedir[149]. Ayrıca düşük taze gaz akımı, yüksek sevofluran konsantrasyonları ve sodalaym ile kıyaslandığında baralaym kullanımı daha fazla bileşik A meydana getirmektedir[150, 151]. Literatüre göre 150 ppm/saat' ten fazla bileşik A' ya maruz kalınırsa doz bağımlı olmak üzere albüminüri, glukozüri veya enzimüri gibi bulgulara neden olabilen nefrotoksisite meydana gelmektedir. Ancak bu değerin altında maruziyet olduğunda, insan çalışmalarında nefrotoksisite saptanmamıştır[150, 152].

2.7.2.2. Klinik kullanım

Sevofluran hızlı derlenme özelliği nedeniyle en çok gününbirlik anestezide olmak üzere yaygın şekilde kullanılmaktadır. Keskin ve tahriş edici olmayan kokusu, vücut tarafından hızla alınması, kan/gaz dağılım katsayısının düşük olması nedeniyle, çocuklarda ve erişkinlerde maske ile anestezi indüksiyonu için idealdir[153, 154]. Sevofluranın MAK değeri yaşla birlikte azalır. 1-6 aylık bebeklerde %3 iken 40 yaşında erişkin için bu değer %2.1 ve 80 yaş için de %1.4'tür[143]. Sevofluran anestezisinde halotan ile kıyaslandığında ajitasyon ve deliryum daha fazla gözlenmektedir[143, 153]. İlk kez Aono ve ark.[155] tarafından sevofluran ve halotanın karşılaştırıldığı bir çalışmada; okul öncesi çocuklarda halotana göre sevofluranın daha fazla ajitasyona neden olduğu ve ajitasyon nedeninin hızlı derlenme, postoperatif ağrının erken hissedilmesi ve yapmış olduğu EEG değişiklikleri olabileceği gösterilmiştir.

2.7.2.3. Organ sistemlerine etkileri

2.7.2.3.1. Kardiyovasküler sistem

Sevofluran, miyokardiyal kontraktileti deprese eder[156]. Tüm volatil ajanların sinoatriyal düğüm aktivitesini deprese ederek negatif kronotropik etkileri vardır. Ancak sevofluran, insanlarda anestezik konsantrasyonlarındaki hızlı artışlar sırasında ne kalp hızını değiştirir ne de kardiyovasküler stimülasyona neden

olur[133]. Sevofluranın kalp debisi ve sistemik vasküler rezistansı düşürdüğü gözlenmiştir[157]. Önemli düzeyde koroner vazodilatasyona ve koroner çalma fenomenine neden olmadığı saptanmıştır[143]. Sevofluran, miyokardı katekolaminlerin aritmojenik etkilerine karşı duyarlı hale getirmez ve spontan kardiyak aritmilere neden olmaz[144].

2.7.2.3.2. Solunum sistemi

Sevofluran, tidal volümü azaltarak ventilatuvar yanıtı deprese eder. Sevofluran solunum sayısında artışa neden olur fakat bu artış tidal volümdeki düşmeyi kompanse edecek kadar değildir. Bu nedenle sevofluran anestezisinde dakika ventilasyonu düşer[133, 158]. Sevofluran, soluk tutma, laringospazm, sekresyon artışına neden olmaz. Bronş düz kaslarında gevşemeye neden olur ve ayrıca hipoksik pulmoner yanıtı deprese ettiği gösterilmiştir[133, 144].

2.7.2.3.3. Santral sinir sistemi

Tüm volatil anestezikler serebral metabolizmayı süprese eder. Ayrıca vasküler düz kasa direkt etki üzerinden intrensek serebral vazodilatör aktiviteleri nedeniyle beyin kan akımını artırır[159]. Sevofluran otoregülasyonu diğer volatil ajanlardan daha az bozar. Yüksek konsantrasyonlarının anestezi indüksiyonunda epileptiform EEG aktivitesi oluşturduğu bildirilmiştir. Bu nedenle epilepsisi olan hastalarda sevofluran kullanımında dikkatli olunmalıdır[160, 161].

2.7.2.3.4. Renal etkileri

Sevofluran renal kan akımını önemsiz derecede düşürür[134]. Hepatik metabolizması sonucu oluşan florür iyonu ve absorbanlarla yıkımı sonucu oluşan bileşik A nefrotoksiktir[162]. Bugün florür nefrotoksitesine yol açtığı için kullanılmayan metoksifluran üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiş nefrotoksik florür dozu minimum 50 µmol/L'dir. Beş saatin altındaki sevofluran ve izofluran anestezisinde oluşan florürün subtoksik dozlarda olduğu gösterilmiştir. Nefrotoksik dozun üzerine çıkılan olgularda bile sevofluran için nefrotoksite bildirilmemiştir[127, 163, 164].

2.7.2.3.5. Hepatik etkileri

Tüm volatil ajanlar gibi sevofluran da portal kan akımını azaltır. 1 MAK konsantrasyonda hepatik kan akımını artırdığı ve portal kan akımına etkisi olmadığı bildirilmiştir (56). 2 MAK gibi yüksek konsantrasyonlarda ise hepatik arter kan akımını artırıp, portal kan akımını azalttığı ve buna sekonder olarak total hepatik kan akımını azalttığı bildirilmiştir[127, 165, 166].

2.7.2.3.6. Diğer etkileri

Sevofluran inhalasyon yoluyla yapılan indüksiyondan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlar[134]. Halotana göre daha az insidansla olmak üzere malign hipertermiyi tetikleyici bir ajandır[127].

2.8. Böbrek

2.8.1. Anatomi ve histoloji

Böbrekler kolumna vertebralis' in her iki tarafında ve karın arka duvarının üst kısmında bulunurlar. Böbreklerin etrafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar. Ön yüzünü periton zarı örter[167]. Üst uçları 12. torakal vertebranın üst kenarı, alt uçları 3. lumbal vertebra seviyesinde bulunur. Karın boşluğunun sağ üst

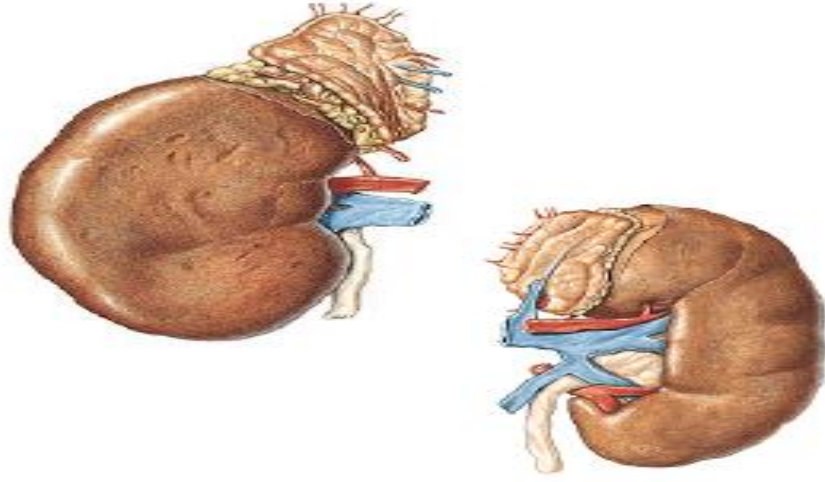
yanında karaciğer bulunması sebebiyle sağ böbrek sol böbreğe nazaran daha aşağıdadır[168]. Her böbrek insanlarda yaklaşık 11.5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlıktadır. Sol böbrek sağa nazaran biraz daha uzun ve dardır[169]. Böbrekler kuru fasulye şeklindedir (Şekil-6),[170].

Böbrekleri kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak incelediğimizde renk ve fonksiyon olarak iki farklı bölümden oluştuğunu görürüz. Daha açık renkli (kırmızı) dış bölüme korteks, daha koyu renkli (kahverengi-kırmızı) ve çizgili bölüme medulla denir. Orta bölümdeki boşluğa sinus renalis adı verilir. Korteks, renal korpüsküller, kıvrımlı ve düz tübüleri, toplama tübüllerini ve kanallarını bulundurur. Medulla renal korpüskül bulundurmaz; düz tübüleri ve toplayıcı kanalları içerir. Böbreğin mediyal kenarı hilum denilen derin ve vertikal çukur bulundurur. Kan damarları, sinirler ve üreterler bu bölgeden böbreğe giriş ve çıkış yaparlar[169].

Hilumda üreterler genişleyerek renal pelvisi meydana getirirler. Renal pelvis dallara ayrılarak renal kaliksleri oluşturur. Major kalikslerden minör kaliksler oluşur[168]. Genelde her bir böbrekte iki major kaliks, 10-12 minör kaliks mevcuttur. Minör kalikslerin uç bölümleri papilla olarak adlandırılır. Her papillanın uç bölümleri toplama kanallarının açılması sebebiyle deliklidir ve papillanın uç bölümlerine *area cribrosa* adı verilir[169]. Vertikal kesitlerde her papillanın piramidal şekilli böbrek dokusunun tepe noktasında bulunduğu görülür. Medüller piramid olarak adlandırılan bu bölümler düz seyirli tübüller ve bunlara paralel

ilerleyen kan damarları sebebiyle çizgili görünümde dirler. İnsan böbreğinde yaklaşık olarak 8-18 piramid bulunur[171].

Böbreği içten dışa doğru *capsula fibroza*, *capsula adipoza* ve *fascia renalis* olmak üzere üç kılıf sarar. Karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşen böbrekler bazı hallerde biraz aşağı ve yukarı doğru hareket edebilirler. Üst kısımlarının diyaframa dayanması sebebiyle derin inspirasyonda 1-2 cm aşağı inerler. Böbrekleri yerlerinde tutan en önemli yapılar böbrek damarları ve *fascia renalis*' tir. Ayrıca *capsula adipoza* ve pararenal yağ tabakasının da katkısı olur[172].



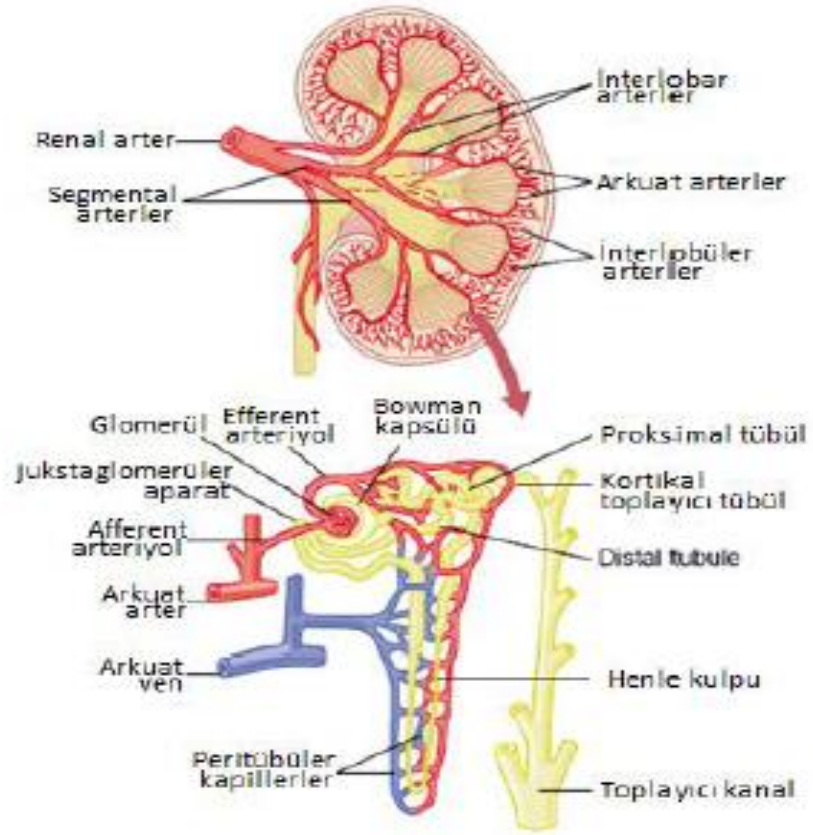
Şekil 6. Böbreğin genel görünümü[170]

Böbreğin kan akımı normal koşullarda kalp debisinin % 22'sidir ve yaklaşık olarak 1100 ml/dk' dır. Böbrek arteri hilum bölgesinde böbreğe giriş yapar.

İnterlober, arkuat, interlobüler arterlere (radiyal arter) ve afferent arteriyollere ayrılır (Şekil-7). Afferent arteriyoller, plazma proteinlerinden başka, bol miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı yer olan glomerüler kapillerleri meydana getirir[173]. Her glomerüler kapillerin distal ucu toplanarak, böbrek tübüllerini çevreleyen, peritübüler kapiller adı verilen ikinci bir kapiller ağı meydana getirir. Peritübüler kapiller daha sonra venöz sistemin damarları olan interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven, en sonunda böbreği renal arter ve üreterle birlikte terk eden renal veni meydana getirirler. Böbrek kan dolaşımı glomerüler ve peritübüler kapiller olarak iki farklı kapiller yatağı bulunan özel bir dolaşımdır.

2.8.2. Fizyoloji

Böbrekler, idrar oluşturabilme yeteneğinde olan her birinde yaklaşık bir milyon kadar sayıda bulunan nefrondan oluşur. Her nefron çok miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve böbrek pelvisi içindeki yol boyunca filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübülden oluşur[174]. Nefron, afferent ve efferent arteriyollerden meydana gelen bir kapiller yumağı olan glomerül ile başlamaktadır. Glomerüller özelleşmiş bir kılcal damar ağından oluşmuştur.



Şekil 7. Böbreğin damarları ve kanlanması[175]

Glomerül, renal tübülün genişlemiş ucu tarafından oluşturulan Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Bowman kapsülü proksimal kıvrımlı tübülün başlangıcını oluşturur. Proksimal tübül nefronun metabolik olarak en aktif bölümü olup, glomerüler filtrat hacminin %60-80'inin; filtre edilmiş sodyum ve klorun %70'inin; böbrekten atılan hidrojenin %90'ının; sülfat, fosfat, bikarbonat, glukoz ve potasyumun büyük bir bölümünün geri emilimini sağlar. Proksimal tübül önce henle kulpunun aşağı doğru inen ince kulpuna boşalır ve yukarı doğru uzanan ilk

ince dal, sonra da yukarı doğru çıkan kalın ilmeği oluşturur. Henle kulpunun ana görevi hipotonik ve konsantre idrar üretimini sağlamaktır. Distal tübül yukarı doğru çıkan henle kulpunu toplayıcı tübülle birleştirir. Sodyum, potasyum, klor, hidrojen atılımında ve geri emiliminde görev alır[176, 177].

Glomerülden filtre edilen sıvı sırasıyla proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan geçer, renal papillaların içinden renal kalikse oradan renal pelvis ve üretere geçer[175, 178].

Distal tübülüsün başlangıcı her nefronda, afferent ve efferent arteriyoller ile temas halindedir ve bu üç yapı *jukstaglomerüler apparatus* denen yapıyı oluşturur. Jukstaglomerüler apparatusun görevi renin salgılamak, glomerüler filtrasyon ve renal kan akımının regülasyonunu idare etmektir. Jukstaglomerüler apparatusun distal tübülüsteki değişiklik gösteren hücrelerine *makula densa* denir ve distal tübülüsteki sıvının bileşimine göre jukstaglomerüler apparatusun aktivitesini ayarlar[179]. Makula densa tübüldeki sodyum klorür değişikliklerini algılar ve jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını ve afferent arteriyol direncinin düzenlenmesine yardım ederek glomerüler hidrostatik basıncı düzenler, böylelikle GFR' nin normale dönmesine yardım eder[175].

Endotelden kaynaklanan NO, böbrek damar direncini azaltır ve glomerüler filtrasyonu artırır. Prostoglandin-E₂, Prostoglandin-I₂ ve bradikinin de damarları genişleten ve glomerüler filtrasyonu artıran diğer otakoidlerdir [180].

Vücut homeostazının sağlanmasında, böbreklerin birçok önemli görevi vardır. Bunlardan bazıları;

- 1- Yabancı maddelerin, metabolik yıkım ürünlerinin, ilaçların ve hormon metabolitlerinin atılması
- 2- Su ve elektrolit dengesinin sağlanması
- 3- Arteriyel basıncın düzenlenmesi
- 4- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi
- 5- Eritrosit yapımının düzenlenmesi
- 6- 1,25-dihidroksi vitamin D₃ yapımının düzenlenmesi
- 7- Glukoneogenez[68, 175].

Normal bir erişkin günde 1000-1500 ml idrar çıkartır. Bu son idrarın başlıca özellikleri şunlardır: Normal koşullarda 0°C'de idrar dansitesi 1015-1025 arasındadır. Yani plazmaya göre hipertoniktir. İdrar dansitesi genellikle idrar miktarı ile ters orantılıdır. Böbrekler fizyolojik koşullarda, organizmanın hidrasyon durumuna göre idrarı dilüe (1001-1002'ye kadar) ve konsantre (1035-1036'ya kadar) etme yeteneğine sahiptir. İdrar dansitesi 1008-1010 civarında ise izoosmotiktir. İdrar pH' sı sabit olmayıp belirli sınırlar içinde değişir. Böylece asit-baz dengesinin regülasyonunda rol oynar. Normal beslenen bir insanın idrar pH' sı 6.2 civarındadır. Ayrıca 4.8'e inebildiği gibi 8.2'ye kadar da çıkabilir[175].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 27.11.2013 tarih ve G.Ü. ET-13.074 kod numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

3.1. Denek Seçimi

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 30 adet, erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik tel kafeslerde saklandı. Beslenme ve su ihtiyaçları çalışma başlangıcından 2 saat öncesine kadar izin verilecek şekilde serbest beslenme ile sağlandı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi ratlar her grupta 6 adet olmak üzere, rastgele 5 gruba ayrıldılar: **Grup K:** Kontrol (n=6), **Grup D-K:** Diyabet-Kontrol (n=6), **Grup D-İ/R:** Diyabet-İskemi/Reperfüzyon (n=6), **Grup D-İ/R-S:** Diyabet-İskemi/Reperfüzyon-Sevofluran (n=6), **Grup D-İ/R-D:** Diyabet-İskemi/Reperfüzyon-Desfluran (n=6).

DM oluşturmak için STZ (Sigma Chemical, St. Lois. MO, USA) kullanıldı. Çalışma günü taze olarak hazırlanan sodyum sitrat tamponu (0.1 Molar, pH 4.5) içerisinde hazırlanan STZ, dört grup rata (Grup D-K, Grup D-İ/R, Grup D-İ/R-S, Grup D-İ/R-D) tek seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg dozunda enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı (GlucoDr Super Sensor, Allmedicus, Korea). Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde saptanan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. STZ enjeksiyonundan sonra diyabetin organlar üzerindeki kronik etkilerinin oluşması amacıyla ratların 4 hafta süreyle bakımları sağlandı (177). Bu süre zarfında serbest beslenme uygulandı ve su kısıtlaması yapılmadı. Haftalık olarak ratların kan şekerleri ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi.

3.2.1. Aortik oklüzyon ve iskemi reperfüzyon modeli

Deney başlangıcında; intraperitoneal enjeksiyonla, 100 mg/kg dozda *ketamine hydrochloride* (Ketalar[®] flakon, Parke-Davis, USA) verilerek anestezi sağlandı. İşlem, bir ısıtma lambası altında, ratlar supin pozisyonunda iken gerçekleştirildi. Ciltleri aseptik olarak hazırlanan ratlara orta hat laparotomi yapıldı. Barsakların ıslak gazlı bez yardımıyla uzaklaştırılması ardından, infrarenal abdominal aorta eksplere edildi. Abdominal aortaya, atravmatik bir mikrovasküler klemp konuldu. 120 dakika sonra abdominal aortadaki mikrovasküler klemp kaldırıldı ve 120 dakika süreyle reperfüzyon sağlandı. Aortik iskemi; klempleme işlemi sırasında distal aortada pulsasyonun kaybolmasıyla, aortik reperfüzyon ise;

klempin kaldırılması sonrası distal aortada pulsasyonun geri gelmesiyle onaylandı. Kontrol grubunu oluşturacak ratlarda laparotomi ve abdominal aort diseksiyonu eşit sürede (240 dakika) uygulandı ancak bu grupta İ/R oluşturulmadı. İ/R dönemlerinde peritoneal boşluktan ısı ve sıvı kaybını en az miktara indirmek için; abdominal aortaya klemp konulması ve kaldırılması sonrası dönemlerinde, peritoneal boşluğa serum fizyolojik uygulanıp, batın insizyonu geçici olarak ıslak gazlı bez ile sarılarak kapatıldı. Sonrasında böbrek dokuları alındı. Doku alınan ratlar dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.

3.3. Deney Grupları

Kontrol grubu (Grup K, n=6): Bu gruptaki ratlara alt ekstremitte iskelet kası iskemisi yapılmaksızın sadece laparotomi yapıp kapatıldı, işleminden 2 saat sonra anestezi altında ratların böbrek dokuları histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için alındı.

Diyabet-kontrol grubu (Grup D-K, n=6): Bu gruptaki ratlara alt ekstremitte iskelet kası iskemisi yapılmaksızın sadece laparotomi yapıp kapatıldı, işleminden 2 saat sonra anestezi altında ratların böbrek dokuları histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için alındı.

Diyabet-iskemi reperfüzyon grubu (Grup D-İ/R, n=6): Bu gruptaki ratlarda laparotomi sonrasında 120 dakika süre ile abdominal aortaya kros klemp

konularak alt ekstremitte iskelet kasında iskemi gerçekleştirildi. 120 dakikalık iskemi takiben damar klempı açılarak ve ratların karnı kapatıldı. İşlemden 2 saat sonra anestezi altında ratların böbrek dokuları histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için alındı.

Diyabet-iskemi reperfüzyon-Sevofluran grubu (Grup D-İ/R-S, n=6):

Saydam yapılı, gaz giriş-çıkış deliğı bulunan kapalı bir fanus, basınçlı oksijen tankından akımölçer ile oksijen ve standart volatil ajan vaporizatörü ile sevofluran bir hat yardımı ile fanus içinde anestezi verilebilecek, gaz çıkış hattına yerleştirilen sürekli monitörizasyon için gaz analiz detektörü ile anestezi monitörizasyonu yapılabilecek şekilde tasarlandı. İskemi periyodu ile birlikte minimum alveoler konsantrasyon (MAK) ratlar için 1 olacak şekilde, sevofluran %2.3 oranında kullanıldı. İki saatlik iskemi sonrasında yine anestezi altında iki saatlik reperfüzyon sonrası ratlara intraperitoneal uygulanan ketamin (100 mg/kg) ile abdominal aortadan alınan kan ile kurifiye edildi.

Ötenazi sonrasında böbrek dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. İskemi reperfüzyon yapılan taraftaki böbrek dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu, diğer böbrek dokusu sıvı azot içinde dondurulduktan biyokimyasal inceleme için -80°C de saklandı.

Diyabet-iskemi reperfüzyon-Desfluran grubu (Grup D-İ/R-D, n=6):

Diyabet-iskemi reperfüzyon-Desfluran grubunda kullanılan fanus ile iskemi periyodu ile birlikte minimum alveoler konsantrasyon (MAK) ratlar için 1 olacak şekilde, desfluran %6 oranında kullanıldı. İki saatlik iskemi sonrasında yine

anestezi altında iki saatlik reperfüzyon sonrası ratlara intraperitoneal uygulanan ketamin (100 mg/kg) ile abdominal aortadan alınan kan ile sakrifiye edildi.

Ötenazi sonrasında böbrek dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. İskemi reperfüzyon yapılan taraftaki böbrek dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu, diğer böbrek dokusu sıvı azot içinde dondurularak biyokimyasal inceleme için -80°C de saklandı.

3.4. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD' da yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan böbrekler, parafin bloklara alınıp 5 µ' luk kesitleri yapıldıktan sonra Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme için Bostan ve ark.'nın skorlama tablosu kullanıldı (178). Her böbrek preparatı Glomerüler vakuolizasyon (GV), Tübüler dilatasyon (TD), Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman *space* dilatasyon (BSD), Tübüler hiyalin silindirler (THS), Lenfosit infiltrasyonu (Lİ), Tübüler hücre dökülmesi (THD) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi. 4 nokta skorlama sistemi kullanıldı. 0: değişiklik yok. +1: minimal değişiklik. +2: orta şiddette değişiklik. +3: ciddi değişiklik olarak puan verildi.

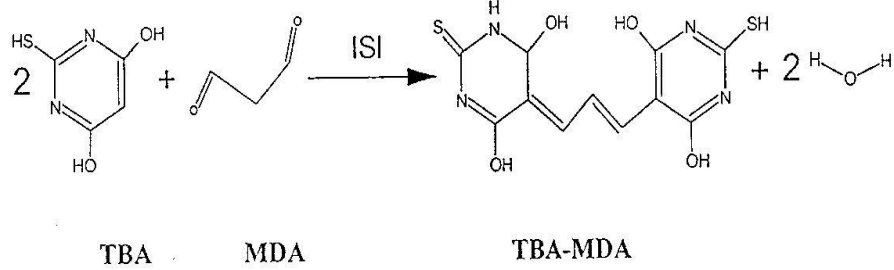
3.5. Biyokimyasal İnceleme

Biyokimyasal inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD' de değerlendirildi. Böbrek dokularındaki oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için MDA ve serbest radikal metabolizmasında etkin olan enzimlerden CAT, GST, NOS ve SOD aktiviteleri değerlendirildi.

Deneyde kullanılacak böbrek dokuları 1/7 oranında serum fizyolojik içerisinde 1-2 dakika 4000 devirde Heidolph DIAX900 marka homojenizatör ile homojenize edildi. Ham homojenat 5000xg de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar alındı. Süpernatantlar enzim analizleri ve diğer analizler için ayrı ayrı eppendorf tüplerine konularak derin dondurucuda -80 °C' de analiz gününe dek saklandı. Tüm analizler bir hafta içerisinde gerçekleştirildi.

3.5.1. TBARS analizi

TBARS (Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri) analizleri Van ve ark. (179)' nın tarif ettiği metoda göre çalışıldı. Metodun prensibinde iki mol tiyobarbitürik asit (TBA) asidik ortamda ve 85-100 °C sıcaklıkta bir mol MDA ile birleşerek mor renkli TBA-MDA kompleksini oluşturur ve bu kompleksin verdiği absorban 532 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülür.



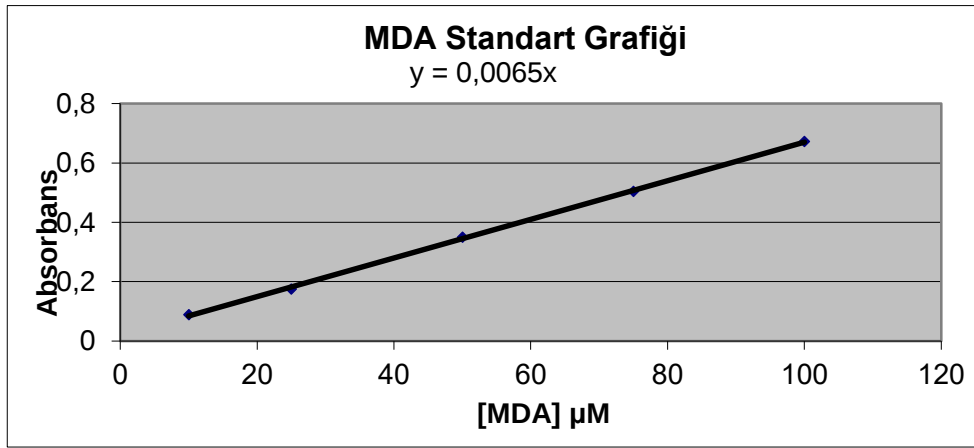
Şekil 8. TBA-MDA kompleksi oluşumu

Reaktifler:

1. Fosfat Tamponu: 100 mM, pH: 6 izotonik $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$
2. % 20' lik TCA çözeltisi
3. % 1' lik TBA çözeltisi
4. MDA standardı: 1,1,3,3-Tetraetoksi propan standart çözelti olarak kullanıldı. 1,1,3,3 Tetraetoksi propandan önce 10 mM' lık stok çözelti hazırlandı, stok çözeltiden uygun seyreltmelerle 10, 25, 50, 75 ve 100 μM ' lik standart çözeltiler hazırlanarak standart grafik çizildi. Absorbans = f (Konsantrasyon) grafiğinin eğiminden de numunelerdeki MDA miktarları hesaplandı.

Deneyin Yapılışı:

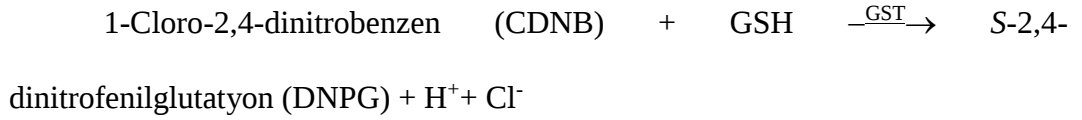
Numune tüplerine tampon çözelti, etanol, TBA, TCA ve numune eklenirken, kör tüplerine TBA hariç diğerleri eklendi, 60 dakika kaynar su banyosunda (85-100 °C) bekletildikten sonra çeşme suyu altında soğutulurak 5000 g' de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatantları ayrıldı. Daha sonra kör tüplerine TBA eklendi iyice karıştırıldı ve 532 nm.' de her bir tüpün absorbansı distile suya karşı okundu. Sonuçlar nmol/mg.protein olarak verildi.



Grafik 1. MDA standart grafiği

3.5.2. Glutasyon S transferaz tayini

GST aktivitesi tayini Habig ve ark.[181]' nın tarif ettiği metoda göre çalışıldı.



Bu reaksiyon sırasında oluşan DNPG bileşiği 340 nm' de absorbans artışına neden olmaktadır.

Reaktifler:

1. 100 mM. pH:6 fosfat tamponu
2. CDNB (1-Kloro 2,4-Dinitrobenzen): 25 mM.
3. GSH:50 mM

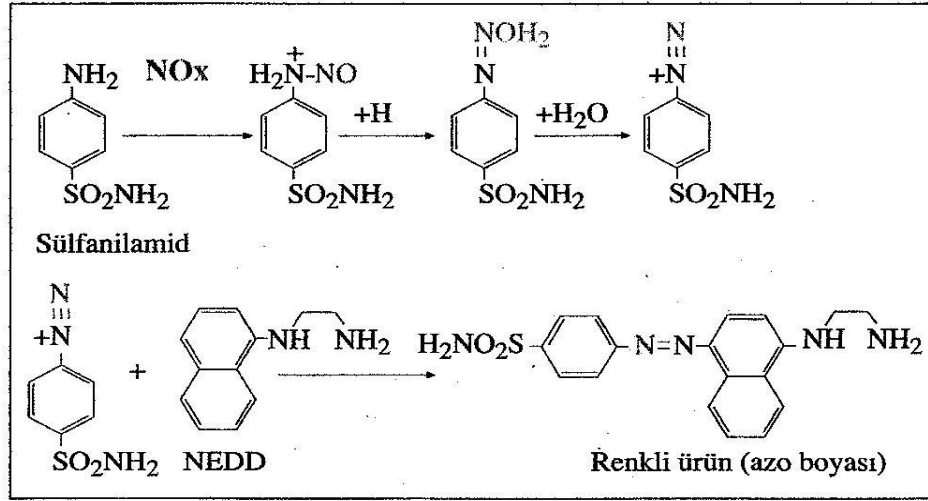
Deneyin Yapılışı: Spektrofotometre küvetine fosfat tamponu, CDNB, numune eklenip iyice karıştırıldı. 340 nm' de suya karşı sıfır ayarı yapıldıktan sonra absorbans değişimi 1-3 dakika takip edildi. Daha sonra küvete GSH eklendi ve absorbans değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. 340 nm' de ilk okunan absorbans değeri kör olarak alındı.

GST aktivitesi DNPG' un ϵ katsayısından yararlanılarak hesaplandı (ϵ : 10 Mm⁻¹.cm⁻¹).

Sonuçlar spesifik aktivite (SA), mIU/mg.protein olarak verildi.

3.5.3. Nitrik Oksit Sentaz aktivitesi tayini

Durak ve ark. (181)' nın tarif ettiği metoda göre çalışıldı. Metodun prensibi; asit pH' da sülfonilik asidin diazotizasyonuna dayanmakta olup bu molekül Naftiletilen diamin (NEDA) ile birleşip alifatik diazonyum kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleks 540 nm' de maksimum absorbands vermektedir.



Şekil 9. Nitrik oksit' in NEDA ve SA ile kompleks oluşturması reaksiyonu

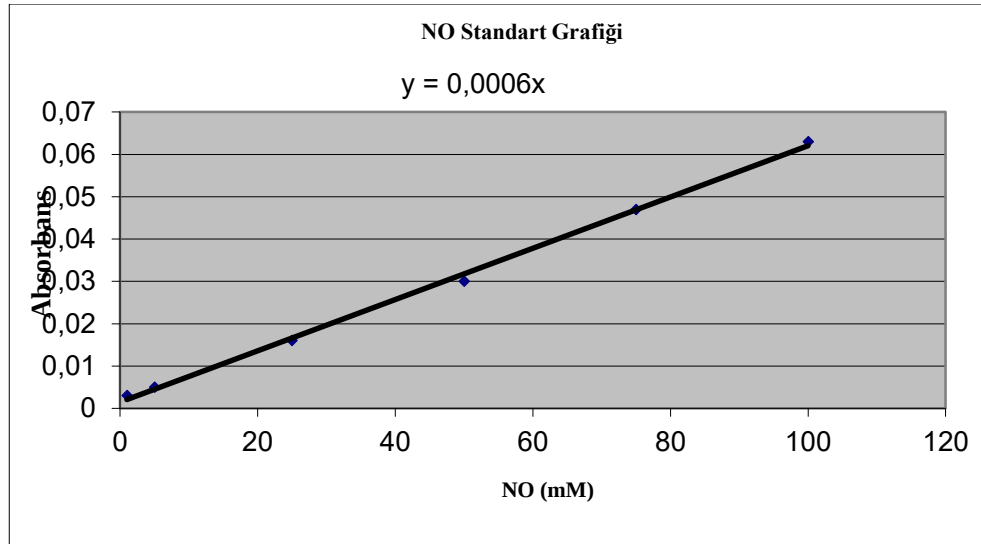
Reaktifler:

1. Arjinin 20 mM
2. HCl: 4 mM
3. Sülfanilik asit (SA): 20 mM
4. Naftiletilen diamin (NEDA): 12.5 mM

Deneyin Yapılışı: Numune tüplerine arjinin ve numune eklenip karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kör ve numune tüplerine HCl, SA, NEDA eklendi.

Son olarak kör tüpüne arjinin eklendikten sonra kör ve numune tüpleri oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 540 nm’ de suya karşı kör ve numunelerin absorbansları okutuldu.

Sonuçlar sodyum nitroprussid standart çözeltileri (1, 5, 25, 50, 75 ve 100 mM) ile yapılan çalışmadan elde edilen standart grafiklerden yararlanılarak (eğim) hesaplandı. Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg.protein olarak verildi.



Grafik 2. NO standart grafiği

3.5.4. CAT aktivitesi ölçümü

Numunelerdeki CAT aktivitesi tayini Aebi (182) metoduna göre yapıldı. Metodun prensibi; CAT enziminin katalizlediği $H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$ reaksiyonu gereği parçalanmış H_2O_2 'nin 240 nm'deki absorbanstaki azalması spektrofotometrik olarak 1-5 dakika boyunca takip edilir. H_2O_2 'nin ϵ değerinden (ϵ : 0.04098 litre/mmol.cm) CAT aktivitesi hesaplandı. Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg.protein olarak verildi.

3.5.5. Süperoksit Dismutaz

SOD aktivitesi Durak ve ark. (183) tarif ettiği metoda göre yapıldı, U/mg.protein olarak verildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bulgular ortalama $\pm$ standart hata (SH) olarak verildi. Veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık tespit edilen değişkenler, Bonferroni düzeltmeli Mann-Withney U testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde; GV düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,022$). D-İ/R gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür ($p=0,001$). GV, D-İ/R-D grubunda D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,023$), (Tablo-8, Şekil-1,8).

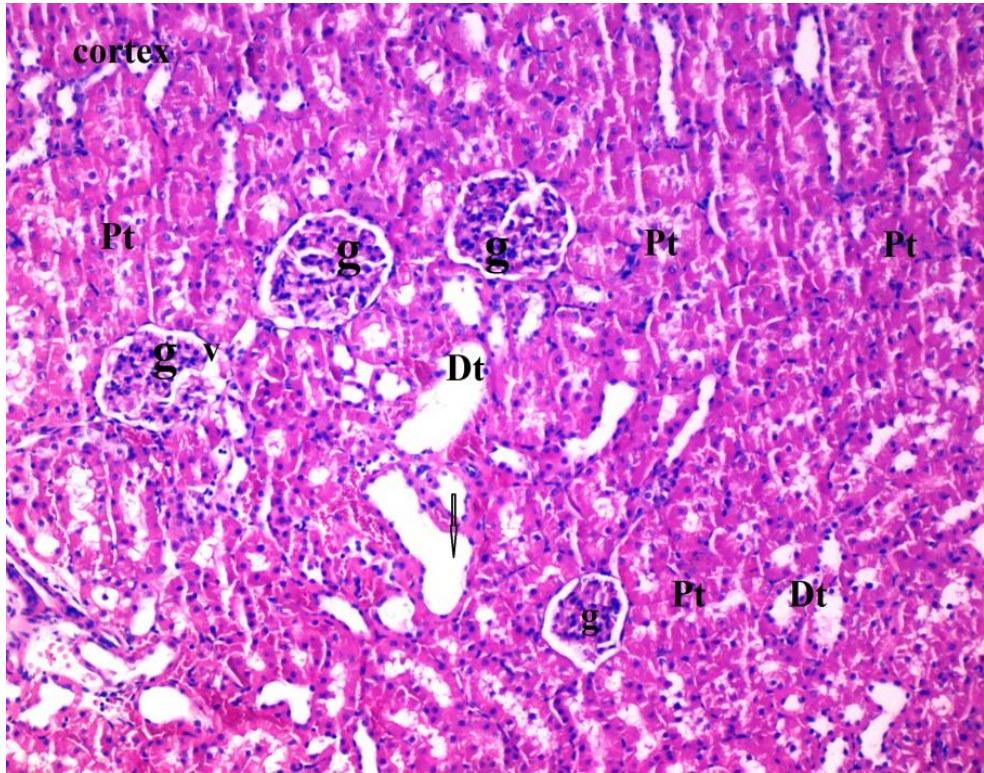
TD gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,007$). D-İ/R grubunda kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$). Ayrıca D-İ/R grubunda D-K grubuna göre de TD fazla görülmüştür ($p=0,034$), (Tablo-8, Şekil-1,8).

VVH gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,021$). D-K ve D-İ/R gruplarında kontrol grubuna göre VVH daha fazla görülmüştür ($p=0,030$, $p=0,008$, sırasıyla). Ayrıca D-İ/R-D grubunda D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0,008$), (Tablo-8, Şekil-1,8).

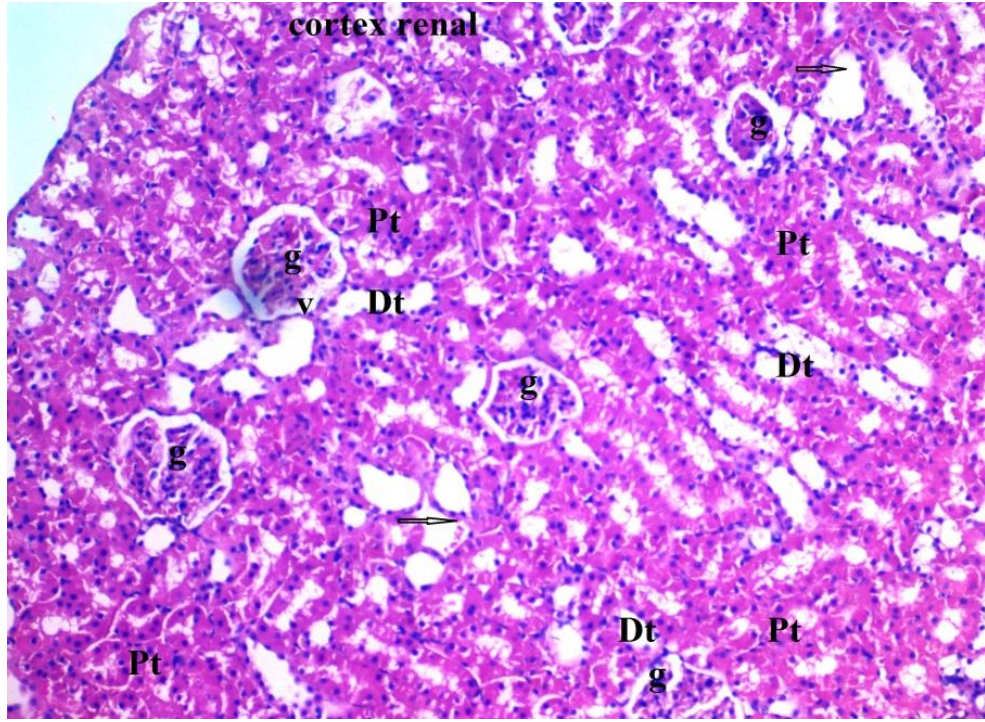
THS gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,013$). D-İ/R grubunda kontrol ve D-K gruplarına göre THS daha fazla görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,006$, sırasıyla). Ayrıca D-İ/R-S ve D-İ/R-D gruplarında D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0,025$, $p=0,006$, sırasıyla), (Tablo-8, Şekil-1,8).

Lİ gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,046$). D-İ/R grubunda kontrol grubuna göre Lİ daha fazla görülmüştür ($p=0,008$). Ayrıca D-İ/R-S grubunda D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0,008$), (Tablo-8, Şekil-1,8).

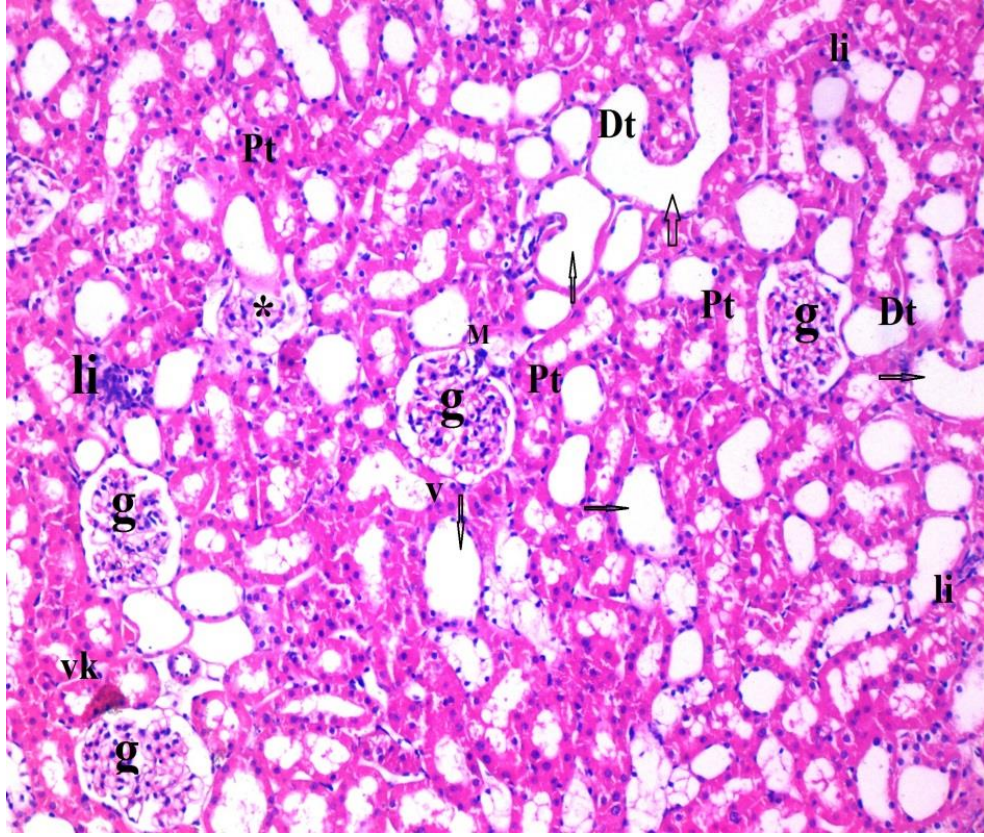
THDN, BSD ve THD gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,108$, $p=0,113$, $p=0,097$, sırasıyla), (Tablo-8, Şekil-1,8).



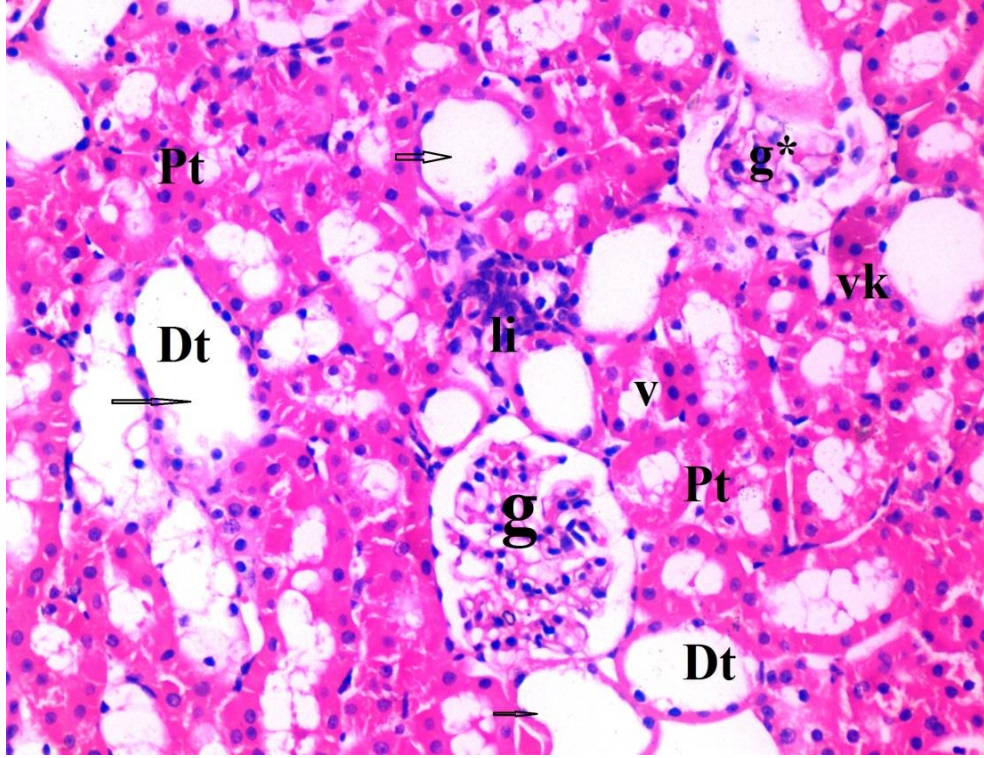
Resim 1. Kontrol grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, g: glomerül, ok: dilate tübül, v: vakuol) (H&EX10)



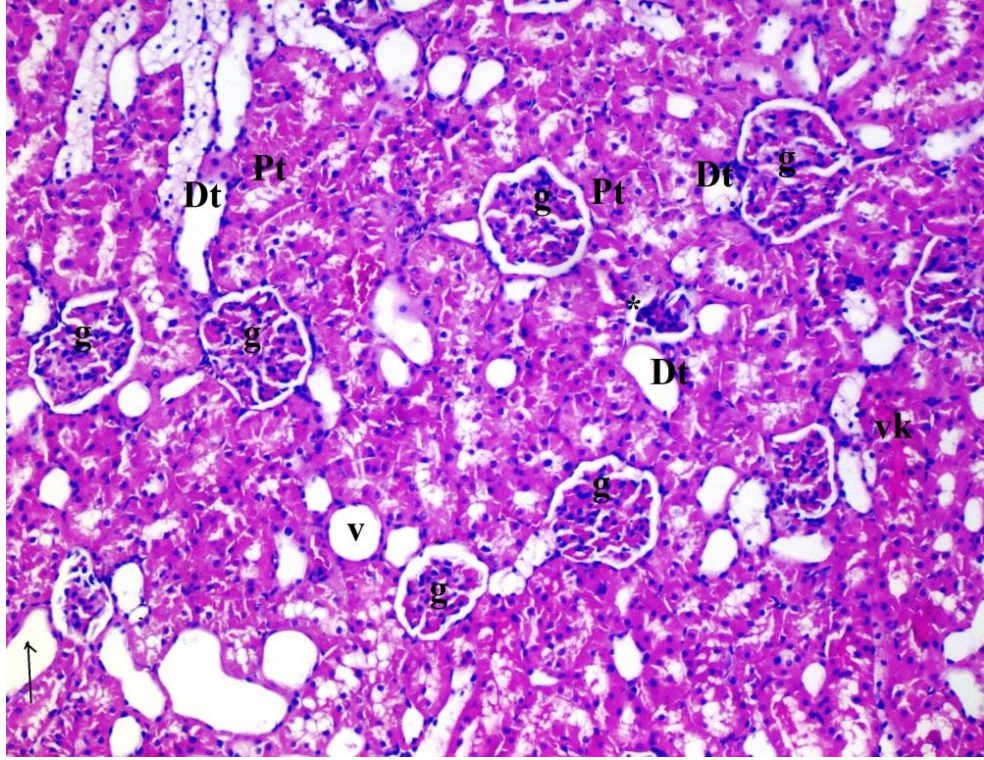
Resim 2. Diyabet kontrol grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, g: glomerül, ok: dilate tübül, v: vakuol) (H&EX10)



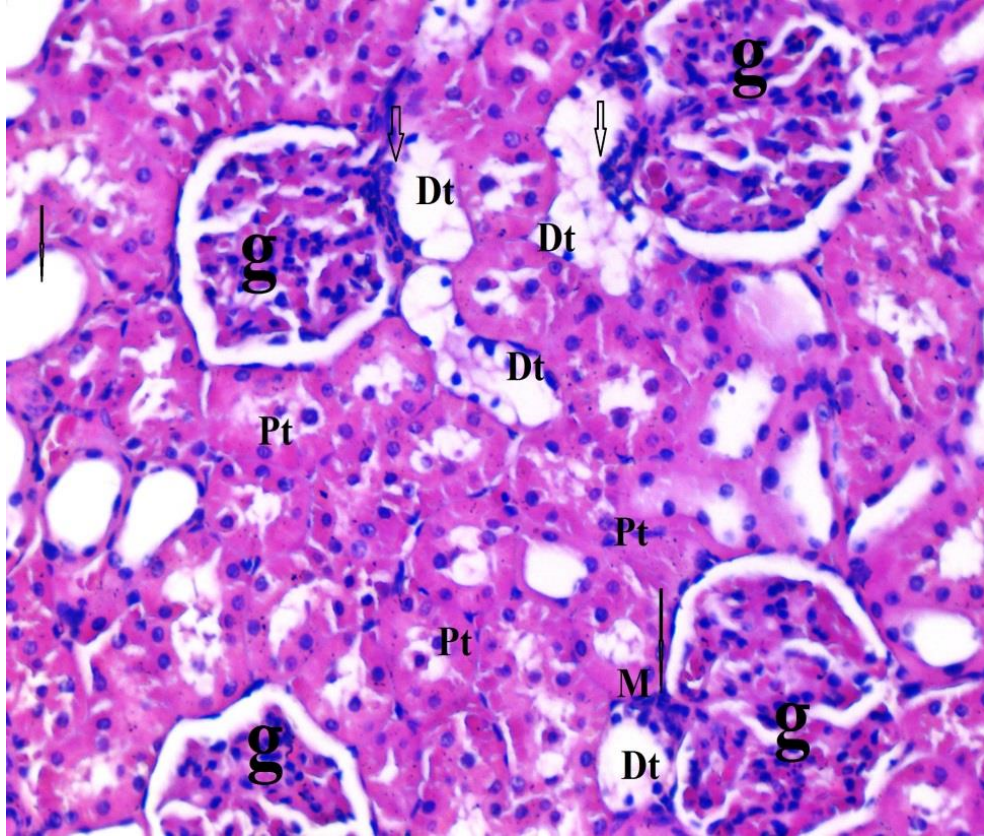
Resim 3. Diyabet iskemi reperfüzyon grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, v: vakuol, Li: lenfoid infiltrasyon, g: glomerül, *: dejenere glomerül, ok: dilate tübül, vk: vasküler konjesyon) (H&EX10)



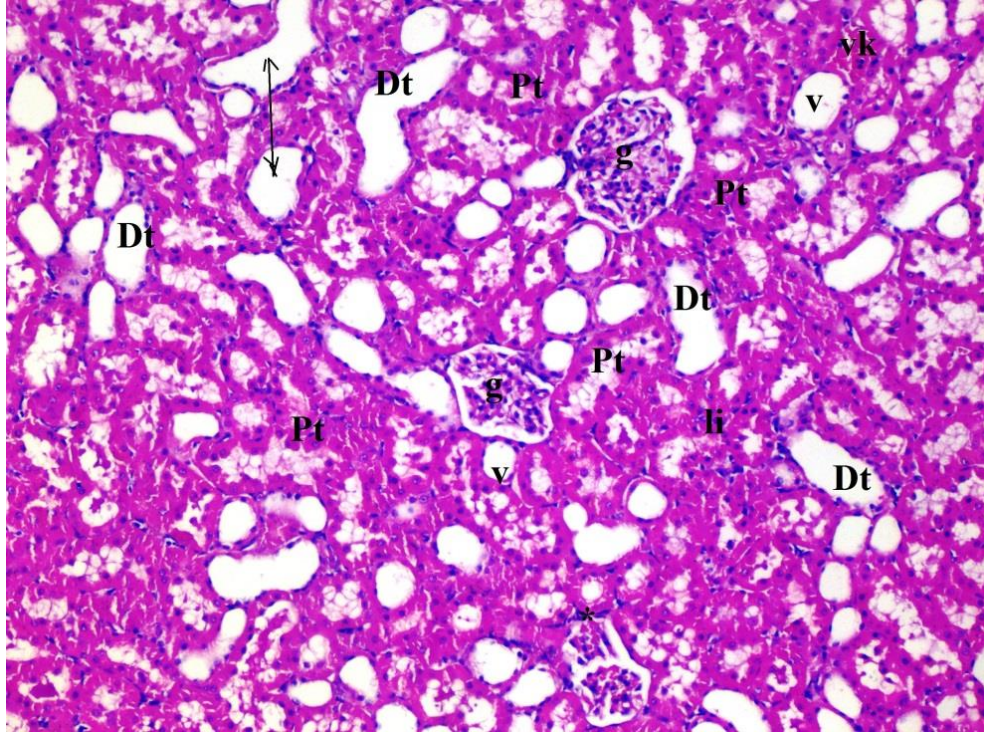
Resim 4. Diyabet iskemi reperfüzyon grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, v: vakuol, Li: lenfoid infiltrasyon, g: glomerül, *:dejenere glomerül, ok: dilate tübül) (H&EX20)



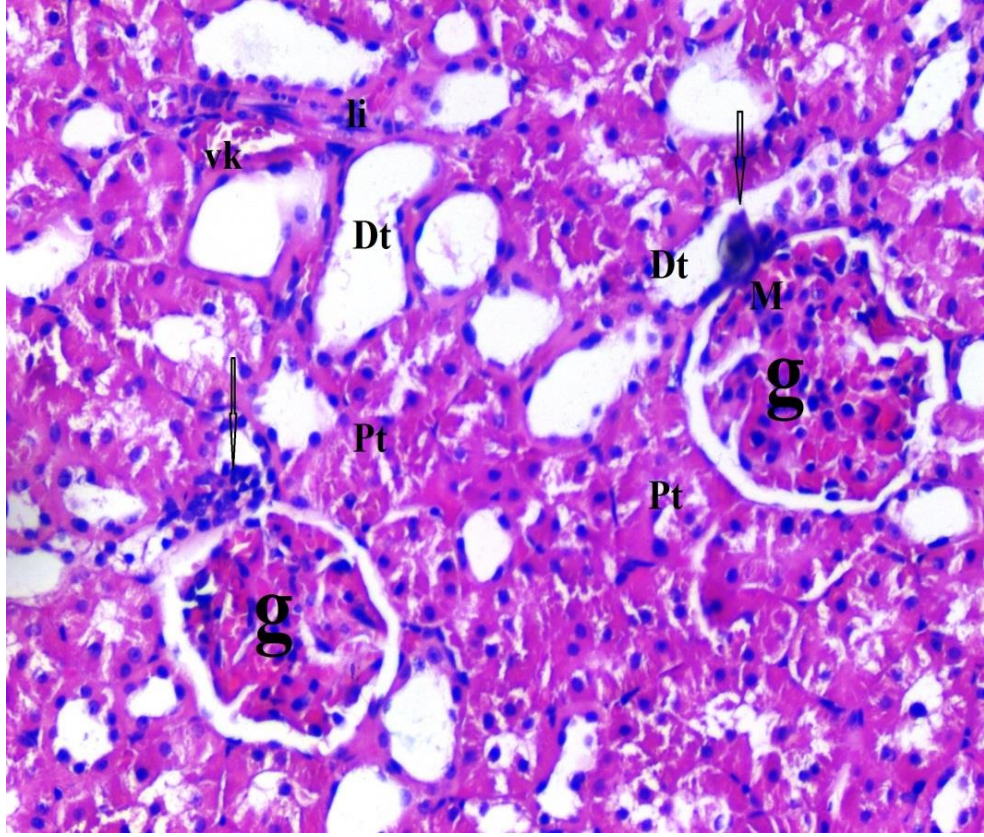
Resim 5. Diyabet iskemi reperfüzyon sevofluran grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, g: glomerül, v: vakuol, ok: dilate tübül, *:dejenere glomerül, vk: vasküler konjesyon) (H&EX10)



Resim 6. Diyabet iskemi reperfüzyon sevofluran grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, g: glomerül, v: vakuol, ok: dilate tübül, *:dejenere glomerül) (H&EX20)



Resim 7. Diyabet iskemi reperfüzyon desfluran grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, g: glomerül, v: vakuol, ok: dilate tübül, *:dejenere glomerül, vk: vasküler konjesyon) (H&EX10)



Resim 8. Diyabet iskemi reperfüzyon desfluran grubu böbrek dokusu (Pt: Proksimal tübül, Dt: Distal tübül, g: glomerül, v: vakuol, ok: dilate tübül, *:dejenere glomerül, vk: vasküler konjesyon) (H&EX20)

Tablo 8. Böbrek dokusu histopatolojik bulgular [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup D-K (n=6)	Grup D-İ/R (n=6)	Grup D-İ/R-S (n=6)	Grup D-İ/R-D (n=6)	P**
Glomerüler vakuolizasyon (GV)	0,33 $\pm$ 0,21	0,83 $\pm$ 0,17	1,33 $\pm$ 0,21*	0,83 $\pm$ 0,17	0,67 $\pm$ 0,21&	0,022
Tübüler dilatasyon (TD)	0,33 $\pm$ 0,21	1,00 $\pm$ 0,00	1,83 $\pm$ 0,31*,?	0,83 $\pm$ 0,31&	0,67 $\pm$ 0,33&	0,007
Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH)	0,33 $\pm$ 0,21	1,00 $\pm$ 0,00*	1,17 $\pm$ 0,17*	0,83 $\pm$ 0,31	0,50 $\pm$ 0,21&	0,021
Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz(THDN)	0,33 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,21	1,00 $\pm$ 0,00	0,50 $\pm$ 0,22	0,33 $\pm$ 0,21	0,108
Bowman space dilatasyon (BSD)	0,00 $\pm$ 0,00	0,33 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,21	0,17 $\pm$ 0,17	0,50 $\pm$ 0,21	0,113
Tübüler hyalin silindirler (THS)	0,17 $\pm$ 0,17	0,33 $\pm$ 0,21	1,17 $\pm$ 0,17*,?	0,50 $\pm$ 0,22&	0,33 $\pm$ 0,21&	0,013
Lenfosit infiltrasyonu (Lİ)	0,33 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,21	1,17 $\pm$ 0,17*	0,67 $\pm$ 0,21	0,33 $\pm$ 0,21&	0,046
Tübüler hücre dökülmesi (THD)	0,50 $\pm$ 0,22	1,00 $\pm$ 0,00	1,00 $\pm$ 0,00	0,67 $\pm$ 0,21	0,50 $\pm$ 0,23	0,097

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup D-İ/R ile karşılaştırıldığında; ? $p < 0.05$: Grup D-K ile karşılaştırıldığında

Gruplar serum GST enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). GST enzim aktivitesi D-K, D-İ/R, D-İ/R-S ve D-İ/R-D gruplarında K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0,0001$, tümü). Benzer şekilde, D-İ/R ve D-K-İ/R-D gruplarında D-K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,001$, $p=0,006$, sırasıyla). Ayrıca, D-İ/R-S ve D-İ/R-D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,030$, $p=0,006$, sırasıyla), (Tablo-9).

Gruplar serum CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,003$). CAT enzim aktivitesi, D-İ/R grubunda K ve D-K gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0,0001$, $p=0,024$, sırasıyla). Ayrıca, D-İ/R-S ve D-İ/R-D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,003$, $p=0,006$, sırasıyla), (Tablo-9).

Gruplar serum NOS enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,043$). NOS enzim aktivitesi D-İ/R grubunda K ve D-K gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,006$, $p=0,021$, sırasıyla). Ayrıca, D-İ/R-S ve D-İ/R-D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,027$, $p=0,017$, sırasıyla), (Tablo-9).

Gruplar serum TBARS enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). TBARS enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,002$, $p<0,0001$, $p=0,009$, $p=0,042$, sırasıyla). Benzer şekilde, D-İ/R grubunda D-K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,004$). Ayrıca, D-İ/R-S ve D-İ/R-D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0,0001$, $p=0,001$, sırasıyla), (Tablo-9).

Gruplar serum SOD enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). SOD enzim aktivitesi D-İ/R grubunda K ve D-K gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0,001$, $p=0,003$, sırasıyla). Ayrıca, D-İ/R-S ve D-İ/R-D grubunda D-İ/R grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak bulundu ($p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo-9).

Tablo 9. Oksidan durum parametre [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup D-K (n=6)	Grup D-İ/R (n=6)	Grup D-İ/R-S (n=6)	Grup D-İ/R-D (n=6)	P**
GST (mIU / mg.protein)	1,29 $\pm$ 0,11	10,09 $\pm$ 0,71*	12,55 $\pm$ 2,34*	8,24 $\pm$ 0,53*, &	6,96 $\pm$ 1,42*, &	<0,0 001
CAT (IU/mg.protein)	5439,40 $\pm$ 14 36,19	11661,60 $\pm$ 1368 ,07	19054,83 $\pm$ 3311,60 *,?	9253,50 $\pm$ 13 01,51 &	10120,33 $\pm$ 2 068,71 &	0,003
NOS (IU/mg.protein)	89,82 $\pm$ 34,5 3	162,72 $\pm$ 31,54	408,90 $\pm$ 129,07*,?	172,75 $\pm$ 55, 00&	152,22 $\pm$ 50,6 7&	0,043
TBARS (nmol/ mg.protein)	11,15 $\pm$ 1,91	23,61 $\pm$ 2,71*	34,72 $\pm$ 3, 05*,?	21,61 $\pm$ 2,89 *, &	19,04 $\pm$ 0,98* , &	<0,0 001
SOD (U/ mg protein)	78,85 $\pm$ 27,3 4	209,6 0 $\pm$ 28,03	493,78 $\pm$ 122,96*,?	111,75 $\pm$ 11, 50&	145,70 $\pm$ 37,9 8&	<0,0 001

P***: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup D-İ/R ile karşılaştırıldığında; ? $p < 0.05$: Grup D-K ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Damarı klempleme veya turnike uygulaması, bazı ameliyatlarda, ameliyat bölgesinde mümkün olduğunca kansız bir ortam sağlamayı ve böylece cerrahın çalışmasını kolaylaştırmayı amaçlayan bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin İ/R hasarına yol açabilme gibi bir sakıncası vardır. Çizgili kas dokusunda İ/R hasarlanması, hastaların morbiditesini olumsuz yönde etkileyen klinik bir durumdur. Bu operasyonlar sırasında böbrek fonksiyonlarını korumak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar; distal aort perfüzyonu ve selektif renal perfüzyon[182], lokal hipotermi[183] ve sol renal ven aracılığı ile soğuk kan ya da ringer laktat solüsyonu kullanarak retrograd renal perfüzyon sağlamak[184] olmuştur. Bununla ilgili olarak, hem bu hasarı azaltarak hastayı koruyacak hem de klempleme süresini uzatarak cerrahın işini kolaylaştıracak ilaçların uygulanması faydalı bir yaklaşım olacaktır. Bu nedenle, bu çalışma bazı dokuların İ/R hasarlanmasında koruyucu etkisi gösterilmiş [20, 21] volatil anestezipler olan sevofluran ve desfluranın diyabet oluşturulan rat alt ekstremitte İ/R hasarı modelindeki böbrek hasarı üzerine olası yararlı etkilerinin araştırılması amacıyla yapıldı.

Kas hücrelerinde İ/R hasarı sonucu önce geri dönüşümlü, iskeminin ilerleyen dönemlerinde hücre ölümünün gözlemlendiği geri dönüşümsüz zedelenme ortaya çıkar. Hücrede geri dönüşümlü zedelenmede akut hücresel şişme, nükleer kromatin kümeleşmesi, mikrovillusların kaybı, endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondri şişmesi (dilatasyon) gibi değişiklikler ortaya çıkar. ER’ da şişme sonucu protein

sentezi bozulur. Hipoksi düzelmez ise mitokondri fonksiyonlarının daha da kötüleşmesi ve membran permeabilitesinin artması daha fazla morfolojik bozulmaya neden olur. Geri dönüşümsüz zedelenmeye, mitokondrilerin daha şiddetli şişmesi ve mitokondri matriksinde şekilsiz, kalsiyumdan zengin yoğunlukların birikimi eşlik eder. Lizozomal membranların zedelenmesi, enzimlerin sitoplazma içine sızmasına yol açar. ER’ da lizis, fosfolipitlerin kaybı, hücre iskelet değişiklikleri, SOR oluşumu, lipidlerin yıkımı, protein sindirimi, kreatin kinaz (CK) ve LDH gibi enzimlerin ortaya çıkışı gözlenir. Çekirdekte ise kromatin bazofilisinde azalma (karyolizis), nükleer büzülme (piknoz) ve piknotik çekirdeğin parçalanması (karyorheksis) gözlenir. İRH’ nın ilerleyen döneminde hücre ölümü, “nekroz” ortaya çıkar[68, 185].

Reperfüzyon sendromunda esas olarak iki önemli komponent vardır. Bunlardan biri iskemik sahada oluşan lokal hasar, diğeri yetmezlikle sonuçlanan uzak organ hasarıdır. İskelet kası hem en büyük kütle olması hem de iskemik hasara en hassas dokulardan olması nedeniyle özellikle alt ekstremitte, İ/R hasarında önemli rol oynar. Alt ekstremitte İ/R hasarında mikrovasküler disfonksiyon ve kas değişiklikleri birbirleriyle paralel seyretmekte olup, prognoz kas hasarı miktarına bağlıdır. İskelet kası reperfüzyonu azottan türemiş reaktif azot türleri ve süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oksijenden türemiş reaktif oksijen türleri ile serbest radikal oluşumu ve proinflamatuvar maddelerin serbest bırakılmasıyla polimorfonükleer nötrofillerin aktivasyon ve adezyonuna sebep olur. Buna ek olarak, iskelet kası İ/R hasarı sonrası aktive olmuş proinflamatuvar ve zararlı

faktörler, hem venöz hem de lenfatik sistem aracılığı ile yayılarak distal organ hasarına neden olur. Lokal etkiler iskelet kası ve damar endotelinde gözlenirken, sistemik etkiler başlıca akciğer, kalp, beyin ve böbrekler olmak üzere tüm dokularda gözlenebilir[80]. Bu distal organ hasarı, başlangıçta kas kaynaklı inflamatuvar mediyatörler tarafından tetiklenen sistemik inflamatuvar cevap sendromu, akut respiratuvar distres sendromu ya da multi-organ disfonksiyon sendromunun bir bileşeni olabilir[186].

Uzak organlardan klinik olarak ilk belirti verenler akciğerler ve böbreklerdir. Bu organların yanı sıra, karaciğer, miyokard ve SSS fonksiyonlarının da etkilenmesiyle ÇOYS tablosu gelişebilir[83]. İ/R hasarı böbrekte oldukça sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara neden olan patolojik süreçlerdendir. Gelişen mekanizma ne olursa olsun İ/R hasarının sonucu geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre polarizasyonunda bozulma, apoptozis veya hücre ölümüdür.

Böbrek yüksek enerji gereksinimi ve karmaşık mikrovasküler damar ağı nedeniyle İ/R hasarına çok duyarlıdır. Böbrek İ/R hasarı transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonu, şok komplikasyonu ve kardiyak veya aortik cerrahide artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir[84]. Böbrek vücutta en iyi perfüze olan organ olması nedeniyle hipoperfüzyona da en çok duyarlı organlardan biridir. Abdominal aort cerrahisinde postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyon böbrek yetmezliğidir. Aortik cerrahide ABY oluşmasında en önemli fizyopatolojik mekanizma İ/R hasarıdır. Böbrek yetmezliğinde aortik klem uygulaması ve İ/R hasarı önemli yer tutar[82].

Bilinmektedir ki İ/R hasarı, ABH' nın iyi bilinen bir etken faktörüdür. Böbrek, hipoksik hasara diğer dokulara nazaran daha hassastır. Bunun sebebi de böbrekte bulunan özelleşmiş damar anatomisi ve böbrek dokularındaki düşük bazal pO₂ seviyesidir[187, 188]. Oksijene hücresel yanıt, akut iskemik hasarın patofizyolojisinde önemli rol oynar[189]. İskemiye uzun süreli maruziyet renal tübüllerin proksimal bölgelerinde epitelyal hücre ölümüne yol açar. Buna rağmen uzun süre iskemiye maruz kaldıktan sonra bile böbreğin normal doku yapısı ve işlevlerini kurtarmak mümkündür. İ/R hasarını takip eden inflamasyon sonrası hasarlı böbrek genellikle iyileşir. Aslında, proinflamatuvar/antiinflamatuvar ve hasar/onarım süreçleri, İ/R hasarının ardından tüm kurtarma işlemleri sırasında yakından iç içe geçmiştir[190].

Bazı enzimler, İ/R sırasında meydana gelen oksidatif strese bağlı hasara karşı intrasellüler antioksidan gibi çalışırlar. Bu enzimlerin yüksek aktiviteleri, inflamasyon ve sonraki akciğer hasarına karşı koruma gerektiren bu hücrelerin göstergesi olarak kabul edilebilir. Oksidoredüktazlar, birçok redoks reaksiyonlarını katalize eden enzimlerdir. Onların görevi oksijensiz radikaller, süperoksit, hidroperoksit, tek oksijen molekülleri ve hidrojen peroksitten serbest, nötral oksijen gazı dönüşümünü katalize etmektir. Oksidoredüktazlar CAT, SOD ve GSH-Px ile örneklenen en önemli serbest radikal temizleyici sistemlerini oluşturur. Oksidoredüktazlar, en önemli serbest radikal temizleyici sistemlerden birini temsil eder ve antioksidan işlev ötesinde bir hücre koruyucu rol oynar[191]. CAT, H₂O₂ yıkımını katalize eder ve CAT' ın yüksek kan düzeyleri antioksidan etkinliği

gösterir[192]. Akciğer ve kalp dokularına kıyasla karaciğer dokusunda daha fazla GST enzimi aktivitesi görülmektedir. Buna rağmen yüksek GST aktivitesi peroksidasyonla ilgili metabolitlerin ortadan kaldırılması için bir belirteç olarak kabul edilir ve çoğunlukla ROS' un neden olduğu hasarı gösterir[193].

Malondialdehit, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan stabil bir son üründür ve hücre duvarı peroksidasyonunun bir işaretleyicisi olarak kabul edilir. MDA' nın plazma ve doku düzeyleri, oksidatif stres ve İ/R' u izleyen sistemik cevabın iyi göstergesi olarak kabul edilir[194]. Doku İ/R hasarında, ksantin oksidaz enzimi, mitokondriyal oksidasyon, siklooksijenaz aracılı doymamış yağ asidi oksidasyonu, katekolamin oksidasyonu, sitokrom p 450 aracılı oksidasyon, lökosit NADPH oksidaz aktivasyonu, demir salınımı ve redoks siklusu lokal ve sistemik SOR oluşumuna katkıda bulunur. Bununla birlikte her doku için baskın sistem farklıdır. Artmış SOR (özellikle hidroksil radikali), hücre zarı fosfolipitlerinin (araşidonik asit, linoleik asit ve linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri) peroksidasyonuna neden olarak hücre zarı bütünlüğünde bozulma, hücre şişmesi ve arşidonik asit / lipit peroksil salınımına neden olur. Bu süreçte, zincirleme bir serbest oksijen ve yağ asidi radikali oluşumu ile ilerleyici hücre zarı hasarı gerçekleşir[73]. Dolayısıyla, bu kısır döngü sırasında meydana gelen ve stabil bir molekül olan MDA düzeyi ölçümü ile ROS ve membran hasarı derecesi hakkında fikir sahibi olunabilir[195]. Malondialdehit TBARS olarak ölçülmektedir. MDA spesifik olmamakla birlikte lipit peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir[95]. Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en

önemli mekanizmalardan biri lipit peroksidasyonudur[113]. MDA gibi lipit peroksidasyonu son ürünleri, ateroskleroz ve diyabetin geç komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir[114]. Diyabetik hastaların lipit peroksidasyonu yoluyla artmış oksidatif strese maruz kaldıklarını ve MDA seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır[115].

İskelet kası İ/R hasarı, yeniden oksijenlenmeye bağlı olarak serbest oksijen radikali üretimine yol açar ve lipit peroksidasyonu ve NF- κ B (Nükleer Faktör kappa B) sinyal yolu aracılığı ile IL-6, IL-1 VE TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Buna ek olarak, iskelet kası İ/R hasarı sadece kası etkilemez, aynı zamanda uzak organ hasarına neden olarak çoklu organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir[190].

Diyabetes Mellitus, insülinin yetersiz salgılanması, etki mekanizması veya her ikisinde meydana gelen bozukluk neticesinde meydana gelen, genetik olan kronik bir metabolizma hastalığıdır[196, 197]. Diyabetin nedeni ne olursa olsun hiperglisemik tablo diyabetin belirgin sonucudur. Hiperglisemi, glukoz oksidasyonuna, proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna ve bu proteinlerin oksidatif yıkımına neden olur. Serbest radikallerin varlığı DM' ta oksidatif stresin oluşmasına neden olabilmektedir[198, 199]. Shah ve arkadaşları, diyabette oksidatif stres artışı ve hücrel antioksidan miktarındaki azalmanın böbrek fonksiyonunda azalmaya, böbrek tübüler hasarına ve proteinüriye neden olduğunu bildirmişlerdir[200]. Ayrıca; son dönem böbrek hastalığı, morbid obezite, DM ve hiperkolesterolemi gibi artmış kronik oksidatif stres altındaki hasta gruplarında

bazal reaktif oksijen düzeyleri artmış olarak saptanmıştır[201]. Oksidatif stresin artması, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini arttırmaktadır[202]. DM' un hasar oluşturduğu hedef organlar arasında böbrekler önemli yer tutmaktadır. Uladimir çeşitli organlarda, özellikle de böbreklerde oluşan defekt ve fonksiyon bozukluklarının hipergliseminin uzun süreli etkisi olabileceğini öne sürmüştür[203]. DM' ta kolay oluşan idrar yolu ve renal enfeksiyonlar ve makrovasküler bozulmalar nefropati gelişimine zemin hazırlamaktadır[204]. Dokuları ve hücreleri oksidatif hasardan, antioksidan etkisi gösteren enzimatik olan ve olmayan antioksidan sistemler korur[202].

Yapılan çalışmalarda lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA' nın ve diğer lipit peroksidasyon ürün düzeylerinin diyabet oluşturulmuş ratların böbrek dokularında anlamlı derecede arttığı vurgulanmıştır[202].

Tip-2 DM' daki artan inflamatuvar yanıttan sorumlu mekanizmalar ve bunun Tip-2 DM böbreğinde gözlenen şiddetli böbrek İ/R hasarına etkisi açık değildir. ROS ve NO, İ/R hasarı sırasında hücre hasarına aracılık etmede önemli rol oynar. İnflamasyon, adezyon molekülleri, sitokinler ve merkezi rol oynayan bazı hücrelerle İ/R patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Nötrofiller, İ/R hasarı sırasında yüksek seviyede ROS üreten inflamatuvar hücrelerdir. Myeloperoksidaz nötrofillerde bulunan ve oksidatif hasarı başlatan, hücre sel bileşenlere toksik bir ajan olan hipoklorik asidin oluşumunu katalize etmek için bulunmuştur. Jarald ve arkadaşları diyabetik ratlardaki üre ve kreatinin değerlerinin anlamlı olarak yüksek saptandığını bildirmiştir[205] ve diyabetik ratlardaki böbrek

fonskiyonlarındaki bozulmanın ROS miktar artışına bağlı olabileceğini ve bu artışın doku hasarına ve lipid peroksidasyonunda artışa yol açtığını öne sürmüşlerdir. Diyabetik hastalar, ileriki yaşamlarında diyabetik nefropati nedeniyle böbrek transplantasyonuna ihtiyaç duyabilirler. İ/R hasarı bu süreçte tehlikeli komplikasyonlardan biridir.

Diyabette kısa süreli (30 dk) iskemide, son dönem böbrek hastalığı olan ilerleyici böbrek hasarına yol açsa bile, böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilir olduğu ispatlanmıştır. Streptozosinle diyabet oluşturulan ratlarda İ/R hasarına böbreğin duyarlılığı artmıştır.[206] Bu nedenle, biz çalışmamızda böbrek İ/R hasarı oluşturmak için diyabetik ratları kullandık.

Ekstremitte cerrahisi, kansız bir alan oluşturmak için turnike kontrolü altında yapılabilir, ancak bu teknik iskelet kası İ/R hasarının en yaygın biçimlerinden birine neden olur. Turnike şişirilmesi ile beraber uzun süreli iskemi ve takip eden reperfüzyon doku hasarı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonuna neden olur. İ/R sırasında oluşan SOR' nin neden olduğu hücre membranındaki lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve doku hasarının derecesini belirten MDA salınımına yol açar. Oksidatif stres oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanabilir. Fazla oksidanlar ve/veya antioksidan tükenmesi organizmada oksidatif strese neden olur[207].

Dobashi ve ark.[208] çalışmalarında antioksidan enzimlerin iskemi süresince azaldığını göstermiştir. İskemik hasarın derecesinin, SOR' nin miktarı ile korele olarak bulunduğu çalışmada ayrıca Muse ve ark.[209] yaptıkları bir

Çalışmada böbrek hasarının heterojen olmasının antioksidan enzimlerin böbrekte farklı hücre tiplerinde farklı dağılım göstermiş olmasından kaynaklanabileceğini göstermişlerdir.

Böbrek İ/R hasarı, ABY nedeniyle artmış mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir. Böbrek transplantasyonu, bypass süreçleri, renal anjiyoplasti ve renal pedikül ve renal arterlerin üzerinde aortun klemp lenmesinin sık olduğu ürolojik ya da vasküler vakalar gibi farklı klinik cerrahiler renal perfüzyonun geçici olarak durdurulması veya azaltılmasını gerektirir. İskemik dokuya kan akışının yeniden dönüşü her ne kadar normal işlevlerin geri kazanılmasıyla sonuçlansa da reperfüzyon sırasında doku paradoksal şekilde hasarlanabilir. Bu duruma neden olan organ disfonksiyonu genellikle artmış mikrovasküler permeabilite, interstisyel dem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, parankimal hücre disfonksiyonu, azalmış vazoreğlasyon ve nekroz ile ilişkilidir[210].

Bir meta analiz geçtiğimiz 5 dekatta ABH nedeniyle oluşan mortalite oranının %50 olarak değişmeden kaldığını göstermiştir. Operasyon geçiren hastaların yaklaşık %1'inde ABH gelişmektedir, fakat kardiyak operasyon geçiren hastalarda perioperatif ABH mortalitesi % 83'lere kadar ulaşabilir. 2672 hastalık geniş bir retrospektif çalışmada koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastalarda perioperatif akut böbrek hasarının 14 kat artmış mortaliteye yol açtığı grlmştir. ABH ayrıca vasküler müdahale, ürolojik, böbrek ve karaciğer transplantasyonu gibi cerrahilerle bağlantılıdır.

Ek olarak ABH %50'lere varan oranda hastanede kalma süresini önemli ölçüde arttırmaktadır. Gelişmiş tekniklerin sonucu olarak operasyon geçiren popülasyonun yaş ortalaması artmakta ve artmış komorbidite görülmektedir. Bu da hastalarda görülen ABH' nın kötüleşmesine yol açmakta ve sağlık hizmetlerindeki yükün devam etmesine neden olmaktadır.

İleri yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyak fonksiyon düşüklüğü ve daha önceden renal hastalığın olması gibi yüksek riskli hastaların, İ/R'nin kaçınılmaz olduğu kardiyak, vasküler ve transplantasyon operasyonlarında ABH geliştirme oranı ve mortaliteleri daha yüksektir[211].

Collino ark' ları[212] çalışma sonuçlarının diyabetik hayvanlarda hipergliseminin İ/R hasarına böbrek duyarlılığının arttığını gösteren önceki bulgularla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir[213, 214]. Diyabet ve güvenlik açığı artmış iskemik bir böbreğin arasındaki ilişki yakın zamanlı çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir[215, 216]. İ/R' da artmış böbrek duyarlılığının altında yatan mekanizmalar her ne kadar bilinmese de lokal inflamatuvar yanıt ile ilgilidir[212].

Vaghasiya ve ark.' larının[206] çalışmalarında, rat böbreğinin histopatolojik değerlendirmesinde DM+Rİ/R grubunda yapısal böbrek hasarı görülmüştür. Böbrek İ/R hasarı normalde de olduğu gibi diyabetik farelerde de tübüler hücre şişmesi, tübüler dilatasyon, epitelyal ve interstisyel ödem, nekroz gibi karakteristik morfolojik değişikliklere neden olmuştur.

Operasyon esnasında ABH gelişen hastaları önlemedeki efektif stratejiler yetersizdir. Bu yüzden perioperatif dönemde gelişen ABH' nı önlemede ve tedavi etmede acil olarak yeni formüllere ihtiyaç vardır. Perioperatif periyotta renoprotektif özellikler gösteren selektif anestetik ajanların kullanılması umut verici bir çıkış yoludur[211].

Sevofluran ve desfluranı da kapsayan bir dizi çalışmada volatil anestezi ajanların inflamasyon değerlerini düşürdüğü böylece İ/R hasarına karşı koruyucu oldukları daha önce gösterilmiştir [21, 217].

Hem deney hayvanlarında[218] hem de kalp damar cerrahisi geçiren hastalarda[219] yapılan ve giderek artan sayıdaki çalışmalar, volatil anesteziklerin iskemik durumların hemen öncesinde veya sonrasında uygulanmasının iyileştirici etkisi olduğundan bahsetmektedir.

Sevofluranın antiinflamatuvar özellikleri vardır. Çeşitli çalışmalar, gerek iskemi sırasında gerek iskemi sonrasında uygulanan sevofluran anestezisi altında İ/R hasarına karşı böbrek fonksiyonlarının korunduğunu göstermiştir[217, 220].

Çeşitli çalışmalar sevofluran pre-medikasyonunun kalp[221] akciğer[222] ve böbrekleri[217, 220] İ/R hasarına karşı koruduğunu göstermiştir.

Zhou ve arkadaşları sevofluran pre-medikasyonunun da iskemi toleransını artırarak iskemiye karşı böbreği koruyabileceğini göstermiştir[220]. Sevofluran bu etkisini reseptör bağımsız tirozin kinazın steroid reseptör koaktivatörünü (Src) ve fokal adhezyon kinaz (FAK) salınımını etkileyerek yapmıştır.

Sun ve arkadaşları[223] ise sevofluran pre-medikasyonunun İ/R hasarı üzerindeki etkisini mezenkimal kök hücrelerin hasarlı bölgeye göçünü tetikleyerek yaptığını göstermiştir. Bu göç HIF-2alfa salınımını artırarak tetiklenmiştir.

Guye ve ark.[87] tarafından tavşanlarda yapılan İ/R kaynaklı tübüler nekroz derecesi, piknotik çekirdek ve hyalen kılıf miktarının değerlendirildiği çalışmada desfluranın sonuçları anlamlı oranda iyileştirdiği gösterilmiştir.

Lee ve ark.[88] sevofluranın farelerde İ/R kaynaklı TGF-Beta1 ve SMAD3 pozitif olan deneklerde nekrozu ve böbrek hasarını azalttığını göstermişlerdir. Yine Lee ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmayla[21], iskemi süresince ve sonrasında reperfüzyonun ilk 3 saatinde volatil anestezi kullanımı böbrek fonksiyonları ve yapısı üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmayla, anti-iskemik etkinlik ve reperfüzyon hasarını azaltıcı spesifik bir etki arasındaki ayrımı yapmak için mümkün değildir. Ek olarak klinik pratikte uzun uygulama süresi de bu durumu net olarak yansıtmayacaktır. Bu çalışmada renal iskemiden 30 veya 45 dakika sonraki değişiklikler ve akabinde desfluran uygulanmasından kısa bir süre (15 dakika) sonra koruyucu etkinlik karşılaştırılmıştır.

Obal ve ark.[224] ratlarda yapmış oldukları bir çalışmada reperfüzyonun başlangıcında 15 dakika boyunca desfluran uygulanması, böbrekte İ/R hasarını azaltmıştır. Renal arterin oklüze olması sonrasında uygulama zamanlarına göre değerlendirilirse etkinlik 30. dakikada 45. dakikadan daha belirgin olarak kaydedilmiştir.

Lee ve ark.[21] ratlarda renal İ/R hasarında halotan, isofluran, sevofluran ve desfluranın etkilerini araştırdıkları bir çalışmada sadece hem iskemi hem reperfüzyon süresi boyunca volatil anestezik alan fareler ciddi ABY' den korunabilmiş. Ancak volatil anesteziklerin koruyucu etkinliğinin iskemi sırasında mı, reperfüzyon sırasında mı yoksa hem iskemi hem reperfüzyon sırasında mı kullanımı konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bizim bulgularımızdan farklı olarak bu çalışmada desfluranın renoprotektif etkileri sevoflurandan daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda; ABH oranının yüksek oranda görüldüğü diyabetli hasta ve İ/R'nin kaçınılmaz olduğu kardiyak, vasküler operasyon yöntemini içeren deney modeli kullanılmıştır. Bu amaçla ratlarda diyabet oluşturulmuş, kronik etkilerinin ortaya çıkması için bir ay beklenilmiştir. Sonunda da alt ekstremitte İ/R yapılarak sevofluran ve desfluranın koruyucu etkileri araştırılmıştır.

Bulgularımız, farklı dokularda İ/R çalışılan Li ve ark.[221], Kalb ve ark.[222] ait verilerle uyumlu bulunmuştur. Sevofluran ve desfluran gruplarında SOD, CAT, SGT, TBARS düzeyleri ilaç uygulanmayan İ/R grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Farklı olarak NOS değeri sevofluran grubunda diyabet kontrol, desfluran ve kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler sevofluran ve desfluranın alt ekstremitte abdominal aorta klemplenmesi ile oluşturulan İ/R hasarının etkilerini azalttığı şeklinde yorumlanmıştır.

Ayrıca literatürle uyumlu şekilde diyabet oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre GST, NOS, CAT, TBARS ve SOD düzeylerini anlamlı olarak artmış bulduk.

Bizim çalışmamızda glomerüler vakuolizasyon (GV), tübüler dilatasyon (TD), vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman space dilatasyon (BSD), tübüler hyalin silindirler (THS) ve lenfosit infiltrasyonu (Lİ) diyabet İ/R grubunda; diyabet kontrol, sevofluran, desfluran ve kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde artmıştır. Tübüler hücre dökülmesi (THD) diyabet İ/R grubunda diyabet kontrol grubu anlamlı bir farklılık göstermemiştir. GV, TD, VVH, THDN, THS, Lİ, THD parametreleri desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı derecede azalmışken BSD’ de desfluran grubunda anlamlı olarak artmıştır. Bu biyokimyasal ve histopatolojik bulgular reperfüzyonun 2. saatinde sevofluran ve desfluranın parsiyel renoprotektif etkisi varlığını göstermektedir.

6. SONUÇ

Diyabet, hem ülkemizde hem de tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. DSÖ tarafından “salgın” (epidemi) olarak ifade edilen bu kronik hastalık, komplikasyonları dolayısıyla insan vücudunda birçok sistem ve organın olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır. Diyabet sıklığındaki bu artışın en önemli nedenleri sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve bunlarla ilişkili olarak obezitenin artmasıdır. Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk 10 hastalık arasında sayılan diyabet, 2015 yılında ölümler 5 milyona ulaşmakta, harcamalar ise 673 milyar doların üzerinde olup, 2040 yılında 1.452 milyar doların üzerinde olacağı öngörülmektedir[31]. Dünya Sağlık Örgütü ise diyabetin 2030 yılında yedinci önde gelen ölüm sebebi olacağını tahmin etmektedir[32]. Ciddi morbidite ve mortalitesinin yanında hem bireyler hem de ülkeler için önemli bir mali yük getirmektedir.

Ülkemizde 7 milyondan fazla diyabetli hastanın yaşadığı ve 20 yaş üstü nüfusumuzun %42.4’ünde diyabet veya prediyabet olduğu bilinmektedir. Ayrıca, yine ülkemizde 20 yaş üstü nüfusumuzun %68.7’si obez veya fazla kilolu sınıfına girmektedir. SGK verilere göre ülkemizde diyabet ve neden olduğu sorunlar için yapılan harcamalar yılda yaklaşık 10 milyar TL’ye yaklaşmıştır. Bu rakam ülkemizde sağlık harcamalarının %23’ünü oluşturmaktadır. Bu durum, diyabetin ülkemizde hem mevcut şartlarda ciddi boyutlara ulaştığının hem de gelecek için önemli bir tehdit oluşturduğunun ve ülkemiz ekonomisi açısından da önemli bir sorun olduğunun bir kanıtıdır[225].

Artan sayıda DM' li hasta ameliyat olmakta ve bunlarda mortalite ve morbidite hala yüksek oranda görülmektedir. Kardiyovasküler ve vasküler cerrahilerde böbrek hasarı diğer ameliyatlara göre yüksek oranda görülmektedir. Bu amaçla böbrek hasarını önleyici stratejiler araştırılmaktadır.

Diyabet oluşturulan ratlarda iskemi ile birlikte uygulanmaya başlayan sevofluran ve desfluranın lipit peroksidasyonunu ve oksidatif stresi azalttığını ve böbrek histopatolojisinde meydana gelen hasarlanmayı düzelttiğini tespit ettik. Diyabetli ratlarda İ/R hasarında bu volatil ajanların renoprotektif etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Robertshaw, H. and G. Hall, *Diabetes mellitus: anaesthetic management*. Anaesthesia, 2006. **61**(12): p. 1187-1190.
2. McAnulty, G., H. Robertshaw, and G. Hall, *Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus*. British journal of anaesthesia, 2000. **85**(1): p. 80-90.
3. McAnulty, G. and G. Hall, *Editorial II Anaesthesia for the diabetic patient*. British journal of anaesthesia, 2003. **90**(4): p. 428-429.
4. Gu, W., et al., *Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2003. **98**(3): p. 774-779.
5. Giquel, J., et al., *Diabetes mellitus in anaesthesia*. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease, 2012. **12**(2): p. 60-64.
6. Miller, R.D., et al., *Miller's anesthesia*. 2014: Elsevier Health Sciences.
7. Kadoi, Y., Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. Journal of anesthesia, 2010. **24**(5): p. 739-747.
8. Xu, S.-Q., et al., *Effects of Wy14643 on hepatic ischemia reperfusion injury in rats*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(45): p. 6936-6942.

9. Montalvo-Jave, E.E., et al., *Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury*. Journal of Surgical Research, 2008. **147**(1): p. 153-159.
10. Joyce, M., et al., Pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion. Journal of Surgical Research, 2001. **101**(1): p. 79-84.
11. Gelman, S., *The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1995. **82**(4): p. 1026-1057.
12. Ozcan, A.V., et al., The effects of iloprost and vitamin C on kidney as a remote organ after ischemia/reperfusion of lower extremities. Journal of Surgical Research, 2007. **140**(1): p. 20-26.
13. Chertow, G.M., et al., *Preoperative renal risk stratification*. Circulation, 1997. **95**(4): p. 878-884.
14. Conlon, P.J., et al., *Acute renal failure following cardiac surgery*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1999. **14**(5): p. 1158-1162.
15. Star, R.A., *Treatment of acute renal failure*. Kidney international, 1998. **54**(6): p. 1817-1831.
16. Jones, D.R. and H.T. Lee, *Protecting the kidney during critical illness*. Current Opinion in Anesthesiology, 2007. **20**(2): p. 106-112.

17. Gu, J., et al., Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Critical care*, 2011. **15**(3): p. 1.
18. Bedirli, N., et al., Hepatic energy metabolism and the differential protective effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat hepatic ischemia-reperfusion injury model. *Anesthesia & Analgesia*, 2008. **106**(3): p. 830-837.
19. Guzmán-De La Garza, F.J., et al., Ketamine reduces intestinal injury and inflammatory cell infiltration after ischemia/reperfusion in rats. *Surgery today*, 2010. **40**(11): p. 1055-1062.
20. Lee, H.T., et al., Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2007. **293**(3): p. F713-F722.
21. Lee, H.T., et al., *Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia–reperfusion injury in vivo*. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2004. **101**(6): p. 1313-1324.
22. Drachman, R.H., R.K. Root, and W.B. Wood, Jr., Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defense. I. Demonstration of a defect in phagocytosis. *J Exp Med*, 1966. **124**(2): p. 227-40.

23. Sukov, W. and D.S. Barth, Three-dimensional analysis of spontaneous and thalamically evoked gamma oscillations in auditory cortex. *J Neurophysiol*, 1998. **79**(6): p. 2875-84.
24. Hsu, C.C. and S.C. Lai, Matrix metalloproteinase-2, -9 and -13 are involved in fibronectin degradation of rat lung granulomatous fibrosis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Int J Exp Pathol*, 2007. **88**(6): p. 437-43.
25. Horiuchi, N., et al., Absence of regulatory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on 25-hydroxyvitamin D metabolism in rats constantly infused with parathyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun*, 1976. **73**(4): p. 869-75.
26. Özköse, Z., B. Menteş, and A. Görgül, *Deney Hayvanlarında Anestezi*. Ankara: Barok Ofset, 1998: p. 120-121.
27. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2010. **33 Suppl 1**: p. S62-9.
28. American Diabetes, A., *Standards of medical care in diabetes--2008*. Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 1**: p. S12-54.
29. Chen, L., D.J. Magliano, and P.Z. Zimmet, *The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives*. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. **8**(4): p. 228-36.

30. Group, I.D.F.D.A., Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013. **100**(2): p. 277-9.
31. Group, I.D.F.D.A., *IDF Diabetes Atlas 7th edition*. 2015: p. 144.
32. Mathers, C.D. and D. Loncar, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006. **3**(11): p. e442.
33. Onat, A., et al., [Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2009. **37**(3): p. 155-60.
34. Satman, I., et al., Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1551-6.
35. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013. **28**(2): p. 169-80.
36. Group, I.D.F.D.A., Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. **109**(3): p. 461-5.
37. Satman, İ., et al., *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu*. Ankara: Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti., 2015. **7**: p. 228.

38. American Diabetes, A., *Standards of medical care in diabetes--2011*. Diabetes Care, 2011. **34 Suppl 1**: p. S11-61.
39. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 2012. **35**(Supplement 1): p. S64-S71.
40. ATMACA, A., *Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri*. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2012. **29**(1s).
41. Dinççağ, N., *Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum*. İç Hastalıkları Dergisi, 2011. **18**(4): p. 181-223.
42. Bennett, P.H. and W.C. Knowler, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis*. Joslin's Diabetes mellitus, 2005. **14**: p. 331-339.
43. Alberti, K.G.M.M. and P.f. Zimmet, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine, 1998. **15**(7): p. 539-553.
44. Scheen, A.J., et al., Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes/metabolism research and reviews, 2010. **26**(7): p. 540-549.

45. Bruce, D.G., et al., Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 1988. **37**(6): p. 736-744.
46. McPhee, S. and G. Hammer, *Pathophysiology of Disease: An introduction to Clinical Medicine*. The MacGraw Hill Co. 2006, Inc.
47. Satman, İ., C. Yılmaz, and Ş. İmamoğlu, *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. İstanbul: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 2013. **6**: p. 15-24.
48. Tripathi, B.K. and A.K. Srivastava, *Diabetes mellitus: Complications and therapeutics*. *Medical Science Monitor*, 2006. **12**(7): p. RA130-RA147.
49. Brown, W.V., Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *The American journal of cardiology*, 2008. **102**(12): p. 10L-13L.
50. Resnikoff, S., et al., *Global data on visual impairment in the year 2002*. *Bulletin of the world health organization*, 2004. **82**(11): p. 844-851.
51. Kaneto, H., et al., Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of inflammation*, 2010. **2010**.
52. Control, C.f.D. and Prevention, *National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the*

United States, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011. **201**(1).

53. Group, U.P.D.S., Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 837-853.
54. Group, U.P.D.S., Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal*, 1998: p. 703-713.
55. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine* / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. 2008, New York: McGraw-Hill Medical. v. <1-2 >.
56. Cecil, R.L., L. Goldman, and D.A. Ausiello, *Cecil medicine*. 23rd ed. 2008, Philadelphia: Saunders Elsevier. xxxiii, 3078 p.
57. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. *Ann Intern Med*, 2013. **158**(11): p. 1-150.
58. American Diabetes, A., *Standards of medical care in diabetes--2014*. *Diabetes Care*, 2014. **37 Suppl 1**: p. S14-80.

59. Tuğrul, A., *Diyabetik Nefropati*. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002. **19**(2): p. 113-121.
60. Canto, J.G., et al., Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *Jama*, 2000. **283**(24): p. 3223-3229.
61. Şener, G.Y., BÇ., *İskemi Reperfüzyon Hasarı*. Klinik Gelişim Dergisi, 2009. **22**(3): p. 5-13.
62. Kandilci, H.B. and B. Gümüşel, *Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama*. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2005. **25**: p. 35.
63. Semenza, G.L., *HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia*. *Journal of applied physiology*, 2000. **88**(4): p. 1474-1480.
64. Forsythe, J.A., et al., Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and cellular biology*, 1996. **16**(9): p. 4604-4613.
65. Sharfuddin, A.A. and B.A. Molitoris, *Pathophysiology of ischemic acute kidney injury*. *Nature Reviews Nephrology*, 2011. **7**(4): p. 189-200.

66. Lameire, N.H. and R. Vanholder, *Pathophysiology of ischaemic acute renal failure*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2004. **18**(1): p. 21-36.
67. Semenza, G.L., *Perspectives on oxygen sensing*. Cell, 1999. **98**(3): p. 281-284.
68. Robbins, S.L. and V. Kumar, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 8th ed. 2010, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 1450 p.
69. Zelenock, G.B., *Clinical Ischemic Syndromes: Mechanisms and Consequences of Tissue Injury*. 1990: Mosby Elsevier Health Science.
70. Eltzschig, H.K. and C.D. Collard, *Vascular ischaemia and reperfusion injury*. British medical bulletin, 2004. **70**(1): p. 71-86.
71. Rangan, U. and G. Bulkley, *Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury*. British medical bulletin, 1993. **49**(3): p. 700-718.
72. Newmeyer, D.D. and S. Ferguson-Miller, *Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death*. Cell, 2003. **112**(4): p. 481-490.
73. Siemionow, M. and E. Arslan, *Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers*. Microsurgery, 2004. **24**(6): p. 468-475.
74. McMichael, M. and R.M. Moore, *Ischemia–reperfusion injury pathophysiology, part I*. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2004. **14**(4): p. 231-241.

75. Best, B., Ischemia and reperfusion injury in cryonics.
76. Zhao, Z.-Q. and J. Vinten-Johansen, *Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury*. Cardiovascular research, 2006. **70**(2): p. 200-211.
77. Gökşin, İ., et al., Normovolemik hemodilüsyonun alt ekstremité iskemî-reperfüzyonu sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine olan etkisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 2006. **14**(1): p. 054-058.
78. Jiang, G., et al., Oxymatrine ameliorates renal ischemia-reperfusion injury from oxidative stress through Nrf2/HO-1 pathway. Acta Cirurgica Brasileira, 2015. **30**(6): p. 422-429.
79. Kiriş, İ., et al., Deneysel aortik iskemî-reperfüzyon modelinde renal hasara gadolinium klorürün etkisi. Turkish J Vasc Surg, 2005. **14**: p. 13.
80. Hayes, G., et al. Separation of reperfusion injury from ischemia-induced necrosis. in Surg Forum. 1988.
81. Carden, D.L. and D.N. Granger, *Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury*. The Journal of pathology, 2000. **190**(3): p. 255-266.
82. Tassiopoulos, A.K., et al., Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities. Journal of vascular surgery, 1997. **26**(4): p. 647-656.

83. Homer-Vanniasinkam, S., J. Crinnion, and M. Gough, *Post-ischaemic organ dysfunction: a review*. European journal of vascular and endovascular surgery, 1997. **14**(3): p. 195-203.
84. Nigwekar, S.U., et al., Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. American journal of kidney diseases, 2009. **54**(3): p. 413-423.
85. Carvalho, A.L.R.d., et al., Dexmedetomidine on renal ischemia-reperfusion injury in rats: assessment by means of NGAL and histology. Renal failure, 2015. **37**(3): p. 526-530.
86. Skorecki, K., J. Green, and B.M. Brenner, *Chronic renal failure*. Harrisons Principles of Internal Medicine, 2005. **16**(2): p. 1653.
87. Guye, M.-L., et al. Préconditionnement rénal ischémique et pharmacologique par le desflurane: une étude histologique expérimentale. in Annales francaises d'anesthesie et de reanimation. 2010. Elsevier.
88. Lee, H.T., et al., Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor- β 1 pathway. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2008. **295**(1): p. F128-F136.
89. Derviş, E., *Oral Antioksidanlar*. Dermatoz, 2011. **2**(1): p. 263-267.
90. Halliwell, B., *Antioxidant defense*. Free radicals in biology and medicine, 1998.

91. Auten, R.L. and J.M. Davis, *Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details*. Pediatric research, 2009. **66**(2): p. 121-127.
92. Altan, N., A.S. Dinçel, and C. Koca, *Diabetes mellitus and oxidative stress*. Turk J Biochem, 2006. **31**(2): p. 51-56.
93. Vincent, A.M., et al., *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Endocrine reviews, 2004. **25**(4): p. 612-628.
94. Dormandy, T., *An approach to free radicals*. The lancet, 1983. **322**(8357): p. 1010-1014.
95. MEMİŞOĞULLARI, R., Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. 2005.
96. Flora, S.J., Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. Oxidative medicine and cellular longevity, 2009. **2**(4): p. 191-206.
97. Young, I. and J. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. Journal of clinical pathology, 2001. **54**(3): p. 176-186.
98. Levine, A.B., D. Punihale, and T.B. Levine, *Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications*. Cardiology, 2012. **122**(1): p. 55-68.

99. Blokhina, O., E. Virolainen, and K.V. Fagerstedt, *Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review*. Annals of botany, 2003. **91**(2): p. 179-194.
100. Phillips, L., et al., *Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury*. Journal of Investigative Surgery, 2009. **22**(1): p. 46-55.
101. Avery, S., *Molecular targets of oxidative stress*. Biochemical Journal, 2011. **434**(2): p. 201-210.
102. Gardner, H., *Lipid hydroperoxide reactivity with proteins and amino acids: a review*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1979. **27**(2): p. 220-229.
103. Akkuş, İ., *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş. - Konya, 1995.
104. Maynard, S., et al., Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. Carcinogenesis, 2009. **30**(1): p. 2-10.
105. Cemeli, E., A. Baumgartner, and D. Anderson, *Antioxidants and the Comet assay*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2009. **681**(1): p. 51-67.
106. Halliwell, B., *Free Radicals and Other Reactive Species in Disease*, eLS. 2001, John Wiley & Sons, Ltd.

107. Matough, F.A., et al., *The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications*. Sultan Qaboos University Medical Journal, 2012. **12**(1): p. 5.
108. Onat, T., K. Emerk, and E.Y. Sözmen, *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık. 2002, Ankara.
109. Halliwell, B., Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*, 2006. **141**(2): p. 312-322.
110. Wijnberger, L.D., et al., Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early human development*, 2003. **71**(2): p. 111-116.
111. Kakkar, R., et al., Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clinical Science*, 1998. **94**(6): p. 623-632.
112. Niki, E., et al., *Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **338**(1): p. 668-676.
113. Özer, Ç. and B. Gönül, DİYABETİK SIÇANLARDA ASKORBİK ASİT UYGULAMASININ KARACİĞERDE OKSİDAN OLAYLARA ETKİSİ. *Gazi Medical Journal*, 2006. **17**(4).

114. Fenercioglu, A.K., et al., The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of endocrinological investigation*, 2010. **33**(2): p. 118-124.
115. Savu, O., et al., Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*, 2012. **40**(2): p. 709-716.
116. Matough, F.A., et al., Palm vitamin E reduces oxidative stress, and physical and morphological alterations of erythrocyte membranes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, 2012. **1**(1): p. 59-68.
117. Parmaksız, İ., *Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri (Derleme)*. 2011.
118. Rolo, A.P. and C.M. Palmeira, *Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress*. *Toxicology and applied pharmacology*, 2006. **212**(2): p. 167-178.
119. Zuurbier, C.J., et al., Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. *Anesthesia & Analgesia*, 2008. **106**(1): p. 135-142.

120. Kudoh, A., H. Katagai, and T. Takazawa, *Sevoflurane increases glucose transport in skeletal muscle cells*. *Anesthesia & Analgesia*, 2002. **95**(1): p. 123-128.
121. Kitamura, T., et al., The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesthesia & Analgesia*, 2009. **109**(5): p. 1479-1485.
122. Akavipat, P., et al., Blood glucose level in neurosurgery. Is it different between isoflurane and desflurane anesthesia? *Acta Med Indones*, 2009. **41**(41): p. 121-125.
123. Thoustrup Saber, A. and K. Sørig Hougaard, *141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane*. 2009.
124. Inc., B.I., *Product Monograph Desflurane*. 2015: p. 27.
125. Brunton, L., J. Lazo, and K. Parker, *Goodman & Gilman's Tedavinin farmakolojik temeli*. Süzer Ö, Akın D, Süzer AH, Dedeoğlu BD, Küçükhüseyin C.(Çevirenler), 2009. **1**: p. 225-30.
126. Kapoor, M.C. and M. Vakamudi, *Desflurane-revisited*. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 2012. **28**(1): p. 92.
127. Preckel, B. and J. Bolten, *Pharmacology of modern volatile anaesthetics*. *Best practice & research clinical anaesthesiology*, 2005. **19**(3): p. 331-348.

128. Martin, J.L., *Inhaled anesthetics: metabolism and toxicity*. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
129. Rörtgen, D., et al., Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia*, 2010. **104**(2): p. 167-174.
130. Dexter, F., E.O. Bayman, and R.H. Epstein, Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. **110**(2): p. 570-580.
131. Agoliati, A., et al., Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. **110**(5): p. 1433-1439.
132. Wachtel, R.E., et al., Meta-analysis of desflurane and propofol average times and variability in times to extubation and following commands. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2011. **58**(8): p. 714-724.
133. Miller, R., I. Eriksson, and L. Fleisher, *Miller's Anesthesia 7th edition, Chapter 34, Preoperative Evaluation*. Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. **1002**.
134. Morgan, G. and M. Mikhail, *Clinical Anesthesiology*. 2011.

135. Goodwin, N., et al., Effect of breathing low concentrations of volatile anaesthetic agents on incidence of adverse airway events. *Anaesthesia*, 2005. **60**(10): p. 955-959.
136. O'Riordan, J., et al., Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. *British journal of anaesthesia*, 1997. **78**(1): p. 95-96.
137. Weiskopf, R.B., et al., *Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers*. *Anesthesia & Analgesia*, 1992. **74**(4): p. 570-574.
138. Côté, G. and S. Bouchard, Hepatotoxicity after desflurane anesthesia in a 15-month-old child with Mobius syndrome after previous exposure to isoflurane. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2007. **107**(5): p. 843-845.
139. Berghaus, T.M., et al., *Hepatotoxicity following desflurane anesthesia*. *Hepatology*, 1999. **29**(2): p. 613-4.
140. Nelson, T., *Desflurane-Induced Hepatitis*. *The Internet Journal of Anesthesiology*, 2012. **30**(3).
141. Martin, J.L., et al., *Hepatotoxicity after desflurane anesthesia*. *Anesthesiology*, 1995. **83**(5): p. 1125-9.
142. Tung, D., et al., Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth*, 2005. **52**(2): p. 133-6.

143. Inc., B.I., Product Monograph Sevoflurane. 2012.
144. Wallin, R.F., et al., *Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent*. Anesth Analg, 1975. **54**(6): p. 758-66.
145. Reichle, F.M. and P.F. Conzen, *Halogenated inhalational anaesthetics*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003. **17**(1): p. 29-46.
146. Kharasch, E.D., et al., Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1369-78.
147. Kharasch, E.D., et al., Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1379-88.
148. Holak, E.J., et al., Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: modeling of exposures under clinical conditions. Anesth Analg, 2003. **96**(3): p. 757-64, table of contents.
149. Lee, H.C., et al., Comparison of the renal safety between carbon dioxide absorbent products under sevoflurane anesthesia: a pilot study. Korean J Anesthesiol, 2012. **63**(1): p. 11-7.
150. Kharasch, E.D., et al., Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. Anesth Analg, 2001. **93**(6): p. 1511-20, table of contents.

151. Kharasch, E.D., K.M. Powers, and A.A. Artru, Comparison of Amsorb, sodalime, and Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound a in swine in vivo. *Anesthesiology*, 2002. **96**(1): p. 173-82.
152. Bedford, R.F. and H.E. Ives, *The renal safety of sevoflurane*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(3): p. 505-8.
153. Redhu, S., et al., A Comparative Study of Induction, Maintenance and Recovery Characteristics of Sevoflurane and Halothane Anaesthesia in Pediatric Patients (6 months to 6 years). *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2010. **26**(4): p. 484-7.
154. Ahrazoğlu, M.S., et al., *Çocuklarda Şaşılık Cerrahisinde Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin Derlenme ve Ajitasyon Üzerine Etkileri*. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*, 2012. **37**(4).
155. Aono, J., et al., Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology*, 1997. **87**(6): p. 1298-300.
156. Malan, P., et al., *Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers*. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1995. **83**(5): p. 918-928.

157. Tüzüner, F.E., Ö.L., Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı - İnhalasyon Anestezikleri ve Uygulamaları. 2010. **1**: p. 157-180.
158. Green, W.B., *The ventilatory effects of sevoflurane*. Anesthesia & Analgesia, 1995. **81**(6S): p. 23S-26S.
159. Banevicius, G., et al., The effects of sevoflurane and propofol on cerebral hemodynamics during intracranial tumors surgery under monitoring the depth of anesthesia. Medicina (Kaunas), 2010. **46**(11): p. 743-52.
160. Edwards, D.A., et al., *Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2010. **112**(3): p. 567-575.
161. Julliac, B., et al., Risk factors for the occurrence of electroencephalogram abnormalities during induction of anesthesia with sevoflurane in nonepileptic patients. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2007. **106**(2): p. 243-251.
162. Ebert, T.J., E.J. Frink, and E.D. Kharasch, Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. **88**(3): p. 601-610.

163. Erdem, A.F., et al., The Effects of Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane Anesthesia on the Glyserol Model of Rhabdomyolysis-Induced Acute Renal Failure in *Rats*. Eurasian J Med, 2007. **39**(1): p. 33-36.
164. Sivaci, R., et al., Biochemical Effects of Low-Flow Anesthesia with Inhalation agents in Patients undergoing Laparoscopic Surgery. Journal of Medical Biochemistry, 2012. **31**(1): p. 53-59.
165. Bernard, J.-M., et al., Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. Anesthesiology, 1992. **77**(3): p. 541-545.
166. Kanaya, N., et al., Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. British journal of anaesthesia, 1995. **74**(2): p. 164-167.
167. Moore, K. and A. AMR, *Temel klinik anatomi (Çev. Ed. Alaittin Elhan) 2. baskı*. Ankara: Güneş kitabevi, 2006: p. 165-168.
168. Arıncı, K. and A. Elhan, *Anatomi. 2. cilt, 4. baskı*. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006: p. 54-7.
169. Standring, S., Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 2015: Elsevier Health Sciences.
170. Pabst, R. and R. Putz, Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (Gövde, Organlar, Alt Ekstremit) 2. 2006, Cilt.

171. Eşrefoğlu, M., *Genel Histoloji*. Medipres yayıncılık, 2009. 1.
172. Chung, K., *Gross Anatomy (5. bs.)*. 2005, United States: Lippincott Williams and Wilkins.
173. Berne, R.M., B.M. Koeppen, and B.A. Stanton, *Berne & Levy physiology*. Vol. 355. 2008: Elsevier Brasil.
174. Ganong, W.F., *Ganong Medical Physiology*. 2002, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV.
175. Hall, J.E. and A.C. Guyton, *Textbook of medical physiology*. 2006: Elsevier Inc.
176. İşlekel, H., *Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları*. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Türkiye. Palme Yayıncılık, 2002: p. 37-42.
177. Burtis, C. and E. Ashwood, *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Palme Yayınları, 5th Ed. Ankara, 2005: p. 450-2.
178. Junqueira, L.C., et al., *Histologie*. Vol. 7. 2005: Springer Heidelberg, S.
179. Tisher, C., *Structure and function of the kidneys*. Cecil textbook of medicine. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2004: p. 662-9.
180. Navar, L.G., P.K. Carmines, and K.D. Mitchell, *Renal circulation*. Text book of Nephrology - Williams&Wilkins, 1995: p. 41-54.

181. Habig, W.H., M.J. Pabst, and W.B. Jakoby, *Glutathione S-transferases the first enzymatic step in mercapturic acid formation*. Journal of biological Chemistry, 1974. **249**(22): p. 7130-7139.
182. Svensson, L.G., et al., Appraisal of adjuncts to prevent acute renal failure after surgery on the thoracic or thoracoabdominal aorta. Journal of vascular surgery, 1989. **10**(3): p. 230-239.
183. Kouchoukos, N.T., et al., Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. The Annals of thoracic surgery, 2002. **74**(5): p. S1885-S1887.
184. Black, J.H. Renal protection in juxtarenal and suprarenal aortic aneurysm surgery. in Seminars in vascular surgery. 2013. Elsevier.
185. Khalil, A.A., F.A. Aziz, and J.C. Hall, *Reperfusion injury*. Plastic and reconstructive surgery, 2006. **117**(3): p. 1024-1033.
186. Takhtfooladi, H.A., et al., *Tramadol Alleviates Myocardial Injury Induced by Acute Hindlimb Ischemia Reperfusion in Rats*. Arquivos brasileiros de cardiologia, 2015. **105**(2): p. 151-159.
187. Uchino, S., et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Jama, 2005. **294**(7): p. 813-818.

188. Sanoff, S. and M.D. Okusa, Impact of acute kidney injury on chronic kidney disease and its progression, in Hemodialysis. 2011, Karger Publishers. p. 213-217.
189. Kojima, I., et al., Protective role of hypoxia-inducible factor-2 α against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **18**(4): p. 1218-1226.
190. Wan, X., et al., IKK α is involved in kidney recovery and regeneration of acute ischemia/reperfusion injury in mice through IL10-producing regulatory T cells. Disease Models and Mechanisms, 2015. **8**(7): p. 733-742.
191. Yang, J.C.-S., et al., Altered exosomal protein expression in the serum of NF- κ B knockout mice following skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. Journal of biomedical science, 2015. **22**(1): p. 1.
192. Başel, H., et al., *Effect of levosimendan injection on oxidative stress of rat myocardium*. Toxicology and industrial health, 2013. **29**(5): p. 435-440.
193. Vázquez-Medina, J.P., T. Zenteno-Savín, and R. Elsner, *Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion*. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 2006. **142**(3): p. 198-204.

194. Baltalarli, A., et al., Ascorbic acid (vitamin C) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats. *Annals of vascular surgery*, 2006. **20**(1): p. 49-55.
195. Kingston, R., C. Kelly, and P. Murray, *The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury*. *Current pharmaceutical design*, 2004. **10**(19): p. 2401-2410.
196. Baydas, G., H. Canatan, and A. Turkoglu, Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus. *Journal of pineal research*, 2002. **32**(4): p. 225-230.
197. Walter, R.M., et al., Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1991. **14**(11): p. 1050-1056.
198. Kuyvenhoven, J. and A. Meinders, *Oxidative stress and diabetes mellitus: pathogenesis of long-term complications*. *European Journal of Internal Medicine*, 1999. **10**(1): p. 9-19.
199. West, I.C., *Radicals and oxidative stress in diabetes*. *Diabetic Medicine*, 2000. **17**(3): p. 171-180.
200. Shah, S.V., et al., *Oxidants in chronic kidney disease*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **18**(1): p. 16-28.

201. Piva, S.J., et al., *Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity*. Clinical biochemistry, 2011. **44**(4): p. 345-347.
202. İlhan, D.K., Y. Değer, and S. Uslu, *Diyabetik Ratların Böbrek Dokusuna Likopenin Oksidan ve Antioksidan Etkisi*. Harran Üniv Vet Fak Derg, 2014. **3**(1): p. 18-23.
203. Uladimir, O., *Coronary risk factor*. J. Diabet. Assoc. India, 2003. **29**: p. 3-8.
204. King, H., R.E. Aubert, and W.H. Herman, *Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes care, 1998. **21**(9): p. 1414-1431.
205. Jarald, E., S. Joshi, and D. Jain, *Antidiabetic activity of aqueous extract and non polysaccharide fraction of Cynodon dactylon Pers*. Indian journal of experimental biology, 2008. **46**(9): p. 660.
206. Vaghasiya, J., et al., *Sitagliptin protects renal ischemia reperfusion induced renal damage in diabetes*. Regulatory peptides, 2011. **166**(1): p. 48-54.
207. Koruk, S., et al., *The Effects of Dexmedetomidine on Ischemia Reperfusion Injury in Patients Undergoing Arthroscopy Under Spinal Anesthesia/Spinal Anestezi Altında Artroskopi Uygulanan Olgularda Sedasyon İçin Verilen Dexmedetomidin'in Iskemi Reperfüzyona Etkilerinin Karsilastirilmesi*. Eurasian Journal of Medicine, 2010. **42**(3): p. 137.

208. Dobashi, K., et al., *Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses*. Molecular and cellular biochemistry, 2000. **205**(1-2): p. 1-11.
209. Muse, K.E., et al., *Immunolocalization of antioxidant enzymes in adult hamster kidney*. The Histochemical journal, 1994. **26**(9): p. 734-753.
210. Cakir, M., et al., The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. Renal failure, 2015. **37**(4): p. 704-708.
211. Khajuria, A., et al., Anesthetics attenuate ischemia–reperfusion induced renal injury: Effects and mechanisms. Acta Anaesthesiologica Taiwanica, 2014. **52**(4): p. 176-184.
212. Collino, M., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonism protects the kidney against ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. Free Radical Biology and Medicine, 2011. **50**(2): p. 345-353.
213. Melin, J., et al., Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. Kidney international, 2002. **61**(4): p. 1383-1392.
214. Kurcer, Z., et al., Protective effects of chronic melatonin treatment against renal ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 2007. **115**(06): p. 365-371.

215. Leblanc, M., et al., *Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks*. Current opinion in critical care, 2005. **11**(6): p. 533-536.
216. Schmekal, B., R. Pichler, and G. Biesenbach, Causes and prognosis of nontraumatic acute renal failure requiring dialysis in adult patients with and without diabetes. Renal failure, 2004. **26**(1): p. 39-43.
217. Lee, H.T., et al., Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2006. **291**(1): p. F67-F78.
218. Obal, D., et al., The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. Anesthesia & Analgesia, 2005. **101**(5): p. 1252-1260.
219. De Hert, S.G., et al., Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2004. **101**(2): p. 299-310.
220. Zhou, S.-P., et al., Effects of sevoflurane pretreatment on renal Src and FAK expression in diabetic rats after renal ischemia/reperfusion injury. Molecular and cellular biochemistry, 2013. **384**(1-2): p. 203-211.

221. Li, H., et al., Sevoflurane post-conditioning protects against myocardial reperfusion injury by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008. **35**(9): p. 1043-51.
222. Kalb, R., et al., Preconditioning, but not postconditioning, with Sevoflurane reduces pulmonary neutrophil accumulation after lower body ischaemia/reperfusion injury in rats. European journal of anaesthesiology, 2008. **25**(06): p. 454-459.
223. Sun, X., et al., Preconditioning of mesenchymal stem cells by sevoflurane to improve their therapeutic potential. PloS one, 2014. **9**(3): p. e90667.
224. Obal, D., et al., Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after differing of ischaemia times in rats. British journal of anaesthesia, 2006. **97**(6): p. 783-791.
225. Kurulu, T.H.S., *Türkiye Diyabet Programı 2015-2020*. Kuban Matbaacılık Yayıncılık, 2014. **2**: p. 1-87.

8. ÖZET

STREPTOZOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALT EKSTREMİTE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA SEVOFLURAN VE DESFLURANIN BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Muhammed Enes AYDIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Ankara/Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabet oluşturulan sıçanlarda alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon (İ/R) modelinde iskemi ile birlikte uygulanan sevofluran ve desfluranın böbrek dokusu üzerine koruyucu etkilerini araştırmaktır.

Metot: Etik kurul onayı alındıktan sonra, otuz tane Wistar rat randomize olarak beş gruba ayrıldı (n=6). Kontrol (grup K), diyabet-kontrol (grup D-K), diyabet-İ/R (grup D-İ/R), diyabet-İ/R-sevofluran (grup D-İ/R S), diyabet-İ/R-desfluran (grup D-İ/R D). Diyabet gruplarına 55 mg/kg streptozotosin tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. 72. saat kan şekeri 250 mg/dl ve üzerinde saptananlar diyabetik olarak kabul edildi ve 4 hafta sonunda tüm gruplara anestezi

altında laparotomi uygulandı. Grup K ve D-K' da başka bir işlem yapılmadı. Grup D-İ/R' da infrarenal abdominal aortaya sırayla klemp konup kaldırılması ile 2 saatlik periyodlarla İ/R uygulandı. Grup D-İ/R S ve grup D-İ/R D' de iskemi ile birlikte sevofluran ve desfluran minimum alveoler konsantrasyon 1 olacak şekilde uygulandı. Reperfüzyon dönemi bitiminde böbrek dokusu biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için alındı.

Bulgular: Işık mikroskopisinde; D-İ/R gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görüldü. GV, D-İ/R D grubunda D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük bulundu. D-İ/R grubunda kontrol grubuna göre TD daha fazla görüldü. D-İ/R grubunda D-K grubuna göre de TD fazla görülmüştür. D-K ve D-İ/R gruplarında kontrol grubuna göre VVH daha fazla görüldü. D-İ/R D grubunda D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. D-İ/R grubunda kontrol ve D-K gruplarına göre THS daha fazla görüldü. Ayrıca D-İ/R S ve D-İ/R D gruplarında D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edildi. D-İ/R grubunda kontrol grubuna göre Lİ daha fazla görüldü. D-İ/R S grubunda D-İ/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edildi. THDN, BSD ve THD gruplar arasında benzer bulundu. GST enzim aktivitesi D-K, D-İ/R, D-İ/R S ve D-İ/R D gruplarında K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R ve D-K-İ/R D gruplarında D-K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R S ve D-İ/R D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu. CAT enzim aktivitesi, D-İ/R grubunda K ve D-K gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R S ve D-İ/R D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu. NOS enzim aktivitesi D-İ/R grubunda K ve D-K gruplarına

göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R S ve D-İ/R D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu. TBARS enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R grubunda D-K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R S ve D-İ/R D gruplarında D-İ/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu. SOD enzim aktivitesi D-İ/R grubunda K ve D-K gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu. D-İ/R S ve D-İ/R D grubunda D-İ/R grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar diyabet oluşturulan ratlarda alt ekstremitte İ/R hasarında iskemi ile uygulanan sevofluran ve desfluranın böbrekleri koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İskemi reperfüzyon, sevofluran, desfluran, böbrek, TBARS, SOD, NOS, histopatoloji

9. SUMMARY

EFFECTS OF SEVOFLURANE AND DESFLURANE ON THE KIDNEYS IN LOWER LIMB ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY ON RATS STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Dr. Muhammed Enes AYDIN

Gazi University Faculty of Medicine

Department of Anesthesiology and Reanimation

Ankara/Turkey

Aim: The aim of this study was to determine the protective effects of sevoflurane and desflurane on kidney tissue on rats induced diabetes administered with lower limb ischemia-reperfusion (I/R) ischemia model.

Method: After obtaining ethics committee approval, thirty Wistar rats were randomly divided into five groups (n = 6). The control (group C), diabetes-control (group D-C), Diabetes-I/R (group D-I/R), Diabetes-I/R-sevoflurane (group D-I/R S), Diabetes-I/R desflurane (group D-I/R D). 55 mg / kg Streptozotocin was administered intraperitoneally to diabetic groups as a single dose. 72nd hours those were considered diabetic blood glucose 250 mg / dl or above and at the end of 4 weeks, all groups underwent laparotomy under anesthesia. At the groups C and D-

C there was no further action. At group D-I/R was performed 2-hour period in the infrarenal abdominal aorta in order clamped be put and removing. Minimum alveolar concentration to be 1 sevoflurane and desflurane were administered with ischemia. At the end of reperfusion period, kidney tissues were taken for biochemical and histopathological examinations.

Findings: In light microscopy; in D-I/R groups glomerular vacuolization (GV) was higher than the control group. At D-I/R D group GV was significantly lower than in the D-I/R group. Tubular dilatation (TD) was higher in the D-I/R group than in the control group and group D-C. In D-C and D-I/R groups vascular vacuolization and hypertrophy (VVH) was observed more than in control group but compared between D-I/R D and D-I/R, VVH was decreased significantly in group D-I/R D. In D-I/R group tubular hyalin cylinders (THC) was higher than in control group and D-C, also in D-I/R S and D-I/R D group THC was observed significantly lower in group D-I/R. Lymphocyte infiltration (LI) was observed in D-I/R group more than in control group. In D-I/R-S group LI was significantly lower than D-I/R group. Tubular cell regeneration and necrosis (TCDN), Bowman space dilatation (BSD) and tubular cell spill (TCS) were similar between in all groups. In D-C, D-I/R, D-I/R S and D-I/R D groups GST enzyme activity was significantly higher than in group C. In D-I/R and D-C-I/R D groups it was significantly higher compared to the group D-C. In D-I/R S and D-I/R D it was significantly lower than D-I/R group. In D-I/R group CAT enzyme activity was observed significantly higher than C and D-C groups. In D-I/R S and D-I/R D groups it was significantly lower than D-I/R.

In D-I/R group NOS enzyme activity was observed significantly higher than C and D-C groups. In D-I/R S and D-I/R D groups it was significantly lower than D-I/R. TBARS enzyme activity is significantly higher in all group compared to group C. In D-I/R group it was significantly higher than in D-C group. In D-I/R S and D-I/R D groups it was significantly lower than D-I/R. In D-I/R group SOD enzyme activity was observed significantly higher than C and D-C groups. In D-I/R S and D-I/R D groups it was significantly lower than D-I/R.

Conclusion: These results demonstrate that sevoflurane and desflurane have protective effects on the kidneys in lower limb ischemia-reperfusion injury on rats induced diabetes.

Keywords: Ischemia reperfusion, sevoflurane, desflurane, kidney, TBARS, SOD, NOS, histopathology.

10. EKLER

Ek-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KARARLARI KATILIM LİSTESİ
--

TOPLANTI TARİHİ : 22.11.2013		TOPLANTI SAYISI : 12	
ADI-SOYADI			
Prof.Dr.Leyla AÇIK (Başkan)		KATILDI	
Uzm.Dr.Şeyda DİKER (Başkan Yrd.)		KATILDI	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU		KATILDI	
Prof.Dr.Tuncay PEKER		KATILDI	
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER		KATILDI	
Prof.Dr.Esra AKKOL		KATILDI	
Yrd.Doç.Dr.İhsan YIKILGAN		KATILDI	
Yrd.Doç.Dr.Süleyman YEŞİL		KATILAMADI	
Dr.Kadir BAŞAR		KATILDI	
Sevim ÖNCÜ ERSANLI		KATILAMADI	

Prof.Dr.Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı





SAYI : 66332047-604.01.02/ *[Signature]*
KONU :

27/11/2013

Sayın

Doç.Dr.Mustafa ARSLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Mustafa ARSLAN, Muhammed Enes AYDIN, Öziem ERDEM, Mustafa KAVUTÇU ve Mustafa BİLGE'den oluşan, G.Ü.ET-13.074 kod numaralı ve "**Streptozosin ile diabet oluşturulan Sıçanlarda Alt Ekstremité İskemi-Reperfüzyon Hasarında Desfluran ve Sevofluranın Böbrek Üzerine Etkileri**" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına cybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-13.074 and entitled "**The Effects of Sevoflurane and Desflurane on Kidney in Streptozocin Induced Diabetic Rats**" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

[Signature]
Prof.Dr. Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Muhammed Enes AYDIN

Doğum Tarihi : 05.02.1989

Doğum Yeri : Erzurum

Adres : Turgut Özal Mah. 2222. Sk. 28/20 Batıkent/Ankara

Telefon : 0554 331 82 89

e-mail : enesmd@msn.com

ÖĞRENİM DURUMU

1994-1996 : Özel Aziziye İlk Okulu, Merkez/ Erzurum

1996-1997 : Özel Güneş İlk Okulu, Merkez/ Erzurum

1997-2001 : Sabancı İlköğretim Okulu, Merkez/ Erzurum

2001-2005 : Özel Aziziye Koleji (İlköğretim-Lise) Merkez/ Erzurum

2005-2011 : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez/ Erzurum

2012- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı (Araştırma Görevlisi)

YABANCI DİLİ

İngilizce

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis

Gazi üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AB, ANKARA

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

A. ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYIMLANAN MAKALELER

- A1. The effects of low and high doses sugammadex on kidney tissue in streptozocin induced diabetic rats

Kip, G, Turgut HC, Alkan M, **Aydın ME**, Erbatur ME, Kiraz HA, Kartal S, Boyunağa H, Comu FM, Erdem Ö, Arslan M, Ünal Y. - Bratislavske lekarske listy, 2015. 116(12): p. 746-750.

- A2. Effect of sevoflurane and desflurane on erythrocyte deformability during ischaemia-reperfusion injury of lower extremity in diabetic rats

Aydın ME, Erbatur ME, Çomu FM, Arslan M. – Int J Anesthetic Anesthesiol 2:026, (2015).

- A3. A retrospective analysis of blood gases with two different insulin infusion protocols in patients undergoing cardiovascular surgery

Kuşkonmaz ŞM, Kurtipek Ö, **Aydın ME**, Erbatur ME, Alkan M, Ünal Y, Arslan M. - Niger J Clin Pract , (2016).

- A4. Effects of lornoxicam and intravenous ibuprofen on erythrocyte deformability, liver and renal blood flow in rats

Arpacı H, Comu FM, Küçük A, Kösem B, Kartal S, Şıvgın V, Turgut HC, **Aydın ME**, Koç DS, Arslan M. - Drug Des Devel Ther 10, 2477-2481, (2016).

**B. ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYIMLANAN
MAKALELER**

- B1. Effect of low and high dose sugammadex on erythrocyte deformability in streptozotocin-induced diabetic rats

Kiraz HA, Turgut HC, Kartal S, Çomu FM, Kip G, Alkan M, **Aydın ME**, Erbatur ME, Arslan M, Ünal Y. - GMJ 26, 107-109, (2015).

**C. ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE
BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN BİLDİRİLER**

C1. Unexpected Cardiac Arrest Just Before Surgical Operation

M. Enes AYDIN, İrfan GÜNGÖR, Yusuf ÜNAL, Berrin IŞIK

48th Congress of the European Society for Surgical Research’ da 2013 yılında İstanbul’ da poster olarak sunulmuştur.

C2. Anaesthetic Management in a Patient with Ataxia Telangiectasia For
Deep Brain Stimulation to Treat Dystonia: Case Report

G. EMMEZ, G. İNAN, K. PAMPAL, **M.E. AYDIN**, Z. ÖZKÖSE
ŞATIRLAR

ARUD - 2014 - Balkan States Anesthesia Days - Pediatric Aenesthesia
and Intensive Care Pristhina/Kosova’ da sözlü sunum olarak
sunulmuştur.

D. ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN BİLDİRİLER

D1. Goldenhar Sendromlu İki Olguda Havayolu Deneyimlerimiz

Muhammed Enes Aydın, Gökçen Emmez, Meral Erdal Erbatur, İrfan Güngör, Nurdan Bedirli, Yusuf Ünal

48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’ da sözlü sunum olarak sunulmuştur.

D2. Cockayne Sendromlu Hastada Kohlear İmplant Cerrahisinde Genel Anestezi Yönetimi

Mehrnoosh Bashiri, **Muhammed Enes Aydın**, Müge Turan, Mükerrerrem Uysal, Yusuf Ünal

48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’ da poster olarak sunulmuştur.

D3. Brugada Sendromu Olan Hastada Anestezi Yönetimi Ve Sugammadex Kullanımı

Meral Erdal Erbatur, Gözde İnan, **M. Enes Aydın**, Mustafa Arslan, Sevil Baltacı Özen

48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’ da poster olarak sunulmuştur.

D4. Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Uygulanan Diyabetik Ratlarda Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin Eritrosit Deformabilitesi Üzerine Etkisi

Aydın ME, Erbatur ME, Çomu FM, Arslan M. - 48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’ da deneysel çalışma sözlü sunu yarışmasında sunulmuştur.

D5. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda alt ekstremitte iskemi/reperfüzyon hasarında deksmedetomidinin böbrek üzerine etkileri

Erbatur ME, Sezen ŞC, Bayraktar AC, Arslan M, Kavutcu M, **Aydın ME**. - 49. TARD kongresinde 2015 yılında Antalya’ da deneysel çalışma sözlü sunu yarışmasında sunulmuştur.

D6. İki farklı insülin infüzyon protokolü uygulanan kardiyovasküler cerrahi hastalarının kan gazı analizlerinin retrospektif olarak incelenmesi

Kuşkonmaz ŞM, Kurtipek Ö, **Aydın ME**, Erbatur ME, Alkan M, Ünal Y, Arslan M.

49. TARD kongresinde 2015 yılında Antalya’ da poster olarak sunulmuştur.

D7. Bir iktiyozis Olgusu ve Anestezi Yönetimi

Muhammed Enes Aydın, Hakan Tuzlalı, Füsün Bozkırlı

49. TARD kongresinde 2015 yılında Antalya’ da poster olarak sunulmuştur.

D8. Apert Sendromlu Bir Olguda Genel Anestezi Yönetimimiz

Muhammed Enes Aydın, Derya Sebile Koç, Bayazit Dikmen, Berrin Işık

49. TARD kongresinde 2015 yılında Antalya’ da poster olarak sunulmuştur.

D9. Fraser Sendromlu Bir Olguda Genel Anestezi ve Hava Yolu Yönetimimiz

Gözde İnan, **Muhammed Enes Aydın**, Feray Aycan, Hülya Çelebi

49. TARD kongresinde 2015 yılında Antalya’ da poster olarak sunulmuştur.

D10. Bir Kalp ve Akciğer Transplantasyon Adayında Genel ve Rejyonel Anestezi Tecrübemiz

Muhammed Enes Aydın, Gözde İnan, Semin Turhan, Hülya Çelebi

49. TARD kongresinde 2015 yılında Antalya’ da poster olarak sunulmuştur.

KATILDIĞI KONGRE, TOPLANTI ve KURSLAR

1. Periferik Sinir Blokları Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013
2. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 47. Ulusal Kongresi, 2013
3. TARK 47. Ulusal Kongresi Mekanik Ventilasyon Kursu, 2013
4. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 48. Ulusal Kongresi, 2014
5. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 49. Ulusal Kongresi, 2015
6. ERC İleri Yaşam Desteği Kursu, 2015
7. 18. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 2015
8. İletişim Becerileri Kursu, 2015
9. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 4. Asistan Okulu, 2016
10. ARUD Hastaneler Yarışıyor Asistan Bilgi Yarışması, 2016

KAZANILAN ÖDÜLLER

1. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 49. Ulusal Kongresi Asistan Bilgi Yarışması Birincilik Ödülü
2. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 49. Ulusal Kongresi Deneyisel Çalışma Sözlü Sunum Yarışması Üçüncülük Ödülü
3. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 4. Asistan Okulu Asistan Bilgi Yarışması Birincilik Ödülü