



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

DEXMEDETOMİDİNİN RATLARDA BÖBREK İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARINDA TİYOLDİSÜLFİT DENGESİ VE
İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ VAR MI?

UZMANLIK TEZİ
DR. MÜBERRA ACAR

AĞUSTOS 2018

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

**DEXMEDETOMİDİNİN RATLARDA BÖBREK İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARINDA TİYOLDİSÜLFİT DENGESİ VE
İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ VAR MI?**

UZMANLIK TEZİ
DR. MÜBERRA ACAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. YAKUP TOMAK

AĞUSTOS 2018

Sevgili Eşim'e...

Kıymetli Annem'e...

Canım Babam'a ...

ONAY

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ARAŞTIRMA ONAY BELGESİ

SAKARYA UNIVERSITY ANIMAL EXPERIMENTS LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Dexmedetomidinin Ratlarda Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarında Tiyoldisülfid Dengesi ve İskemik Modifiye Albumin Seviyeleri Üzerine Etkisi Var Mı	
Yürütücü <i>Chief investigator</i>	Yrd. Doç. Dr. Havva Sayhan KAPLAN	
Yrd. Araştırmacı(lar) <i>Co-investigator(s)</i>	Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM, Yrd. Doç. Dr. Gupse TURAN, Uzm. Dr. Mehmet ÖZDİN, Arş. Gör. Müberra ACAR	
Arş. Başlama Tarihi/ <i>Research Starting Date</i>		
Proje Süresi/ <i>Total Time of Project</i>	5 ay	
Kullanılan Hayvan Türü/ <i>Animal Species</i>	Rat	
Kullanılan Hayvan Cinsiyeti ve Sayısı/ <i>Animal Sex and number</i>	Erkek- 24 adet	
Arş. Destekleyen Kuruluş (varsa) <i>Funding institution(s) (if available)</i>		
Destek Şekli ve Miktarı <i>Type and amount of funding</i>		
Karar: Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21/ 02 /2018 tarih ve 05 sayılı kararı ile; yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin <input checked="" type="checkbox"/> gerçekleştirilmesinin Uygun Olduğuna Karar Verilmiştir. <input type="checkbox"/> Yeniden düzenlenmesine Karar Verilmiştir. <input type="checkbox"/> gerçekleştirilmesinin Uygun Olmadığına Karar Verilmiştir.		
Decision: With the decision of the Local Ethics Committee of Animal Experiments of Sakarya University dated 21/02/2018 and numbered 01 ; it has been decided that above mentioned research project is <input checked="" type="checkbox"/> Appropriate to carry out. <input type="checkbox"/> Rearranged <input type="checkbox"/> Not Appropriate to carry out.		
	BAŞKAN/CHAIR Prof. Dr. Nureddin CENGİZ	
ÜYE / MEMBER	ÜYE / MEMBER Prof. Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU	ÜYE / MEMBER Doç. Dr. Pelin TANYERİ
Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM ÜYE / MEMBER Doç. Dr. Kerem KARAMAN	ÜYE / MEMBER Doç. Dr. Hüseyin AKSOY	ÜYE / MEMBER Yrd. Doç. Dr. Songül DOĞANAY
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARA ÜYE / MEMBER	Yrd. Doç. Dr. Murat ÇILLI ÜYE / MEMBER Murat YILDIZ	Yrd. Doç. Dr. Havva SERT ÜYE / MEMBER İbrahim AKTEKİN
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Zahit YILDIZ		

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Kerim İSEN
Fakülte Sekreteri

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan 21/02/2018 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

Dr. Müberra Acar

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren, tecrübesini, bilgisini ve el becerisini bizimle paylaşan, tezimi hazırlarken özveriyle hep yanımda olan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Yakup TOMAK'a; eğitim sürecim boyunca ileri görüşlülüğüyle, anlayışıyla ve insanlığıyla bize örnek olan, her konuda desteğini bizlerden esirgemeyen Sakarya Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı, Klinik ve Eğitim Sorumlusu Sayın Hocam Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM'e; kendisinden çok şey öğrendiğim, üstün bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Hocam Doç. Dr. Ayça TAŞ TUNA'ya; Algoloji ve anestezi alanındaki tüm bilgi, beceri ve deneyimlerini bize aktaran Sayın Hocam Doç. Dr. Serbülent Gökhan BEYAZ'a; bizimle olduğu süre boyunca; sabrı, çalışkanlığı ve öğretmenliği ile her zaman bizlere örnek olan Sayın Hocam Prof. Dr. Ümit KARADENİZ'e; Gazi Üniversitesi'ndeki eğitim aldığım süre boyunca eğitim hayatıma büyük katkıları olan Prof. Dr. Ömer KURTİPEK'e, Doç. Dr. Yusuf ÜNAL'a ve Doç. Dr. Mustafa ARSLAN'a; her konuda her zaman desteğini yanımda hissettiğim abilerim Yrd. Doç. Dr. Onur PALABIYIK'a ve Uz. Dr. Mustafa ORHAN'a, bizlerle bilgi beceri ve tecrübelerini her daim paylaşan Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin çok değerli uzmanlarına, en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

SÜEAH Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nin birbirinden değerli, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım, gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, kardeşlerime, meslektaşlarıma; tüm anestezi tekniker ve teknisyen arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatın zorlu yollarında yürürken bana güç veren, hep yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan ve her zaman en büyük destekçim olan sevgili eşime, kıymetli ve fedakar anneme ve muhterem babama teşekkür eder minnetlerimi sunarım.

Dr. Müberra ACAR

SAKARYA, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
RESİMLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖBREĞİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	3
2.1.1. Nefronlar	6
2.1.2. Klirens Kavramı	8
2.1.3. Kan üre azotu.....	8
2.1.4. Kreatinin.....	9
2.2. İSKEMİ.....	9
2.3. REPERFÜZYON	11
2.4. İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI	11
2.5. İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ	13
2.6. SERBEST RADİKALLER	14
2.7. POLİMORF NÜVELİ LÖKOSİTLER (PMNL)	17
2.8. KOMPLEMANIN ROLÜ	20
2.9. ENDOTEL HÜCRESİNİN ROLÜ	22
2.10. ANTİOKSİDAN SİSTEMLER VE DENGE	23
2.10.1. Antioksidan enzimler	25
2.10.2. Nonenzimatik antioksidanlar.....	26
2.10.3. Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	28
2.10.4. Tiyoldisüfit	30
2.10.5. İskemik Modifiye Albumin (IMA), Albumin	32
2.11. KAN ÜRE AZOTU (BUN)	36
2.12. KREATİN (CRE).....	36
2.13. DEXMEDETONİDİN	37

2.13.1. Farmakodinami ve Farmakokinetiği	37
2.13.2. Deksmetomidin' in etkileri	40
2.13.3. Doz ve Uygulama	42
2.13.4. Deksmetomidin'in klinik kullanımı.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. DENEK SEÇİMİ.....	45
3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER	45
3.2.1. Oksidan-Antioksidan Sistem Denge Parametreleri	49
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. BÖBREK DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI.....	53
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	63
KAYNAKÇA.....	64
ÖZGEÇMİŞ	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin genel görünümü (Putz 2006).	4
Şekil 2. Böbreğin damarları ve kanlanması (Guyton 2006)	5
Şekil 3. Nefronun yapısı (Ganong 2002)	7
Şekil 4. Glomerülün yapısı (Guyton 2006).....	8
Şekil 5. İskemi/reperfüzyon hasarı (Şener ve ark. 2007).....	13
Şekil 6. Başlıca reaktif oksijen türleri, bunların potansiyel kökenleri ve detoksifikasyon yolları (Burton and Jauniaux 2010).....	24
Şekil 7. GSH-Px ve GR' in NADPH varlığında glutatyona etkisi (Polat 2004).	26
Şekil 8. İskemi Modifiye Albümin Moleküler Yapısı	33
Şekil 9. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (Coursin and Maccioli 2001).....	38
Şekil 10. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin etki mekanizması (Gertler et al. 2001)	39
Şekil 11. α_2 agonistlerin vücuttaki etkileri (Coursin and Maccioli 2001).	40

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Serbest radikallerin oluşumunu artıran nedenler (Uysal 1998).....	15
Tablo 2. Doğal (endojen) antioksidanlar (Aslan 1999).....	27
Tablo 3. Ölçümler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi.....	51
Tablo 4. S Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	51
Tablo 5. D Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	52
Tablo 6. IR Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	52
Tablo 7. IR+D Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	53
Tablo 8. Gruplara göre patolojik skor tablosu.....	54



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Ratların tıraşlanması.....	46
Resim 2. Sol lateral dekubit pozisyonda böbreğe ulaşılması	47
Resim 3. Renal arter diseksiyonu	47
Resim 4. Reperfüzyon sırasında cerrahi alan stapler ile kapatıldı.....	48
Resim 5. Grup S normal böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X40	54
Resim 6. Grup D normal böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X40.....	55
Resim 7. Grup IR hasarlı böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X40, TH:tübüler hasar, G: glomerül	55
Resim 8. Grup IR +D böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X40,TH:tübüler hasar, G:Normal glomerül	56

KISALTMALAR

AMP	: Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
BUN	: Kan üre azotu
Ca ²⁺	: Kalsiyum iyonu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: Katalaz
Cre	: Kreatinin
dk	: dakika
ELISA	: Enzyme-linked immuno sorbent assay
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutasyon
H ⁺	: Hidrojen iyonu
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IL-1 β	: İnterlökin bir beta
ip	: intraperitoneal
İR	: İskemi reperfüzyon
K ⁺	: Potasyum iyonu
KDH	: Ksantin dehidrogenaz
KO	: Ksantin oksidaz
LC	: Locus sereleus
LOO \cdot	: Lipit peroksil
LOOH \cdot	: Lipit hidroperoksit
mg/dl	: miligram/desilitre
mg/ml	: miligram/mililitre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na ⁺	: Sodyum iyonu
O ₂	: Oksijen molekülü
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikali
μ g	: mikrogram
Na ⁺ -K ⁺ ATPaz	: Sodyum-potasyum ATPaz
NAD ⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	: Nitrik oksit
LDH	: Laktat dehidrogenaz
CO ₂	: Karbondioksit

H ₂ O	: Su
NADH	: NAD ⁺ nin indirgenmiş hali
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
IL	: İnterlökin
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
OH [•]	: Hidroksil radikali
PSGL-1	: P-selektin glikoprotein 1
ICAM-1	: İnterselüler adhezyon molekülü 1
PECAM-1	: Platelet-endotel hücresi adhezyon molekülü 1
LT	: Lökotrien
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PG	: Prostaglandin
NF- κ B	: Nükleer Transkripsiyon Faktörü
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
VCAM	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
Ig	: İmmünglobulin
MBL	: Mannoza bağlayıcı lektin
ET	: Endotelin
TxA ₂	: Tromboksan A ₂
NO ₃ ⁻	: Nitrat
GAPDH	: Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz
PLGSH-Px	: Fosfolipit Hidrojenperoksit Glutasyon Perdoksidad
O ₂ [•]	: Süperoksit serbest radikali
ABTS	: 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
ABAP	: 2,2'-azo-bis (2-amidinopropan)
ROM	: Reaktif Oksijen Metabolitleri
TP	: Total Peroksit
SOA	: Serum Oksidan Aktivite
TDH	: Tiyoldisulfit dengesi
DTNB	: 5,5'-ditiyobis- (2-nitrobenzoik) asit
4-DPS	: 4,4'-dithiodipiridine
DTT	: Dithioeritol
ACB	: Albumin Kobalt Bağlanma Testi
FDA	: Food and Drug Administration
CK-MB	: Kreatin Kinaz Myokardiyal Bant İzoenzimi
PCI	: Perkütanöz koroner girişim
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
MS	: Multiple skleroz
-SH	: Sülfhidril
L [•]	: Lipid serbest radikali

HCl	: Hidroklorür
JAK/STAT	: Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
SPSS	: Statistical Package For The Social Science
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
SÜDETAM	:Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
TOS	: Total Oksidan Status
TAS	:Total Antioksidan Status
OSI	: Oksidatif Stres İndeks
TTL	: Total Tiyol
NTL	: Nativ Tiyol
İMA	: İskemik Modifiye Albumin

ÖZET

İskemi reperfüzyon hasarı oksidan antioksidan denge sağlamadığında ağır hasarlara neden olan olaylar bütünüdür. Bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan dexmedetomidinin oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada böbrek iskemi reperfüzyon hasarında dexmedetomidinin oksidan-antioksidan sistem (TAS, TOS, OSİ, IMA, Tiyoldisülfid) dengesi üzerine etkisi ve böbrek dokusundaki histopatolojik etkilerini araştırmayı amaçladık.

Etik kurul onayı alındıktan sonra, ağırlıkları 250-330 g arasında değişen toplam 24 adet Wistar albino cinsi erkek rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar; Sham grubu (Grup S, n=6), Dexmedetomidin grubu (Grup D, n=6), iskemi/reperfüzyon grubu (Grup IR, n=6) ve iskemi/reperfüzyon+dexmedetomidin grubu (Grup IR+D, n=6) olarak belirlendi. Tüm gruplara sol lateral dekübit pozisyonda son kosta altından insizyon uygulandı. Grup IR ve IR+D'deki ratların renal arterleri 45 dk atravmatik klemp ile klempe edildi ve daha sonra klemp kaldırılarak 180 dk reperfüze edildi. Grup D ve Grup IR+D'deki ratlara cerrahi insizyondan 30 dk önce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidin intraperitoneal olarak uygulandı. Deneyin sonunda kan ve doku örnekleri alınarak ratlara ötenazi uygulandı. Alınan kanda TAS, TOS, OSİ, IMA, Tiyoldisülfid düzeyleri bakıldı. Ayrıca böbrek dokusu histopatolojik olarak incelendi.

Çalışmamızda IMA, TOS, TAS, OSİ, Tiyoldisülfid ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte IMA, TOS ve tiyoldisülfid sonuçlarında IR+D grubunda IR grubuna göre minimal bir düşüklük saptandı ($p>0,05$). BUN ve kreatin ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, S grubundakilerin BUN ortalaması D grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca IR ve IR+D grubundakilerin kreatin ortalaması D grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Histopatolojik incelemede Grup S'de ve D'de tübül hasar ve nekroza rastlanmazken (skor 0), Grup IR'de ise tübüllerin %26-50'sinde tübül hasar ve nekroza rastlandı (skor 2). Grup IR+D'de tübül hasar ve nekroz %5-25 aralığına gerilemişti (skor 1).

Çalışmamızın sonucunda biyokimyasal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamasak da, böbrek dokusunun histopatolojik olarak İR hasarından etkilenmiş olduğunu ve bu hasarın dexmedetomidin kullanımıyla azaltılabileceğini gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Böbrek dokusu, dexmedetomidin, , iskemik modifiye albümin, iskemi/reperfüzyon, tiyoldisülfid



ABSTRACT

Ischemia reperfusion injury is the events that cause severe damage when the oxidants and antioxidants are not in balanced. It is known that dexmedetomidine, an α_2 adrenergic receptor agonist, is protective against oxidative stress. In this study, we aimed to investigate the effect of dexmedetomidine on the oxidant-antioxidant system (TAS, TOS, OSI, IMA, Thioldisulfide) balance and kidney histopathological effects. After approval of the ethics committee, a total of 24 male Wistar albino rats weighing 250-330 g were randomly divided into 4 groups. Groups are identified as; Sham group (Group S, n = 6), Dexmedetomidine group (Group D, n = 6), ischemia / reperfusion group (Group IR, n = 6) and ischemia / reperfusion + dexmedetomidine group (Group IR + D, n = 6). All groups positioned in the left lateral decubitus position and incision applied under the last costa. The renal arteries of the rats in group IR and IR+D were clamped 45 min with a atraumatic clamp and then reperfused for 180 min after removing the clamp. The rats in group D and Group IR+D were administered intraperitoneally 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine 30 min before the surgery incision. At the end of the experiment, blood and tissue samples were taken and rats were euthanized. TAS, TOS, OSI, IMA, Thioldisulfide levels were measured in blood. Additionally, kidney tissue was examined histopathologically.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of IMA, TOS, TAS, OSI, Thioldisulfide averages in our study but IMA, TOS and thioldisulfide results showed a minimal decrease in IR+D group compared to IR group ($p > 0,05$). There was a statistically significant difference between the groups in terms of BUN and creatinine averages ($p < 0,05$). According to this, the mean of BUN in group S was higher than that in group D ($p < 0,05$). In addition, the creatinine average of the IR and IR+D groups was significantly higher than that of the D group ($p < 0,05$). Histopathological examination revealed no tubular damage and necrosis (score 0) in Group S and D (score 0). Tubular lesions and necrosis were found in 26-50% of tubules (score 2) in group IR. Tubular damage and necrosis in group IR + D declined to 5-25% (score 1).

Although we did not find any statistically significant difference between biochemical values as a result of our study, we observed that kidney tissue was affected

histopathologically by IR injury and this damage could be reduced by using dexmedetomidine.

Keywords:Dexmedetomidine, ischemia/reperfusion, ischemic modified albumin, kidney tissue, thiol/disulfide



1.GİRİŞ

Böbrek iskemisi; böbrek transplantasyonu, kısmi nefrektomi, kardiyopulmoner bypass, sepsis, çeşitli ürolojik girişimler ve hidronefrozis gibi klinik durumlarda görülür. İskemiden sonra ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızında azalma, tübüler nekroz ve böbrek damarlarında direnç artışıyla karakterizedir. İskemi ve reperfüzyon sırasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu aşırı miktarda oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR), oksidatif stresin sebebidir. Normal şartlarda, SOR oluşumu ve koruyucu antioksidan mekanizmaların, oluşan SOR'u organizmadan temizlemesi denge halindedir. Canlı organizmada koruyucu antioksidan sistem; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimatik veya enzimatik olmayan C vitamini, E vitamini, melatonin gibi moleküllerdir (Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi 1. Baskı Ekim 2004).

Deksmedetomidin, yüksek selektif, spesifik ve güçlü bir alfa2 (α_2) adrenoreseptör agonistidir. Perioperatif dönem sırasında görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik özellikleri vardır. İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve inhalasyon anestezi ihtiyacını azaltır; postoperatif olarak kullanıldığında ise analjezik ve sedatif gereksinimi düşürür. Deksmedetomidin anksiyolitik ve analjezik etkileri, intraoperatif anestezi gereksiniminin azaltılmasında ve postoperatif yoğun bakım ünitesi ile diğer yoğun bakım ünitelerinde ventile edilen hastaların sedasyonu için yararlı bir ajandır (Gertler et al. 2001). Deksmedetomidinin yapılan çalışmalarda tavşanlarda fokal iskemiyeye, sıçanlarda kardiyak iskemireperfüzyon hasarına, yine sıçanlarda inkomplet beyin iskemisi ve renal iskemiyeye karşı koruyucu etkileri belirtilmiştir (Majer et al. 1996, Okada et al. 2007, Jolkkonen et al. 1999, Kocoglu ve ark. 2009). Dexmedetomidin tedavisinin in vivo bir modelde JAK (Janus Kinase) / STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) sinyal yolunun inaktivasyonu yoluyla iskemi reperfüzyon sonucu oluşan renal hasarın kısmen fakat önemli ölçüde zayıflamasına neden olduğunu göstermiştir (Cakir et al. 2105, Sezen et al. 2016, Kocoglu et al. 2009). Yine başka bir çalışmada deksmedetomidin ile tedavi edilen hayvanlar, özellikle iskemi sonrası erken dönemde serum Sistatin C ve NGAL (nötrofil jelatinaz ile bağlantılı lipokain) düzeyini

düşürerek, histolojik lezyonları zayıflatarak, tubüler epitel apoptozunu azalttığı ve JAK2'nin ve STAT3'ün fosforilasyonunu inhibe ederek böbreklerin iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (SI et al. 2014).

Çalışmamızda böbrek iskemi reperfüzyon hasarında dexmedetomidinin oksidan-antioksidan sistem; Total Antioksidan Durum (TAS), Total Oksidan Durum (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), İskemik Modifiye Albümin (IMA) ve Tiyoldisülfid dengesi üzerine etkisi ve böbrek dokusundaki histopatolojik etkileri araştırılacaktır.

Hastalarda klinik olarak isteğe bağlı böbrekte iskemi-reperfüzyon durumu oluşturulamadığından bu araştırma konusunun hayvanlarda araştırılması tercih edilmiştir.

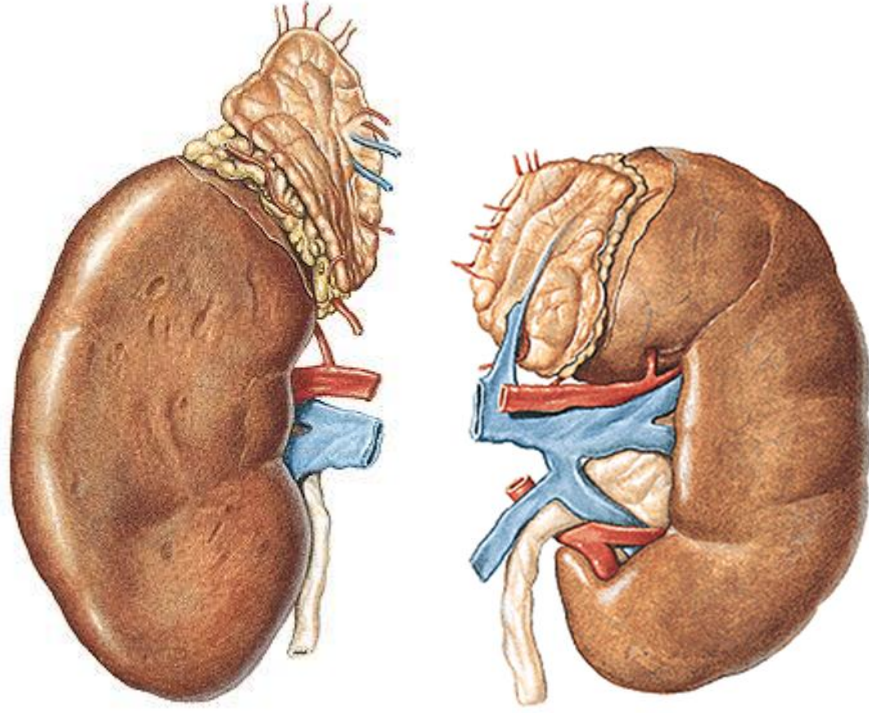
2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREĞİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Böbrekler karın arka duvarının üst kısmında ve columna vertebralis'in her iki tarafında bulunurlar. Böbreklerin etrafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar. Ön yüzünü periton zarı örter (Moore et al. 2006). 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 (Arıncı 2006). 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. Ağırlıkları yetişkin erkeklerde 125-170 g, kadınlarda ise 115-155 g aralığındadır (Standring 2008). Böbrekler kuru fasülye şeklindedir (Şekil 1). Ön ve arka olmak üzere iki yüzü, iç ve yan olmak üzere iki kenarı, üst ve alt olmak üzere iki ucu vardır. Böbreği içten dışa doğru capsula fibroza, capsula adipoza ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar. Böbrekler anatomik olarak karın arka duvarında retroperitoneal yerleşimlidir ve bazı durumlarda aşağı yukarı doğru hareket edebilirler. Üst kısımlarının diyafragmaya teması sonucu kuvvetli inspirasyonda 1-2 cm aşağı inerler. Böbrekleri yerlerinde tutan en önemli yapılar böbrek damarları ve fascia renalistir. Ayrıca capsula adipoza ve pararenal yağ tabakasının da katkısı vardır (Chung 2005).

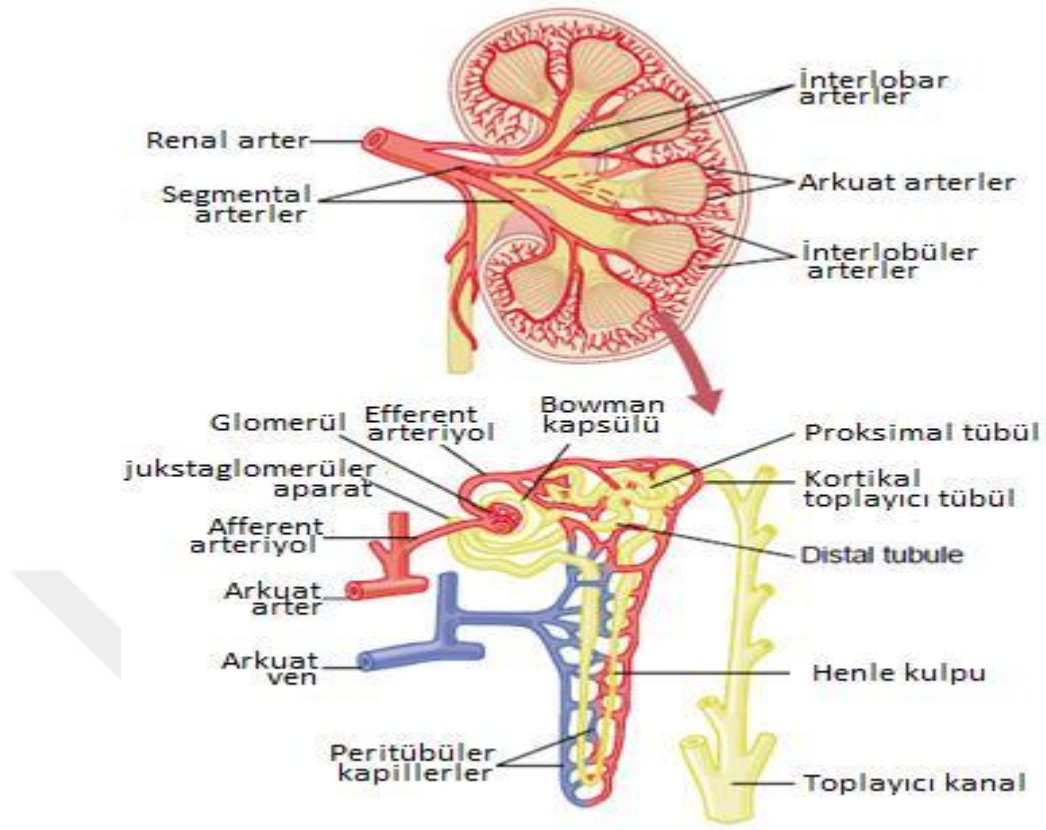
Böbrekleri bir kesitle ikiye ayırarak incelediğimizde renk ve fonksiyon olarak iki farklı bölümden oluştuğunu görürüz. Daha açık renkli (kırmızı) dış bölüme korteks, daha koyu renkli (kahverengi-kırmızı) ve çizgili bölüme medulla denir. Orta bölümdeki boşluk sinus renalistir. Korteks, renal korpüsküller, kıvrımlı ve düz tübüller, toplama tübülleri ve kanallarını içerir. Medullada renal korpüskül bulundurmaz; düz tübüller ve toplayıcı kanallardan oluşur.

Böbreğin mediyal kenarında hilum denilen derin ve vertikal çukur bulunur. Kan damarları, sinirler ve üreterler bu bölgeden böbreğe giriş ve çıkış yaparlar (Standring 2008). Hilumda üreterler genişleyerek renal pelvisi oluştururlar. Renal pelvis dallara ayrılarak renal kaliksleri meydana getirir. Major kalikslerden minör kaliksler oluşur (Arıncı 2006).



Şekil 1. Böbreğin genel görünümü (Putz 2006).

Genelde her bir böbrekte iki major kaliks, 10-12 minör kaliks mevcuttur. Minör kalikslerin uç bölümlerine papilla denir. Her papillanın uç bölümleri toplama kanallarına açılır bu yüzden deliklidir ve papillanın uç bölümlerine area cribrosa adı verilir (Standring 2008). Vertikal kesitlerde görüleceği gibi her papilla piramidal şekilli böbrek dokusunun tepe noktasındadır. Meduller piramid olarak adlandırılan bu bölümler düz seyirli tübüller ve bunlara paralel ilerleyen kan damarları nedeniyle çizgili görünümündedirler. İnsan böbreğinde yaklaşık olarak 8-18 piramid bulunur. Dış medulla bölümü iç ve dış olma üzere ikiye ayrılır. Bu bölümler nefronun ayrı bölümlerinin ayrı seviyelerde yerleşmesinden kaynaklanır. Dış meduller kısmın dış zonunda proksimal düz tübüller, iç zonunda inen ince parça, çıkan kalın parça (distal düz tübül) ve toplama tübülü; iç medüller kısımda inen ince parça, çıkan ince parça ve toplama kanalı mevcuttur. Meduller piramidlerin korteks tarafına bakan taban kısımlarından korteks dokusuna doğru 400-500 adet tübül uzanır. Meduller piramidlerin tabanı iç korteks ile dış medulla arasındadır. Bir medulla piramidi ve piramidin tabanını kaplayan korteks dokusuna böbrek lobu adı verilir (Eşrefoğlu 2009).



Şekil 2. Böbreğin damarları ve kanlanması (Guyton 2006)

Böbreğin kan akımı normal şartlar altında toplam kalp debisinin %22'sidir ve yaklaşık olarak 1100 ml/dk'dır. Böbrek arteri hilum bölgesinde böbreğe giriş yapar. İnterlobar, arkuat, interlobüler arterlere (radyal arter) ve afferent arteriyollere ayrılır (Şekil 2). Afferent arteriyoller, plazma proteinleri dışında, bol miktarda su ve maddenin süzülerek idrar yapımının başladığı yer olan glomerüler kapillerleri meydana getirir (Berne 2008). Her glomerüler kapillerinin distal ucu toplanarak, böbrek tübüllerini saran, peritübüler kapiller adı verilen ikinci bir kapiller ağı meydana getirir. Peritübüler kapillerde venöz sistemin damarları olan interlobüler ven, arkuat ven, interlobar ven, en sonunda böbreği renal arter ve üreterle birlikte terk eden renal veni oluştururlar. Böbrek kan dolaşımı glomerüler ve peritübüler kapiller olarak iki farklı kapiller yatağı bulunan özel bir sistemdir.

Glomerüler kapillerdeki 60 mmHg yüksek hidrostatik basınç sıvının çabuk filtrasyonuna olanak sağlar. Peritübüllerdeki 15 mmHg'lik düşük olan hidrostatik basınç sıvının hızlı geri emiliminin daha rahat olmasına olanak sağlar (Guyton 2006).

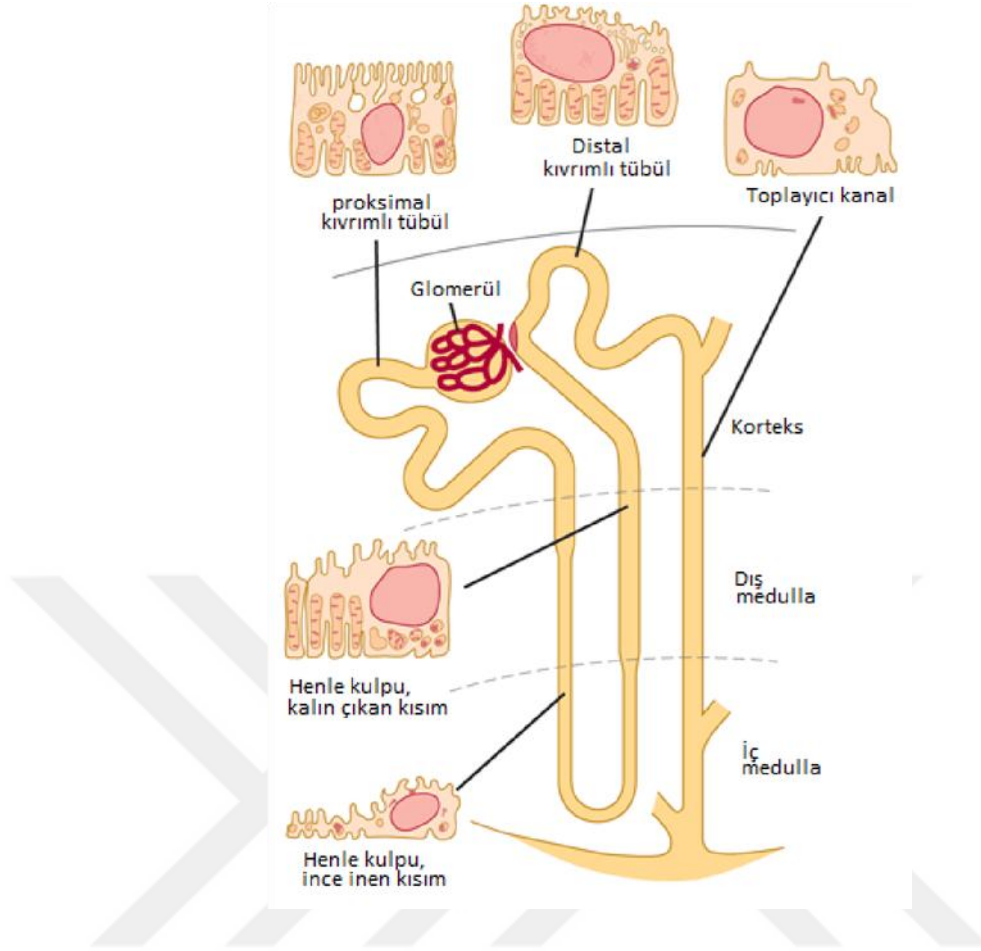
2.1.1. Nefronlar

Böbrekler, idrar oluşturabilen her birinde yaklaşık bir milyon civarında bulunan nefrondan oluşur. Her nefron bol miktarda sıvının süzüldüğü glomerül ve böbrek pelvisi içindeki yol boyunca filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübüler sistemdir (Ganong 2002).

Glomerüler kapiller diğer kapillerle kıyaslandığında 60 mmHg gibi yüksek hidrostatik basınca sahiptir. Glomerül kapiller epitel hücrelerle örtülmüş olup, tüm glomerüler kapiller ağ Bowman kapsülü adı verilen kapsülle çevrelenmiştir. Glomerüler kapillerden süzülen sıvı önce Bowman kapsülüne sonra böbrek korteksindeki proksimal tübül içerisine gelir. Proksimal tübülde sonra Henle kıvrımına akar. Henle kıvrımı inen kol ve çıkan kol olarak iki kısımdır (Şekil 3). Sıvı, Henle kıvrımının inen kolundan medullaya akarken; çıkan kolunda kortekse akar (Berne 2008).

Distal tübül duvarında makula densa adı verilen plak yapı bulunur (Şekil 4). Makula densanın görevleri olarak; tübüldeki sodyum klorür değişikliklerini algılamak, jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını ve afferent arteriyol direncinin düzenlenmesine yardım etmek, glomerüler hidrostatik basıncı düzenlemek, böylelikle glomerüler filtrasyon hızının normale dönmesine yardım etmek olarak sayılabilir (Guyton 2006).

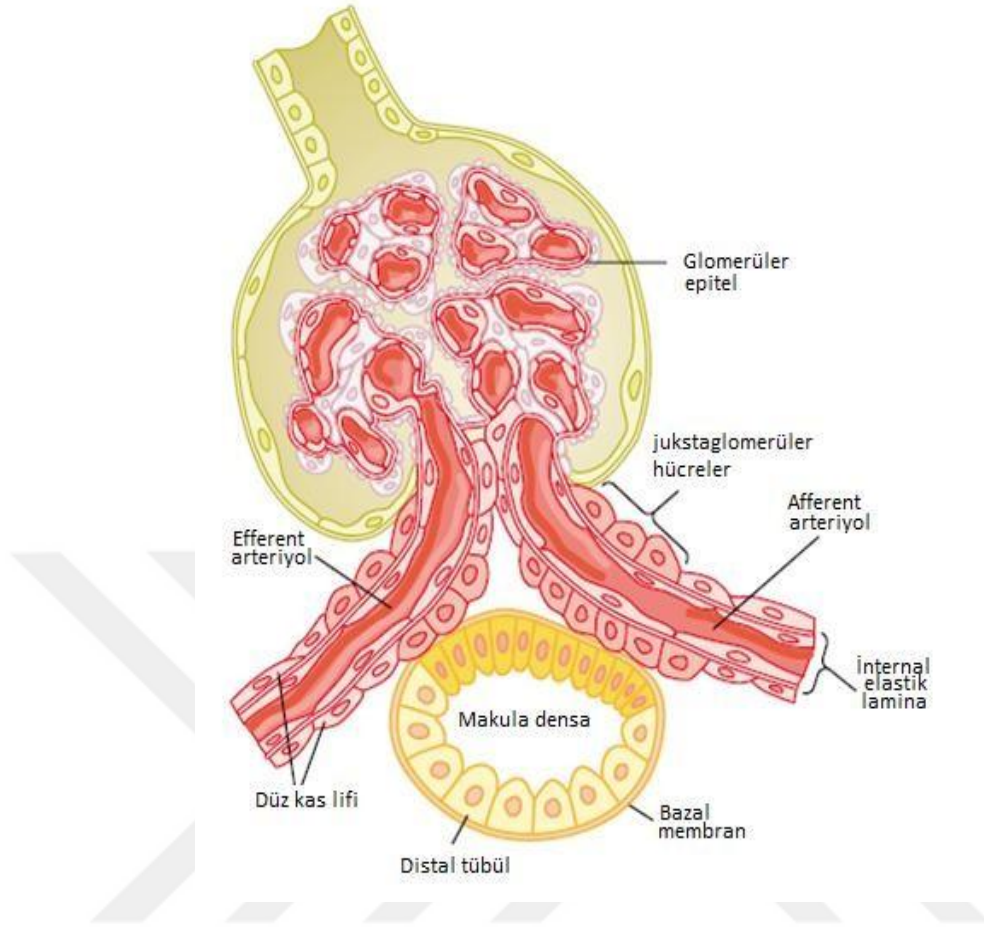
Makula densadan sonra sıvı, kortekste lokalize olan distal tübüle gelir. Distal tübülü, birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül takip eder. Yaklaşık 8-10 adet kortikal toplayıcı tübülün başlangıç bölümleri birleşerek medullada devam eden medüller toplayıcı kanalı oluşturur. Medüller kanallar birleşerek daha büyük kanallar halinde devam eder ve renal papilla tepesi ile böbrek pelvisine boşalır.



Şekil 3. Nefronun yapısı (Ganong 2002)

Vücut homeostazının korunmasında, böbreklerin önemli görevleri 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- Glikoneojenez (Guyton 2006).



Şekil 4. Glomerülün yapısı (Guyton 2006)

2.1.2. Klirens Kavramı

Böbreklerde plazma belli maddelerden arındırılmaktadır. Böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç mililitre plazmadan arındırdığını belirlemek için klirens değeri kullanılır, şu formüle göre hesap edilmektedir:

Plazma klirensi (pk) = Maddenin idrardaki konsantrasyonu (mg/ml) x idrar hacmi (ml/dk) / Maddenin plazmadaki konsantrasyonu (mg/ml)

2.1.3. Kan üre azotu (BUN)

Kan üre azotu proteinlerin oksidatif katabolizması sonucunda günlük olarak atılan non-protein nitrojen atıklarının büyük bir bölümünü (%75'den fazlasını) oluşturur. Proteinler nitrojen atomlarının uzaklaşmasıyla detoksifiye olarak aminoasitlere yıkımı sonucu amonyak oluşur; üreye dönüşür ve böylece toksisitesi kaybolur. Böbrek ürenin atılımı için tek önemli yoldur. Ürenin moleküler ağırlığı 60 daltondur. Glomerüller tarafından filtre edilir. Süzülen ürenin %40 ile %60'ı tübüllerden reabsorbe edilir.

Reabsorbe edilen üre, böbrek medullasındaki yüksek osmolariteyi oluşturur. Bu reabsorbsiyon miktarı glomerüler filtrasyon hızına (GFR), böbrek kan akımına ve idrar akım hızına bağlıdır. Normal BUN aralığı 7-21 mg/dl'dir (İliçin 2005).

2.1.4. Kreatinin (Cre)

Kaslar kreatin fosfat içerirler. Kasların öncelikle kullandığı metabolik enerji kaynağıdır. Her gün kas kreatinin %20 kadarı kendiliğinden dehidrate olur. Dolaşıma girer ve kreatinin (Cre) atık ürünü meydana gelir. Cre düzeyi normal koşullarda çok az değişkenlik gösterir ve moleküler ağırlığı 113 dalton'dur. Bu yüzden glomerüllerden filtre edilir ve tübüllerden reabsorbsiyonu yoktur. Yüksek serum konsantrasyonlarında böbrek tübüleri tarafından küçük miktarlarda sekrete edilir. Normal Cre değerleri erkeklerde 0,8-1,3 mg/dl kadınlarda ise 0,6-1 mg/dl'dir (Berne 2008, İliçin 2005).

2.2. İSKEMİ

İskemi, arteriyel veya venöz kan akımının azalmasına ya da tamamen kesilmesine bağlı olarak organların ve dokuların yeterli oksijenden yoksun kalmasıdır. İskemi, hücresel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dönemde hücrede birtakım metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücresel oksidatif fosforilasyon azalır, adenosin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır (Jennings et al. 1991). Hücrede enerji depolarının tükenmesi ile hücre zarında bulunan sodyum-potasyum ATPaz ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz) pompası inhibe olur. Bunun sonucunda hücre içerisinde Na^+ ve Ca^{+2} iyon konsantrasyonları artar (Green et al. 1989). Ca^{+2} birikimi hücre için sitotoksiktir (Orrenius et al. 1992). İskemik dönemde hücre içerisinde iyon konsantrasyonlarının değişimi sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin ve lökosit adezyon moleküllerinin yapımında artış; buna karşılık antiinflamatuvar sitokinlerin ve antioksidan enzimlerin yapımında azalma meydana gelir. Bu olaylar hücreyi daha duyarlı hale getirir. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde tüketimi devam ettiği için ATP'den adenosin monofosfat (AMP) ve adenosin oluşur. Adenosin, hücre dışına difüze olur, inozin ve hipoksantine ayrışır. Dolayısıyla iskemi sonucu ATP yıkımı, ksantin ve hipoksantin gibi metabolitlerin birikimine, ksantin dehidrogenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO)

dönüşümüne neden olur. Normal şartlarda hipoksantin ürik aside metabolize olur ve bu olayda elektron alıcısı olarak nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) kullanılır. Ancak iskemi nedeniyle KDH→KO'ya dönüştüğünden hipoksantin ürik aside dönüşümü KO tarafından gerçekleştirilir ve bu olayda elektron alıcısı olarak moleküler O₂ kullanılır (Legrand et al. 2008).

Dokuların iskemiye dayanabilirlikleri ve kritik iskemi süreleri birbirinden farklıdır. İskelet kasları iskemiye uzun süre dayanabilmesine rağmen sinir hücrelerinde dakikalar içerisinde geri dönüşümsüz hasarlar meydana gelebilir (Grace 1994, Lin and Calvano 1999, Semenza 2000, Girotti 1998). Bununla birlikte deri ve kemik dokuları iskemiye iskelet kası ve intestinal mukozaya göre daha dayanıklıdır. Kritik iskemi süresi, dokunun iskemiye tolere edebildiği ve canlılığını sürdürebildiği maksimum süredir. Bu süre doku türüne, organa ve sıcaklığa bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Gillani et al. 2012). Yaklaşık olarak; karaciğer ve böbrekte 10-15 dakika (dk), iskelet kasında 2,5 saat, beyinde 5 dk civarındadır. Bu sürenin uzaması büyük nöronal ölümlere ve enfarktüse neden olur. Kritik iskemi süresinin aşılmasından sonra gerçekleşen reperfüzyon endotelial ve parenkimal hasar ile sonuçlanır (Tapuria et al. 2008).

Ksantin Dehidrogenaz



Ksantin Oksidaz



2.3. REPERFÜZYON

İskemik dokuya, hem hücrelerin kendini yenilemesi hem de biriken toksik maddelerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Fakat, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda yalnızca iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara neden olur (Zimmerman and Granger 1992). Reperfüzyon döneminde görülen hasarda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR) başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır. Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali en iyi bilinen SOR türleridir. Bu türlerin oluşumunda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) sistemi ve KO sistemi önemli rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en hassas yapılar; zar lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asitlerdir (Wilhelm 1990).

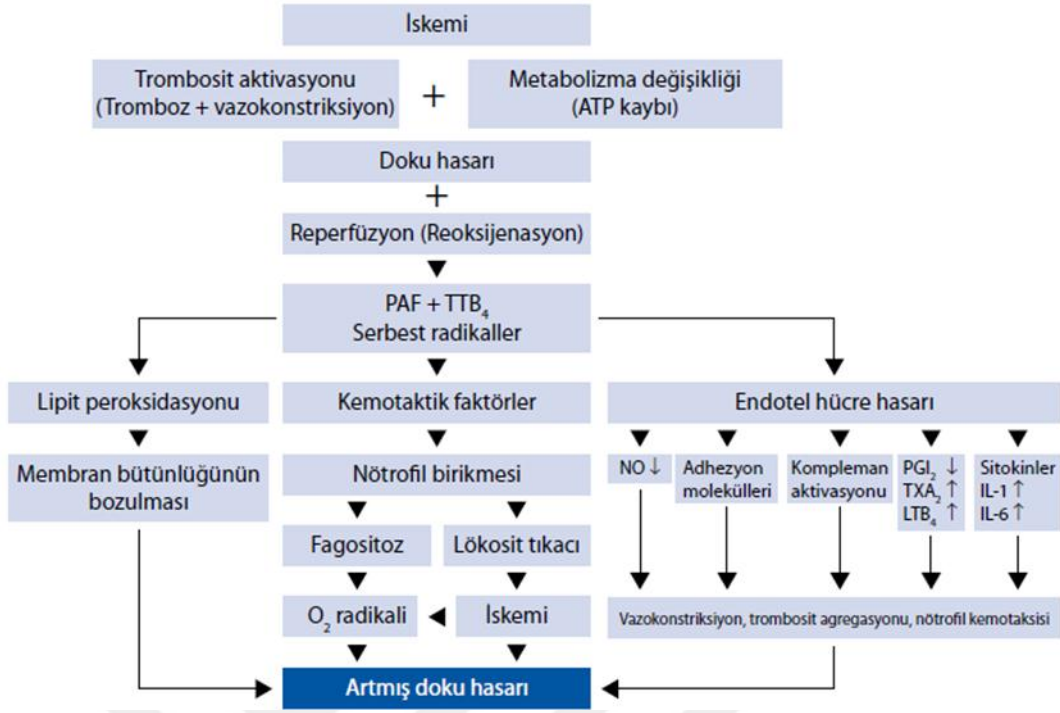
Reperfüzyon ile dokularda iskemik durumdan çok daha ağır bir hasar oluşmaktadır. Hasarı tetikleyen en önemli faktörün endotel hücrelerindeki zedelenmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (Semenza 2000, Girotti 1998). İskemi sonrasında, iskemik dokudaki serbest radikallerin en önemli kaynağı KO enzimidir. Bu enzim “dehidrogenaz” ve “oksidaz” aktivitesine sahip iki şekilde bulunur. Çalışmalarda iskemi sırasında, KDH enziminin Ca^{+2} aracılı bir proteaz katalizörlüğünde KO'ya dönüşümü; intestinal dokuda 10 saniye, kalp kasında 8 dk, karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde 30 dk sürmektedir. Bu da değişik dokuların İR hasarına neden farklı oranlarda yanıt verdiği konusunda tanımlayıcı olmaktadır. Ayrıca hipoksantin ve ksantin oksidasyonu da serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır (Grace 1994, Terzi ve ark. 2000, Ertan ve ark. 2001).

2.4. İSKEMİ REPERFÜZYON (İR) HASARI

İskemi reperfüzyon hasarı; yetersiz O_2 sunumu ile başlayan, nötrofil ve SOR'lerin rol oynadığı steril inflamatuvar yanıtla devam eden patolojik bir durumdur (Dammers et al. 2001, Alizan et al. 2006, Tokito and Silva 2005, Duru ve ark. 2005). Dokuya giden kan akımı kesildiğinde hücresel fonksiyon bozukluğuna sebep olan birbirini takip eden kimyasal olaylar başlar. Normal hücre fonksiyonları için normal koşullarda O_2 bağımlı yol kullanılır. O_2 yokluğunda ise anaerobik metabolizma yolu aktiflenir ve laktik asit birikimi artar. Asidoz sonucunda normal enzim aktiviteleri değişir, yüksek enerji bağları parçalanır ve hücre canlılığını sürdürebilmek için gerekli enerjisini yitirir

(Alizan et al. 2006, Arasa ve Dilsizian 2007, Collard and Gelman 2001, Schoenberg and Beger 1993). Organizmanın iskemiye verdiği cevap, hücre türüne ve iskemi süresine göre değişir. İskemik alanın genişliği ve süresi iskemik hasarın derecesini belirleyen en önemli faktörlerdir. İskemik dokuya tekrar kan akımı sağlanmasıyla enerji sağlanır, hasar gören hücre tamir edilir ve toksik maddeler ortamdan uzaklaştırılır. Reperfüzyon, iskemik hasarın geri dönebilmesi için gereklidir fakat aynı zamanda tehlikeli sonuçlara da yol açabilir. İleri derecede bölgesel doku hasarına neden olurken toksik metabolitler de sistemik dolaşıma geçerek sistemik hasara neden olabilirler. İR'nin neden olduğu doku hasarının büyük ölçüde reperfüzyon döneminde olduğu ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Alizan et al. 2006, Blaisdell 2002, Schlag et al. 2001). Hasarlanmaya neden olan doku perfüzyonundaki bozulma, damar geçirgenliğinde artış ve buna bağlı olarak gelişen doku ödemiyle ilişkilidir. Damar endotelini koruyan ve endotel fonksiyonlarını bozacak patolojik süreçleri hafifleten ajanlar ve yaklaşımlar hasarlanmaya karşı koruyucu etkinlik göstermişlerdir (Arasa ve Dilsizian 2007, Collard and Gelman 2001, Schoenberg and Beger 1993).

Klinik çalışmalarda vasküler kan akımının yeniden sağlanmasıyla birlikte, iskemik organa kan akımının tam olarak sağlanamadığı gösterilmiştir. Bu perfüzyon probleminin altında yatan mekanizmalar tam olarak gösterilememiştir. Bu duruma, damar lümeninde trombosit-lökosit birikimi, interstisyel sıvı birikimi (ödem), endotelial vazorelaksanların [nitrik oksit (NO), prostasiklinler] azalması ve sonuç olarak mekanik olarak kan akımı azalmasının neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu durum klinikte infarkt sahasında artma, transplant greftinin reddi, postoperatif dönemde organ yetersizliğinde artış ile karşımıza çıkar. Söz konusu bu olay "no-reflow fenomeni" olarak adlandırılır. Bu fenomene neden olarak sıklıkla lökosit adezyonu üzerinde durulmaktadır. Örnek olarak; iskemi sonrası dokuda tekrar kan akımı oluşmayan kapillerlerin sayısı ile buraya infiltre olan lökosit sayısı arasında güçlü bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda nötrofillerin baskılanması ile miyokard, beyin ve iskelet kasında bu oluşumun azaltılabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte SOR oluşumu önlendiğinde, kapiller akımın onarıldığı ve lökosit/endotel hücre adezyonunun engellendiği de birçok çalışma ile gösterilmiştir (Gute et al. 1998, Collard and Gelman 2001, Korthuis et al. 1988).



Şekil 5. İskemi reperfüzyon hasarı (Şener ve ark. 2007)

2.5. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ FİZYOPATOLOJİSİ

İskemi reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunların birbirleriyle ilişkileri karmaşık, hücresel ve humoral olaylar serisidir (Homer-Vanniasinkam et al. 1997, Monsinjon et al. 2001). Özellikle; SOR, polimorf nüveli lökositler (PMNL), kompleman sistemi, endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır.

İskemi sırasında hücresel oksidatif fosforilasyon azalır ve ilk basamakta mitokondrilerce gerçekleştirilen oksidatif fosforilasyon yolu ile üretilen ATP sentezi durur. ATP, hücrelerin kullandığı acil enerji kaynağıdır. Ayrıca ATP hücre zarından geçemediği için hücre dışına çıkamaz. Suda çözüldüğü için depolanamaz.

Hücre içinde ATP iki yolla üretilir:

1. Glikoliz yolu: Anaerobik ortamda glukozun pirüvat üzerinden laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi ile laktik aside yıkılması olayıdır. Glukozdan bu şekilde 2 ATP'lik enerji sağlanır. Glikolizin amacı, organizmaya gerekli kimyasal enerjiyi O₂ ihtiyacı duymaksızın kısa yoldan sağlamaktır. Glikolizde, bir glukoz molekülü için edinilen toplam enerji, glukozun oksidasyonu yoluyla elde edilen enerjiye göre çok daha azdır. Ancak O₂'nin yetersiz olduğu durumlarda dokuların ihtiyacı olan enerjiyi bu yoldan

elde edebilmeleri açısından çok önemlidir. İskemide, hücreler tarafından kullanılan glukozun %80-90'ı sitoplazmada anaerobik olarak glikoliz yoluyla kullanılır (Kumar et al. 2000).

2. Oksidatif fosforilasyon: Buna aerobik glikoliz de denilir. Anaerobik glikoliz yoluyla oluşan pirüvat ve laktat daha sonra mitokondriye taşınır. Burada aerobik glikoliz yoluyla yıkılmaya başlar. Aerobik glikolizde, pirüvat, yağ asitlerinin yıkılması sonucu oluşan Asetil-CoA'lar ve pek çok aminoasit Krebs döngüsüne girip yıkılırlar ve organizmanın kullanılabilir enerjisi olan ATP'yi oluştururlar. Bu yolla net 38 ATP elde edilir. Krebs döngüsü mitokondrilerde gerçekleşir. Glukozun O₂ ile yakılması sonucu oluşan ürünler 6 CO₂, 6 H₂O, 38 ATP ve ortama serbestleşen ısıyı sağlayan enerjidir. Anaerobik glikolizde ise oluşan laktat ve pirüvat, glikolizin bir sonraki evrelerine aktarılamadığında hücre içinde birikirler. Aerobik glikoliz kesinlikle O₂'li ortamda, O₂ kullanarak gerçekleşir. Mitokondrilerdeki O₂ yetersiz ise aerobik glikoliz gerçekleşemez. Dolayısıyla glukozdan enerji sağlanması aerobik glikoliz basamağında duraksar. Bu durum hücre ve organizma için istenmeyen bazı olumsuz sonuçlar doğurur. Glukoz tam olarak yıkılamaz, bununla birlikte elde edilen ATP miktarı azalır. Aerobik glikoliz yolu durunca hücre büyük oranda ATP kaybeder, çünkü glukoz sadece pirüvata kadar yıkılabilmiş, yani 38 ATP yerine sadece 2 ATP üretilebilmiştir. İskeminin ilk dakikalarında aşırı uyarılan glikolitik yol, ortamda sitrat, laktat, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) birikimi ve doku asidozunun oluşması ile durur. İskemik dokuda bulunan O₂ ise oksidatif fosforilasyonu devam ettirebilmek için yetersiz kalır ve glikoliz sonucu oluşan piruvatın laktata dönüşümü gerçekleşir. Böylece glikojenden ATP oluşumu ile hücre enerji kaynakları korunur. Glikoliz, laktik asit ve fosfat türevlerinin hidrolizi sonucu oluşan inorganik fosfat birikimine neden olur. Sonuç olarak hücre içi pH düşer ve buna bağlı olarak asidoz gelişir (Kumar et al. 2000).

2.6. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya birden fazla paylaşılmamış (eşleşmemiş) elektron taşıyan atom veya moleküller olarak bilinir. Eşleşmemiş elektron içermelerinden dolayı stabil olmayan, oldukça reaktif, çok kısa yarı ömürlü maddelerdir. Bu özelliklerinden dolayı hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşime girerler (Halliwell et al. 1992).

Demir, mangan, bakır, molibden gibi geçiş metalleri de dış yörüngelerinde birer elektron taşırlar. Buna rağmen radikal etki göstermezler. Çünkü serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller, elektron dağılımlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (Aslan et al. 1995).

Tablo 1. Serbest radikallerin oluşumunu artıran nedenler (Uysal 1998).

Ekzojen faktörler	Çevresel (Sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon vb.)
	Diyetsel (Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme, aşırı alkol, demir ve bakır alımı, fazla kalorili beslenme-obezite vb.)
	İlaçlar (Kanser ilaçları, glutatyon tüketen ilaçlar vb.)
	Diyet ile antioksidanların alımını etkileyen koşullar (İştahsızlık, kolestaz, malabsorbsiyon vb.)
Endojen faktörler	Doku hasarı ve kronik hastalıklar (Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon vb.)
	Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam
	Stres
	Yaşlılık

Organizmanın yaşamı, devamı ve bütünlüğü homeostatik dengenin devam etmesine bağlıdır. Homeostazis hem iç hem de dış etkenlerle sürekli olarak tehdit altındadır. Serbest radikallerin yıkıcı etkilerine karşı hücreler antioksidan sistemlere sahiptir (Çelik et al. 2007). Hücre içerisinde ciddi ve çeşitli miktarlarda radikal üretimi söz konusudur. Radikaller; elektron transferinde, enerji üretimi sırasında ve diğer metabolik işlemlerde üretilmektedir (Halliwell et al. 1992). Hücrelere herhangi bir engelle karşılaşmadan giren ve hücre içerisinde en çok kullanılan molekül oksijendir. Bu yüzden serbest radikallerin en önemli kaynaklarından birisi oksijendir. Ancak canlı organizmasında oksijen türevlerinden de başka karbon ve kükürt merkezli radikaller oluşmaktadır.

Atmosferin %21'ini teşkil eden O₂'nin aerobik organizmanın yaşamı için gerekliliği kaçınılmazdır. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunması sırasında da belirli oranda oluşur ve içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları O₂, NO, uyarılmış nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı olarak

sayılabilir. Solunan O₂'nin %95'inden fazlası mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda kullanılırken, yaklaşık %5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerir ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir (Reiter 1995).

Süperoksit radikali, O₂ molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşur ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan SOD aracılığı ile hidrojen peroksit (H₂O₂)'e indirgenir. H₂O₂ eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir (Davies et al. 1995).

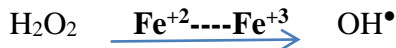


Hidrojen peroksitin hücre içinde metabolizması birkaç şekilde olabilir.

1) H₂O₂, Katalaz (CAT) veya glutatyon peroksidaz (GSH-Px) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür:



2) H₂O₂ geçiş metallerinin varlığında toksik hidroksil radikaline (OH•) dönüşür: Fenton reaksiyonu;



OH• radikali oldukça reaktif ve toksik bir radikaldir. OH• radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipidler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur. Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir. İn vivo herhangi bir OH• radikal süpürücüsünün etkili olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir bölümünü kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu nedenle OH• radikalının oluşumunun önlenmesi, bu radikalın yok edilmesinden daha etkilidir (Reiter et al. 2001).

Hüresel hasar oluşumunda özellikle üç tip reaksiyon önem taşımaktadır (Davies et al. 1995, Schiller et al. 1991);

1. Lipid Peroksidasyonu: SOR'ler, plazma ve organel membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olurlar. OH• radikali membran lipidleri ile çift bağ yapar ve böylece lipid-radikal etkileşimi ile zincirleme reaksiyon sonucu birçok lipid peroksidasyon ürünü oluşur. Eritrosit membranlarının, lipozomal membranların okside olması ile bu yapıların fiziksel ve kimyasal özellikleri değişir. Membranın iyon geçirgenliği bozulur. Eritrositlerde hemoliz olur. Sonuç olarak; membran, organel ve hücre hasarı meydana gelir.

2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu: SOR'ler, aminoasit yan zincirlerinin oksidasyonuna neden olarak protein-protein bağlarının oluşmasına yol açarlar. Bununla birlikte protein yapısında, ana zinciri okside ederek proteinlerin parçalanmasına neden olurlar. Sonuç olarak; hücrede fonksiyonel açıdan önemli olan enzimlerde bozulmalar meydana gelir.

3. DNA hasarı: SOR'ler, nükleer ve mitokondrial DNA'da timin ile reaksiyona girerek tek zincir kırılmaları oluşturur. Sonuç olarak, hücrelerin enerji kaybetmeleriyle nekrotik tipte hücre ölümü olur. Reoksidasyon sırasında allopurinol (KO inhibitörü), SOD veya CAT uygulamasının endotel hücre hasarını önlediği gösterilmiştir (Davies et al. 1995, Schiller et al. 1991).

2.7. POLİMORF NÜVELİ LÖKOSİTLER (PMNL)

Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik antinötrofil serumlarla ya da lökosit adhezyon moleküllerine karşı monoklonal antikörlerle yapılan çalışmalar, reperfüzyonda mikrovasküler permeabilitedeki artıştan başlıca nötrofillerin sorumlu olduğunu göstermiştir (Lopez-Neblina et al. 1996). İR ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir (Frangogiannis 2007). Diğer taraftan, PMNL yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir. İR hasarında PMNL'nin rolü ile ilgili bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür (Eltzschig and Collard 2004). Bunlar; 1) Mikrovasküler oklüzyon; 2) SOR salınması 3) Sitotoksik enzim salınması 4) Vasküler permeabilite artışı ve 5) Sitokin salınmasında artıştır.

Polimorf nüveli lökositlerin aktivasyon ve migrasyonları endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla oluşur. Selektinler olarak bilinen adhezyon moleküllerinin L, P ve E selektin olmak üzere bilinen üç üyesi vardır. İR, endoteldeki P-selektin ekspresyonunu artırır. Bu molekül, PMNL'lerde bulunan

P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek düşük afiniteli lökosit endotel bağlantısını oluşturur (lökosit rolling). İkinci aşamada, lökosit beta2 integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile endoteldeki interselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) arasındaki etkileşim sonucunda lökosit adhezyonu ve agregasyonu gelişir. Üçüncü aşama ile, trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim ile lökosit transmigrasyonu gerçekleşir. Aktive lökositler damar dışına ulaştıncaya hasar bölgesine doğru göç etmeye başlarlar (Woodfin et al. 2007).

Nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli kemotaktik maddeler arasında C3a ve IL-1, lökotrien B4 (LT-B4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve prostaglandin (PG) türleri vardır. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve TNF- α sentezine yol açar (Frangogiannis 2007). Lökositlerin ürettiği serbest radikallerle etkileşen bu maddeler, mast hücrelerinden selektin ve ICAM gibi adhezyon moleküllerini mobilize eden inflamatuvar mediyatörlerin salınmasını uyarırlar. Aktif nötrofiller salıverdikleri maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya da neden olurlar. Yapılan son çalışmalarda; nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Dokuda aktive lökositlerin başlattığı yanıt şu mekanizmalar ile gerçekleştirilir (Schoenberg and Beger 1993, Weight et al. 1996);

- Fosfolipaz A2 aktivasyonu sonucu araşidonik asit metabolitleri (PG'ler ve lökotrienler) üretilir.
- Degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır.
- SOR üretimi gerçekleşir.

Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü araçlarıdır ve başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirirler. Bazı durumlarda lizozomal enzimler hücre dışına salınabilir. Hasar yapıcı etkeni ortadan kaldırmaya veya yoğunluğunu azaltmaya yönelik bu inflamatuvar yanıt sonucu, mikrovasküler permeabilite artışı, ödem, tromboz ve parankim hücre ölümü de gerçekleşir. Görevini tamamlayan

lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrarlar ve makrofajlar aracılığıyla lenfatik dolaşım yoluyla ortamdan uzaklaştırılırlar (Zimmerman and Granger 1992, Schoenberg and Beger 1993).

İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Reperfüzyonun başlangıç döneminde, mikrosirkülasyonun tüm segmentlerinde aktive edilmiş endotel hücrelerinden fazla miktarda O_2 oluşurken, NO oluşumu ise azalır. Süperoksit radikali ile NO arasındaki dengenin bozulması, endotel hücrelerinden PAF, TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına ve lökosit-endotel hücre adhezyonuna aracılık eden adhezyon moleküllerinin biyosentezinin artmasına neden olur (Weight et al. 1996, Chatterjee 2007).

Serbest radikallerin oluşumunda ve İR hasarında önemli bir kaynak olan nötrofiller azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz enzimlerini içerirler. Bu enzimler oksidan doku hasarında önemli roller üstlenir; aktive nötrofillerde KO'nun artması ile SOR'nin salınması "solunum patlaması" olayını meydana getirir. İskemi sonrası reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür. H_2O_2 ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik moleküle kolayca reaksiyona girebilir. Nötrofillerin aktivasyonu ile nötrofil sekonder granüllerden salıverilen apolaktoferrin, plazminojen aktivatörü, komplemanı aktive eden enzim ve elastaz, kollajenaz, ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler damar endotelinde hasara neden olmaktadır. Proteinazların etkisi ile damar duvarında yapının değişimi ve duvar yapısının gevşemesi ile nötrofillerin dokuya göçü kolaylaşır (Korthuis and Granger 1993).

2.8. KOMPLEMANIN ROLÜ

Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda proinflamatuvar komponentler oluşur. Bunlar C3a, C5a, C3b ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-2, MIP-1a, MIP-1b, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, TNF- α , IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır (Thrane et al. 2007);

- Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)
- İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)
- E-selektin
- P-selektin

C5b9 endotelde IL-1a, IL-8 ve MCP-1 salgısını uyararak lökosit aktivasyonu ve kemotaksisi artırır. Aynı zamanda endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ederek ve endotelde siklik guanozin monofosfatı azaltarak vasküler tonusu bozar (Suzuki et al. 1991, Zhang et al. 1999).

Kompleman sistemi üç yol ile aktive olur.

1. Antikor bağımlı klasik yol
2. Antikor bağımsız alternatif yol
3. Lektin yolu

1. Antikor bağımlı klasik yol: Antijen-antikor immun kompleksler, fibronektin ve fibrinojen klasik yolun aktivatörleridir. Salmonella gibi düşük virulanslı bazı bakteriler, gram negatif bakteriler, parainfluenza virüs gibi virüsler C1q ile direkt olarak etkileşime girerek klasik yolu antikor yokluğunda aktive edebilir. Klasik yolun immunolojik olmayan aktivatörleri de bulunmaktadır. Ürat kristalleri, denatüre DNA, RNA tümör virusleri, bakteri endotoksini, bazı polianyonlar, eş-molar heparin-protamin klasik yolu direkt olarak aktive edebilirler. İmmünglobulin G (IgG) ve alt grupları, immünglobulin M (IgM) grubu Ig'ler de klasik yolu aktive edebilir. Bir tek IgM veya iki IgG'nin bakteri veya virüsle enfekte olmuş host hücresi yüzeyine bağlanması, aktivasyon için yeterlidir. Çözünür antijenler ise ancak büyük multimoleküler antijen-antikor kompleksleri (immunkompleks) halinde kompleman

sistemini aktifleştirirler. Sistem aktivasyonu C1 proteinin bu maddelerden birine direkt bağlanması ile ya da plazmin gibi bazı fibrinolitik enzimlerin C1 üzerine doğrudan enzimatik saldırısıyla başlar. Antikorun C1'e bağlanması ile serin proteaz aktive olur. Bu; C4C2'nin C4bC2a'ya dönüşümünü sağlar. C4bC2a ise C3'ün C3a ve C3b dönüşümünü sağlar. C3b fagositler için opsonin görevi yapar. Ayrıca C3b, C5'in bağlanması için yer oluşturur. C5 membran atak kompleksin oluşumunu başlatır ve hücre zarında porlar meydana getirerek hücre lizisine neden olur (Yavuzer 2008).

2. Antikor bağımsız alternatif yol (Properdin Yolu): Esherichia coli, tripanosoma, diğer parazitler, virüsle enfekte olmuş hücreler, maya hücre duvarı, kobra venom faktörü, nefritik faktör, dekstran sülfat, polivinil sülfat, nöraminidaz ile muamele edilmiş eritrositler, insanda diğer memelilerin eritrositleri, antijen-antikor kompleksleri, IgA ve klasik yolu aktive eden immunglobulinler, lipopolisakkarid ve diğer bakteri ürünleri kompleman sistemini alternatif yol aracılığı ile aktive ederler. Alternatif yol bakteri hücumunda en önde yer alır ve henüz konağın antikor üretimi için yeterli zaman bulamadığı dönemde devreye girer. Klasik yolun etkinleştirilmesi sonucunda aktifleşen C3 de, alternatif yolu aktifleştirebilmektedir. C3 klasik ve alternatif yolun birleştiği noktada yer alır ve kompleman sisteminin en önemli üyelerinden biridir. Dolaşımda C3 proteolitik enzimlerin etkisi ile C3a ve C3b'ye ayrılmakta, ancak faktör I ve H ile sürekli olarak inaktive edilerek düşük düzeyde tutulmaktadır. Patojen mikroorganizmaların polisakkarid ve lipopolisakkaridleri varlığında bu denge bozulduğunda C3b, faktör B ve D ile etkileşime girer. Dolaşımda devamlı olarak hidrolize uğrayarak farklı bir konformasyona çevrilen C3, faktör B'ye bağlanır, C3-faktör B kompleksine de faktör D bağlanır ve sonuçta faktör B kırılır. Geride kalan kompleks, alternatif yol C3 konvertazdır. Properdin, bu konvertaza bağlanır ve onu stabilize eder ve kompleman kaskadının devamını sağlar. Faktör D, plazmada aktif halde bulunan bir proteazdır (Yavuzer 2008).

3. Lektin Yolu: Doğal bağışıklıkta, henüz kazanılmış immun cevap oluşmadan önceki devrede önemli rol üstlenir. Mikroorganizmaların yüzeylerindeki mannoz ve N-asetilglikozamin gibi karbonhidratları tanıyan kollektin ailesinin bir üyesi olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL) de klasik kompleman yolunu aktive edebilmektedir (Yavuzer 2008).

Yapılan çok sayıda çalışma da İR hasarında kompleman sistemin her 3 yolunun da aktive olduğu gösterilmiştir (Arumugam et al. 2008, Link et al. 1999, Stahl et al. 2003). Kalp kasında reperfüzyon sırasında kompleman aktivasyonunu gösteren bir çalışmada komplemanın klasik yolu C1 inhibitörü kullanılarak inhibe edilmiş ve iskemik miyokardın reperfüzyon hasarından efektif olarak korunduğu gözlenmiştir (Buerke et al. 1995).

2.9. ENDOTEL HÜCRESİNİN ROLÜ

İskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında endotel hücreleri önemli role sahiptir. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'yi ve NO'yu üretir. NO arteriyel dolaşımında ET'nin vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise bunun tersi söz konusudur. İR hasarında ET/NO oranı ET lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur (García-Villalón et al. 2008).

Endotel hücrelerinin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon moleküllerinin üretimi artar. SOR etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak IL-1, PAF, PG'ler (PG I₂, PG E₂), GM-CSF, büyüme faktörleri, ET, NO ve tromboksan A₂ (TxA₂) salgırlar. Aktive olan endotel hücreleri ek olarak kendi bazal membranlarını sindiren kollajenazlar salgılama yeteneğindedir (Weight et al. 1996). NO'ların radikal olarak reaktivitesi düşüktür, ancak metal içeren bileşikler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipid radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan bir etki kazandırır. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO₃⁻) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'yu ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. İndüklenebilir NO sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'nun dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerinin sonlanmasına neden olabilirler (Phillips et al. 2009).

2.10. ANTIOKSİDAN SİSTEMLER VE DENGE

Organizmanın pro-oksidan/antioksidan dengesi normal bir yaşamın sürdürülebilmesi için çok önemlidir. SOR'lerin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak için organizmayı koruyan “antioksidan savunma sistemi” dört yolla etki göstermektedir;

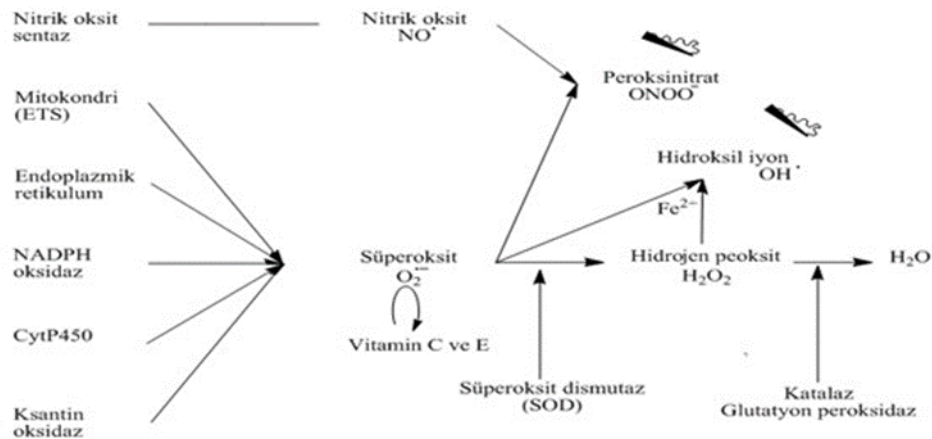
- 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma, yok etme “süpürücü etki”. Antioksidan enzimler, küçük moleküller bu yolla etki gösterirler (Karihtala and Soini 2007, Reiter 1995).
- 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya “inaktif şekle dönüştürücü etki”. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler (Cherubini et al. 2008).
- 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobinin, seruloplazmin ve mineraller “zincir kırıcı etki” gösterirler (Mickle and Weisel 1993).
- 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklinde “onarıcı etki” gösterirler (Virag and Szabo 2002).

Organizma doğuştan kazandığı çok hassas donanımlar sayesinde, fizyolojik aktivitenin doğal sonucu olan serbest radikal nitelikli biyokimyasal ürünleri, “oksidan-antioksidan denge” olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmayı başarır. Tehlikeli olan durum, radikallerin varlığından daha çok oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin herhangi biri lehine bozulmasıdır (Del Maestro 1980). İskemi reperfüzyon hasarı, organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması; epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz gibi litik enzim aktivitelerinin yükselmesi; egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik haller; kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle doymamış ve kolay peroksillenebilen yağların fazla miktarda bulunması, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar lehine bozulabilir ki, bu da oksidatif stres oluşumuna neden olur. Bu durum serbest radikallerin oluşumunun artışında ya da antioksidan aktivitesinin yetersizliğinden ileri gelebilir (Del Maestro 1980). ROS'un

oluşumunu engelleyen ve oluştuktan sonra meydana getirdiği hasarı önleyici çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları vardır (Şekil 6).

Endojen veya eksojen kaynaklı olan antioksidanların tanımlanmasında ve etkinliklerinin ortaya konmasında İR hasarı modelleri önemli katkı sağlamıştır. Antioksidan özelliği öne sürülmüş pek çok madde çeşitli İR modellerinde test edilerek değerlendirilmiştir.

Antioksidan maddeler vücutta sentezlenebilen endojen kaynaklı ve vücutta sentezlenemeyip dışarıdan alınması gereken eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak ikiye ayrılır (Blokhina et al.2010). Endojen antioksidanlar da enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar şeklinde ayrılırlar. Enzim olan antioksidanlar SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz (GR) ve mitokondriyal sitokrom oksidazlardır (Young and Woodside, 2001). Nonenzimatik antioksidanlar glutatyon (GSH), melatonin, seruloplazmin, transferrin, ferritin, miyoglobin, hemoglobin, haptoglobin, bilirubin, sistein, metiyonin ve albümin gibi moleküllerdir. Eksojen antioksidanların çok farklı türleri olmakla birlikte önemli olan bazıları flavonoidler, α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C) ve β -karoten sayılabilir (Cemeli et al.2009).

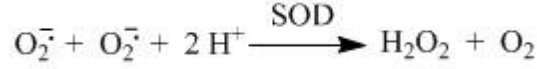


Şekil 6. Başlıca reaktif oksijen türleri, bunların potansiyel kökenleri ve detoksifikasyon yolları (Burton and Jauniaux 2010)

2.10.1. Antioksidan enzimler

2.10.1.1.Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD, $O_2 \cdot^-$ 'in H_2O_2 ile dismutasyonunu katalizler.



İnsanda SOD'un 3 izomer tipi mevcuttur. Hücrelerde Cu-Zn SOD sitoplazmada bulunur, dimerik yapıdadır; bakır ve çinko içerir. Mitokondride bulunan ve mangan içeren Mn SOD tetramer yapıdadır. EC SOD ise hücre dışında bulunur. SOD'un fonksiyonu hücreyi $O_2 \cdot^-$ 'in zararlı etkilerine karşı korumaktır.

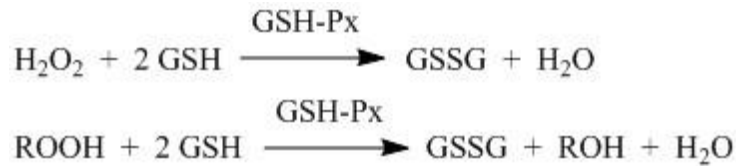
SOD'un ayrıca prokaryotlarda Fe^+ içeren formu da bulunmaktadır (Young and Woodside 2001, Buonocore et al. 2010, Blokhina et al.2010, Afonso et al. 2007).

2.10.1.2.Glutatyon peroksidaz (GSH)

GSH-Px sitozolik bir enzim olup, selenyum atomu bulundurur. GSH-Px H_2O_2 ' in suya yıkılmasını katalizleyerek etkisiz hale getirir (Cemeli et al.2009). Bunu gerçekleştirirken indirgenmiş glutatyonu substrat olarak kullanarak, reaksiyon sonucunda oksitlenmiş glutatyon (GSSG) ve su molekülü oluşur (Buonocore et al. 2010).

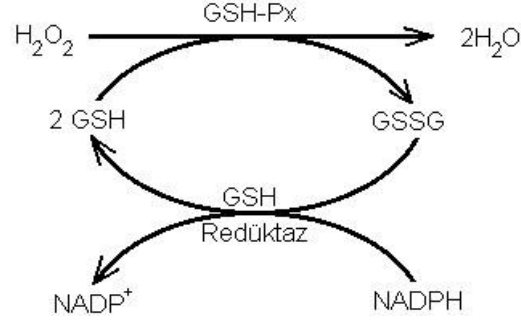
Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) enzimi, membran fosfolipit hidroperoksitlerinin etkisiz hale getirilmesinde görev alır (Blokhina et al.2010, Margis et al. 2008).

PLGSH-Px enzimi E vitamini ile birlikte lipit peroksidasyonuna karşı önemli bir antioksidan cevaptır (Blokhina et al.2010).



2.10.1.3. Glutatyon redüktaz (GR)

Glutatyon redüktaz (GR), GSSG'ı NADPH kullanarak GSH'a çeviren enzimdir (Şekil 8) (Young and Woodside 2001).



Şekil 7. GSH-Px ve GR' in NADPH varlığında glutatyona etkisi (Polat 2004).

2.10.1.4. Katalaz (CAT)

Peroksizomlarda bulunan CAT enzimi H₂O₂'in oksijen ve suya yıkımını gerçekleştirerek HO[•]'in oluşumunu engeller (Young and Woodside 2001, Buonocore et al. 2010, Cemeli et al.2009, Blokhina et al.2010).



2.10.2. Nonenzimatik antioksidanlar

2.10.2.1. Melatonin

Bilinen en etkili antioksidandır. Lipofilik özellikte olması sebebiyle hücrenin organellerine ve çekirdeğine etki edebilir. Geceleri pineal bezden salgılanır ve vücut sıvılarına yayılır. OH[•], O₂, H₂O₂, O₂^{•-} ve LOOH'ne karşı koruyucu etkisi vardır (Cemeli et al.2009, Polat 2004).

2.10.2.2. Glutatyon

Tripeptit yapıda olan GSH, bitki hücrelerinde sitozol, mitokondri, endoplazmik retikulum gibi nerdeyse tüm hücrel yapılar da bolca bulunur. GSH, okside formu GSSG ile birlikte hücrelerde redoks reaksiyonların düzenlenmesinde görev alır (Blokhina et al.2010). Hayvan hücrelerinde mitokondri iç membranında ve sitozolde bulunan PLGSH-Px enzimi GSH'ı kullanarak fosfolipit hidroperoksitlerin ortadan kaldırılmasında rol alır. GSH-Px enzimi GSH varlığında H₂O₂'i su veya alkollere

dönüştürür. GSH'ın nonenzimatik olarak da OH^\cdot , O_2 , $\text{O}_2 \cdot$ gibi ROS türlerini süpürücü etkisi vardır (Flora 2009, Blokhina et al.2010).

2.10.2.3. Vitamin E (α -tokoferol)

Hücre zarında bulunan lipitleri, serbest radikallerin etkisinden koruyan güçlü bir antioksidandır. Zincir kırıcı antioksidan olarak bilinen vitamin E, lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu sonlandırır. Serbest radikallerin kimyasal süpürücüsü olarak görev yapan vitamin E, özellikle O_2 'in hücresel yapılara zarar verici etkisini ortadan kaldırır (Blokhina et al.2010).

2.10.2.4. Vitamin C (askorbik asit)

Üzerinde en çok çalışılan ve en güçlü antioksidanlardan biri olan vitamin C, H_2O_2 , O_2 , $\text{O}_2 \cdot$ ve HO^\cdot 'nin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Vitamin C hücre bölünmesi gibi nonantioksidan birçok hücresel olayda da rol alır (Blokhina et al.2010).

2.10.2.5. Beta karoten

A vitaminin öncü maddesi olup çok güçlü bir antioksidandır. O_2 , $\text{O}_2 \cdot$ radikallerinin temizleyicisidir (Cemeli et al.2009).

Tablo 2. Doğal (endojen) antioksidanlar (Aslan 1999)

Antioksidanlar	Yapısı	Yerleşimi	İşlevi
Sitokrom oksidaz	Tetramerik protein	Plazma	Süperoksit nötralizanı
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Cu,Zn, Mn SOD	Mitokondri, serum	Süperoksit'i H_2O_2 'ye çevirir
Katalaz (CAT)	Hemoprotein	Peroksizomlar	Peroksit nötralizanı
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Selonoprotein	Sitozol, mitokondri	Lipit peroksidasyonu ürünlerini indirger
Glutasyon redüktaz (GRx)	Dimerik protein	Sitozol, mitokondri	Disülfidleri indirger
α -tokoferol	Yağda çözünen vitamin	Membranlar, Ekstrasellüler ortam	Peroksidasyonu azalır
β -karoten	Vit-A prekürsörü	Hücre membranları	Peroksil temizleyicisi
Glutasyon (GSH)	Tripeptit	İntrasellüler ortam alveoller	Redoks substratı
Ürik asit	Okside pürin bazı	Geniş bir dağılım gösterir	Hidroksil toplar, Vitamin C'yi korur

Sistein	Amino asit	Geniş bir dağılım gösterir	Organik bileşikleri indirger
Albumin	Protein	Plazma, serum	Serbest radikal giderici
Bilirubin	Hemoprotein ürün	Dolaşım kanı, dokular	Zincir kırıcı antioksidan
Serüloplazmin	Protein	Dolaşım kanı, dokular	Süperoksiti H ₂ O ₂ 'ye çevirir
Transferrin	Glikoprotein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
Laktoferrin	Protein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
Ferritin	Glikoprotein	Dolaşım kanı, dokular	Doku demiri bağlayıcısı
Askorbik asit	Suda çözülen vitamin	Hücre içi ve dışı sıvıları	Vitamin E'yi rejenere eder

2.10.3. Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidan Stres (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Organizmada endojen ve eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller oksidatif strese neden olur. Kan, serbest radikallerin antioksidan sistem tarafından temizlenmesinde önemlidir. Kan antioksidanları vücudun tamamına taşır (Yao et al. 1998). Serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi zincir kırıcı antioksidanlarda plazmada bulunmaktadır. Ürik asit, albümin ve askorbik asit plazmadaki total antioksidan seviyenin %85'inden fazlasını oluşturur. Antioksidanlar plazmada kendi aralarında etkileşim içindedirler (Ghiselli et al.2000, Erel 2004).

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerini ölçen çeşitli analitik yöntemler bulunmaktadır (Tarpey et al. 2009). Ancak bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı, hem de zordur. Ayrıca ekonomik yönden de zorlayıcıdır. Bu nedenle “total antioksidan status” ve “total oksidan stres” ölçümü bir örnekteki oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir (Ghiselli A et al. 2000, Erel 2004, Erel 2005).

TAS, serbest radikallerin saldırısına karşı organizmadaki total antioksidan korumayı yansıtır (Murat ve ark. 2008). TAS seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi verir (Ghiselli et al. 2000, Erel 2004). Vücudumuzda mevcut oksidan ve antioksidan dengenin, oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik durum oksidatif stres olarak adlandırılır.

Oksidatif stresin total değeri Total Oksidatif Stres (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum aşırı oluşan reaktif oksijen radikalleri veya antioksidan tampon sisteminin yetersizliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen radikalleri hücrenin DNA, lipid ve protein benzeri moleküllerine zarar verir (Ghiselli et al. 2000, Erel 2004).

Oksidatif stresi oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının etki gücü belirlediği için antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi hücre içi toplam oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca serum içinde hala bilinmeyen antioksidanlar olabilir bu nedenle total antioksidan status (TAS), total oksidan stres (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçümü daha doğru olacaktır. Serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sorunun temelini teşkil etmektedir ve bu dengenin korunmasında birçok bileşik beraber hareket etmektedir.

Bir örnekteki total antioksidan düzeyi, antioksidan aktivite (TAA) (Koracevic et al. 2001), total antioksidan güç (TAOP) (Benzie and Strain 1996,1999), total antioksidan durum (Rice and Miller 1994) veya total antioksidan kapasite (TAC) (Erel 2004, Kampa et al. 2002) olarak da ifade edilmektedir.

TAS ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde bir radikal oluşturularak bu radikale karşı örneğin antioksidan aktivitesi ölçülür. En yaygın kullanılan kolorimetrik yöntemler, 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) (ABTS) kullanan yöntemlerdir. Renksiz indirgenmiş ABTS molekülü, mavi-yeşil renkli ABTS•+ radikaline okside edilir. Renkli ABTS•+ radikali, okside olabilecek herhangi bir molekül ile karıştırılırsa yeniden orijinal renksiz ABTS formuna dönüşür, reaksiyona giren madde ise okside olur. Bu özellik ABTS kullanan yöntemlerin temelini oluşturur (Erel 2004, Janaszewska et al. 2002, Laight et al. 1999, Re et al. 1999).

İndirgenmiş ABTS molekülü çeşitli oksidanlarla okside edilebilir, potasyum persülfat (Miller et al. 1993) ve 2,2'-azo-bis (2-amidinopropan) (ABAP) (Campos et al. 1996) bunlardan bazılarıdır. ABTS molekülünü okside etmek için H₂O₂ ve bir peroksidaz enzimini birlikte kullanan yöntemler de bulunmaktadır (Laight et al. 1999).

Erel ve ark (Erel 2004) tarafından geliştirilen yöntemde, indirgenmiş ABTS molekülü herhangi bir peroksidaz ajan kullanılmadan sadece H₂O₂ varlığında ve asidik ortamda okside edilmekte ve böylece daha dayanıklı bir ABTS•+ radikali üretilmektedir. Asetat tampon solüsyonundaki konsantre (koyu yeşil) ABTS•+ molekülü daha uzun süre dayanıklılığını korumaktadır.

TOS için total peroksid (TP) (Yeni ve ark. 2005), serum oksidan aktivite (SOA) (Nakamura et al. 1987) veya reaktif oksijen metabolitleri (ROM) (Ceylan ve ark. 2005) gibi ifadeler kullanılmaktadır. TOS ölçümü için de çeşitli yöntemler bulunmaktadır (Lindschinger et al. 2005). Erel ve ark (2005), TOS ölçümü için oldukça kolay, dayanıklı, güvenilir ve ekonomik bir yöntem geliştirmişlerdir.

Oksidatif stres indeksi (OSI), TOS değerinin TAS değerine oranıdır. TAS'ın birimi µmol Trolox Ekvivalent/L'ye çevrildikten sonra oksidatif stres indeksi hesaplanır (Kosecik ve ark. 2005). OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir. OSİ bir oksidatif stres indikatörüdür.

2.10.4. Tiyoldisüfit

Tiyoldisulfit dengesi (TDH) antioksidan korunma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücrel aktivitede kritik role sahiptir (Erel and Neselioglu 2014, Jones et al. 2009). Daha önceleri prediabet, otoimmün subklinik hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi), polikistik over sendromu, Kırım Kongo hemorajik ateşi, ani sensorinöral işitme kaybı, prematür ovarian yetmezlik gibi birçok farklı hastalıkta TDH'nin etyopatogenetik rolü araştırılmıştır (Ates et al. 2015, 2016, Tufan et al. 2017, Mert et al. 2017). Bu homeostazın immün etyopatogeneizde çok önemli rol oynadığı ve TDH'ndeki dengesizliğin oksidatif stres ve doku inflamasyonu aracılığıyla hastalığı tetiklediği düşünülmektedir.

Reaktif türevler protein oksidasyonuna, aromatik amino asitlerin nitrasyonuna, tiyol gruplarının oksidasyonuna, gelişmiş oksidasyon protein ürünlerinin oluşmasına ve bazı amino asit kalıntılarının karbonil türevlerine dönüştürülmesine yol açar. Serbest radikallerin, proteinlerin sülfür içeren amino asitlerinde sülfhidril grubu (-SH) gruplarının oksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir ve bu protein oksidasyonunun en erken gözlemlenebilir belirtileridir (Kayalı ve Çakatay 2001).

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyol, bir sülfür atomundan ve bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan bir sülfhidril grubu (-SH) içeren organik bileşik sınıfıdır (Sen and Packer 2000). Plazma tiyol havuzu çoğunlukla albumin tiyoller, protein tiyoller tarafından oluşturulur ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyolleri içerir (Turell et al. 2013).

Tiyoller, oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonu geçirebilir ve disülfür bağları oluşturabilir (Cremers et al. 2013). Bir disülfür bağı kovalent bağıdır; bağlantı da SS-bağ veya disülfür köprüsü olarak adlandırılır. Oksidatif stres koşulları altında, sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında karışık disülfidlerin geri dönüşümlü oluşumuna neden olabilir. Oluşan disülfür bağları tiyol gruplarına indirgenebilir; Böylece, dinamik tiyol-disülfid dengesi muhafaza edilir (Jones and Liang 2009).

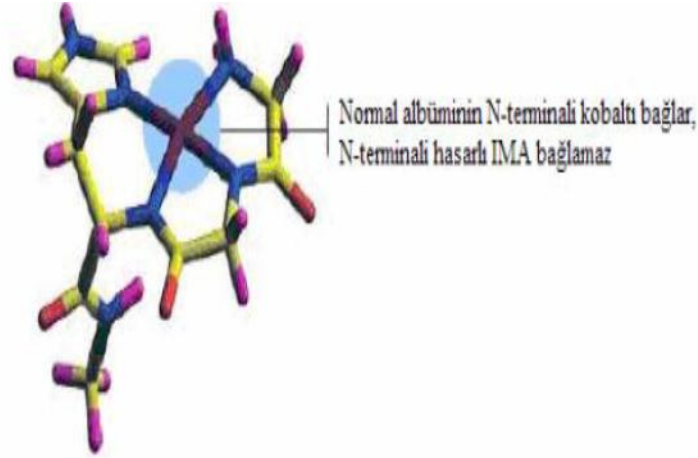
Dinamik tiyol disülfür homeostaz durumu, antioksidan korunma, detoksifikasyon, sinyal iletim, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rol oynamaktadır (Biswas et al. 2005, Circu et al. 2009). Dahası, birçok bozuklukta rol oynar. Diabetes mellitus (Matteucci et al. 2010), kardiyovasküler hastalık (Go and Jones 2011), kanser (Prabhu et al. 2014), romatoid artrit (Tetik et al. 2014) ve böbrek yetmezliği sendromu (Tetik et al. 2014) dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde anormal bir tiyol disülfid homeostazı varlığını gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid homeostazının belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Erel ve ark. yaptığı bir çalışmada plazma disülfür düzeyleri referans aralığını belirlemek için, 120 sağlıklı kişiden (60 kadın, 60 erkek, 16-64 yaş) plazma örnekleri test edilmiş ve referans aralığı 6.65-27.93 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuş. İnflamasyon, sigara, diyabet ve obezite gibi dejeneratif hastalıkları olan hastalarda plazma disülfür düzeyleri daha yüksek ve böbrek kanseri, kolon kanseri, mesane kanseri ve multipl miyelom gibi neoplastik hastalıkları olan hastalarda daha düşük olarak tespit edilmiştir (Erel ve Neşelioğlu 2014). Yapılan başka bir çalışmada vitiligo hastalarında total tiyol seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, disülfid nativ tiyol ve disülfid total tiyol oranlarının kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuştur (Üstüner 2018).

Plazma tiyol seviyesi, en yaygın olarak, klasik Ellman reaktifi, 5,5'-ditiyobis- (2-nitrobenzoik) asit (DTNB) kullanılarak ölçülür. Bu bileşik, bir değişim reaksiyonunda serbest tiyollerle stoikiometrik olarak indirgenir, karışık bir disülfid oluşturur ve 412 nm'de ölçülebilen bir molekül 5-tiyonitrobenzoik asit salımını sağlar (Ellman et al. 1979). DTNB'ye alternatif bir reajan 4,4'-dithiodipiridine (4-DPS) (Egwim et al. 2001) 'dir. 4-DPS'nin indirgenmesi, 4-tiyopiridon tautomerine yol açar ve bu, yakın ultraviyole dalga boyu olan 324 nm'de ölçülebilir. Bu dalga boyu otomatik analiz cihazları tarafından kullanılamaz çünkü en düşük dalga boyu, klinik kimya laboratuvarlarında kullanılan tüm otomatik analiz cihazlarında 340 nm'dir.

2.10.5. İskemik Modifiye Albumin (IMA)

Kobalt (Co), bakır (Cu) ve nikel (Ni) gibi ağır metallerin sadece insanlarda bulunan albüminin amino grup terminaline doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (Kuller et al. 1991). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi nedenler, kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine “iskemik modifiye albümin” (IMA) denilmektedir (Bar-Or et al. 2000, Sinha et al. 2004). IMA'nın indirek kolorimetre yöntemi ile ölçümüne ise albumin kobalt bağlama testi (ACB) denilmektedir (Immanuel and Sanjaya 2006). Albümin kobalt bağlama testi, iskemi sonucunda serumda düzeyi artan serbest Co iyonlarının dithiothreitol (DTT) ile reaksiyona girerek 470 nm'de spektrofotometri yöntemiyle kahverengi renk oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin yoğunluğu serumdaki IMA'nın seviyesi ile orantılıdır (Kösem ve Arzu 2008).



Şekil 8. İskemi Modifiye Albümin Moleküler Yapısı

Albüminin aksine, N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış IMA serbest metalleri bağlayamaz ve serumda ölçülebilir.

IMA'nın serumda ortaya konulması ilk olarak, Bar-Or ve arkadaşları (2001) tarafından gösterilmiştir. Bar-Or ve arkadaşları geliştirdikleri kolorimetrik bir yöntemle IMA düzeylerini serumda ölçmüşlerdir. Hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için insan serum albümini N-terminal bölgesinin metal bağlama kapasitesinin azalması ve IMA olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (Kösem ve Arzu 2008).

IMA'nın referans aralığı 52.76-116.56 U/mL olarak belirlenmiştir (Sbarouni et al. 2011). IMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda IMA total albuminin %1-2'si iken iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir (Sbarouni et al. 2011). Albuminin çok düşük ve yüksek konsantrasyonları ve laktik asidoz varlığı IMA ölçümünü etkiler. Albuminde 1 g/dL'lik bir değişiklik IMA seviyesinde %2,6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır (Ellidag et al. 2013).

İlk kez Sinha ve arkadaşları (2014) tarafından akut iskemik göğüs ağrısında yüksek sensivite sağladığı gösterilmiş olup, ACB testi miyokardiyal iskemide IMA düzeylerini saptamak için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan ilk testtir (Kösem ve Arzu 2008).

İskemi, hipoksi, serbest radikallerin artması, asidoz gibi durumlarda arttığı saptanan IMA'ya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında yaklaşık 6 saatte bazal değerlerine indiği gösterilmiştir (Bar-Or 2001). Yine başka bir çalışmada IMA'nın iskemi başladıktan sonra dakikalar içinde arttığını, 6-12 saat yüksek kaldığını ve 24 saat sonra bazal seviyesine döndüğünü göstermektedir (Sbarouni et al. 2008).

IMA'nın akut koroner hadise sırasında henüz nekroz gelişmeden yükseldiği gösterilmiştir (Sinha 2004). Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB (Kreatin Kinaz Myokardiyal Bant İzoenzimi), troponin veya miyogloblin hücrel nekroz göstergeleridir fakat reversibl miyokardiyal iskemi sırasında yükselme göstermezler. IMA ise iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. İskemik modifiye albuminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte %95'lik bir tanısal değeri olduğu çalışmalarda saptanmıştır (Dusek 2006). IMA'nın kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilebileceği ve akut koroner sendromlarda serumda yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Bhagavan 2003, Wu 2003).

Perkütanöz koroner girişim (PCI) sırasında geçici koroner arter tıkanıklığı olabilir ve iskemi reperfüzyon modeli oluşmaktadır. İskemi sonrası ortaya çıkan reperfüzyon hasarı geçici olsada, kardiyak oksidatif stres artışına ve iskemik durumda endojen antioksidan azalmasına neden olmaktadır. İskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile reperfüzyonun ilk 1-5 dakikasında laktat ve ROS oluşumunu izleyen lipid ve protein peroksidasyon ürünleri dolaşıma salınmaktadır. PCI balon şişme sonrası kardiyak troponinler artmamasına rağmen plazma IMA seviyesi artmış olarak tespit edildi (Sinha et al. 2006). Bar-Or ve arkadaşları (2001) yaptığı çalışmada PCI sırasında uyarılan geçici iskemi sonrası ilk 24 saat içinde IMA anlamlı derecede yüksekti ve 6. saatte düşmeye başladığı gösterildi. IMA seviyesi PCI süresince balon şişme sıklık ve sayısı ve kollateral varlığının sayısı ile ilişkili idi ve IMA üretimi kollateral dolaşımı oluşmamış hastalarda kollateral oluşmuş hastalardan daha yüksekti (Quiles et al. 2003, Garrido et al. 2004).

Serum IMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması, duyarlılığının ve negatif prediktif değerinin yüksek olması, bu testi miyokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre yapmaktadır (Özdem ve ark.2009). Serebrovasküler olaylar, akut mezenterik iskemi, perinatal asfiksi, fetal hipoksi, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi ve diyabet gibi oksidatif stres ile ilişkili farklı klinik koşullarda kobaltın albümine bağlanmasının azaldığı durumlarda da kullanılabileceği belirtilmektedir (Zuwala-Jagiello 2012).

IMA son dönem böbrek hastalarında, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da yükselmektedir (Gaze 2006; Chen 2011; Zuwala-Jagiello 2012).

Yapılan çalışmalarda IMA diyabet hastalarında ve kötü glisemik kontrolde anlamlı olarak yüksekti ve HbA1c ile anlamlı ilişkiye sahipti. Albumin, diyabet hastalarında diyabette oksidatif stres ve hiperglisemi ile oluşan kronik hipoksidede modifiye olmaktadır. Plazma IMA seviyesi mezenterik iskemili sıçan modellerinin akut periyodunda kontrollere göre yüksekti. Altıncı saat IMA seviyesi 2. saat ve 30. dakikadan daha yüksekti (Gunduz ve ark. 2009).

Obezite oksidatif stres sonucu adipoz dokunun kronik inflamasyonudur ve adipoz dokunun kötü oksijenizasyonu sonucu hipoksi gelişir. Obez kişiler iskeminin yüksek riskine sahiptir. Mehmetoğlu ve arkadaşlarının (2012) obez ve multiple sklerozlu (MS) hastalarda yaptıkları çalışmada obez kişilerin IMA düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada MS'de IMA artmış olarak belirlenmiştir (Zurawska-Plaksej et al. 2014). MS gibi düşük dereceli inflamatuvar ve periferik oksijen yetersizliğinin olduğu subklinik durumlarda IMA artmaktadır (Valle Gottlieb et al. 2010). İnflamasyon ve doku hipoksisi septik hastalarda ROS oluşumunda önemli rol oynar. Şiddetli sepsis hastalarında serum IMA seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Erdem ve ark. 2012).

Koçan ve ark. (2014) tarafından ratlarda yapılan çalışmada renal kan akımı engellenerek iskemi süresince 10 dakika aralıklarla serum IMA ölçümü yapıldı. Sonuçta iskemi süresi ile korele olarak IMA'nın arttığı saptanmıştır. IMA'nın, renal

iskemik hasar için nonselektif bir biyomarker olabileceği yorumu yapıldı. 114 renal transplant adayı olan, son dönem böbrek yetmezliği hastasında mortalite öngörmede IMA kullanımına yönelik yapılan çalışmada hastaların mortalite değerlendirmesinde IMA'nın prediktif değeri olduğu saptanmıştır (Sharma 2006).

Da Silveira ve ark. (2014) tarafından 25 prostat kanserli hastada yapılan çalışmada ise, kontrol grubu ile kıyaslandığında IMA değerinde anlamlı artış saptanmamıştır. Aynı çalışmada IMA, serum albumin düzeyi ile birlikte değerlendirildiğinde elde edilen sonuç anlamlı bulunmamıştır. IMA'nın immün sistem bozuklukları, gastrointestinal hastalıklar ve iskemik olmayan kalp hastalıklarında artmadığı görülmüştür (Sbarouni et al. 2011).

2.11. KAN ÜRE AZOTU (BUN)

Kan üre azotu ölçümü farklı klinik amaçlarla da kullanılabilmeyle beraber özellikle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal bir testtir. Akut ve kronik böbrek yetmezliği durumlarında yüksekliği tespit edilir. Üre karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. Günümüzde birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucunu vermektedir. Üre ve BUN arasındaki ilişki; $\text{üre} = \text{BUN} \times 2,14$ olarak formüle edilebilir (Reiser et al. 2001). Kan BUN düzeyleri laboratuvaradan laboratuvara değişmekle birlikte 10-21 mg/dl'dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorpsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Artmış protein alımı, aminoasit infüzyonu, GİS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid veya tetrasiklin kullanımı artmış BUN düzeylerine yol açabilmektedir (Akpolat 2006). Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak, nefrotik sendrom), akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir (Reiser et al. 2001, Anderson et al. 2006).

2.12. KREATİN (Cre)

Kreatin enzimatik olmayan yollarla kreatinine dönüşen bir kas metabolizması ürünüdür. Oluşan kreatinin daha sonra filtre edilir, fakat böbreklerde reabsorbe olmaz. Bu nedenle serum kreatinin konsantrasyonu vücut kas kitlesi ile doğru,

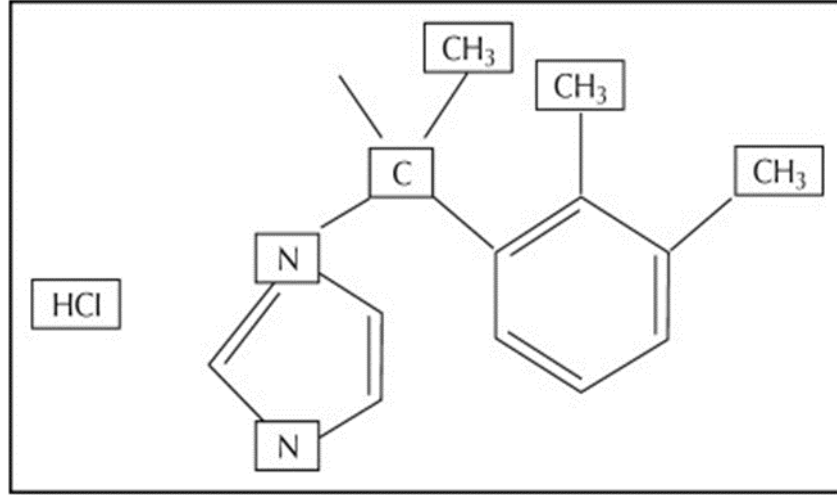
glomeruler filtrasyon ile ters orantılıdır. Kas kitlesi genellikle sabit olduğundan Cre ölçümleri genelde glomeruler filtrasyon hızının güvenilir göstergesidir. Serum Cre değerinin 2 katına çıkması glomeruler filtrasyon hızında %50'lik düşüş oluşturur. Fazla kırmızı et tüketimi, simetidin tedavisi Cre değerini arttırırken; yaşlılık, hipertiroidizm, kas atrofisi Cre değerini düşürür (Morgan and Murray 2008).

2.13. DEXMEDETOMİDİN

2.13.1. Farmakodinami ve Farmakokinetiği

Bir imidazol bileşiği (+-4-5-[1-(2,3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazol) olan deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. α_2 reseptörlere afinitesi α_1 reseptörlere göre 1620 kat daha fazladır. Bu oran başka bir selektif α_2 agonist olan klonidine göre 8 kat daha fazladır (Carollo et al. 2008). Moleküler ağırlığı 236,7 kDa, pH değeri 4,5-7,5 pKa değeri 7,1 dir. Deksmmedetomidin suda çözünebilir, lipid veya propilen glikol içermez. Etki mekanizması klonidin de dahil olmak üzere diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Beyin ve spinal korddaki α_2 reseptörlerin aktivasyonu, sinirsel uyarıyı inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonu ise sekresyonlarda, bağırsak motilitesinde, intraoküler basınçta ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olurken, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılmaya, böbreklerden Na^+ ve su salınımında artmaya, renin salınımının inhibisyonuna ve glomeruler filtrasyon hızında artmaya neden olur (Gertler et al. 2001).

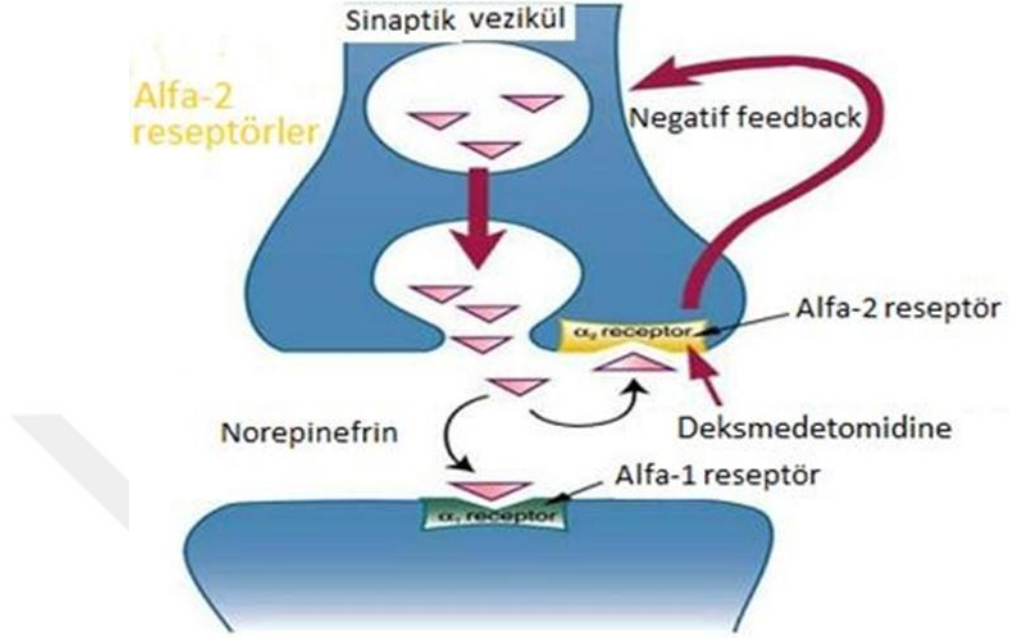
İlk olarak 1999 yılında ABD'de, yoğun bakımlarda sedatif kullanım için onaylanarak kullanılmaya başlanmıştır (Ma et al. 2005).



Şekil 9. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (Coursin and Maccioli 2001)

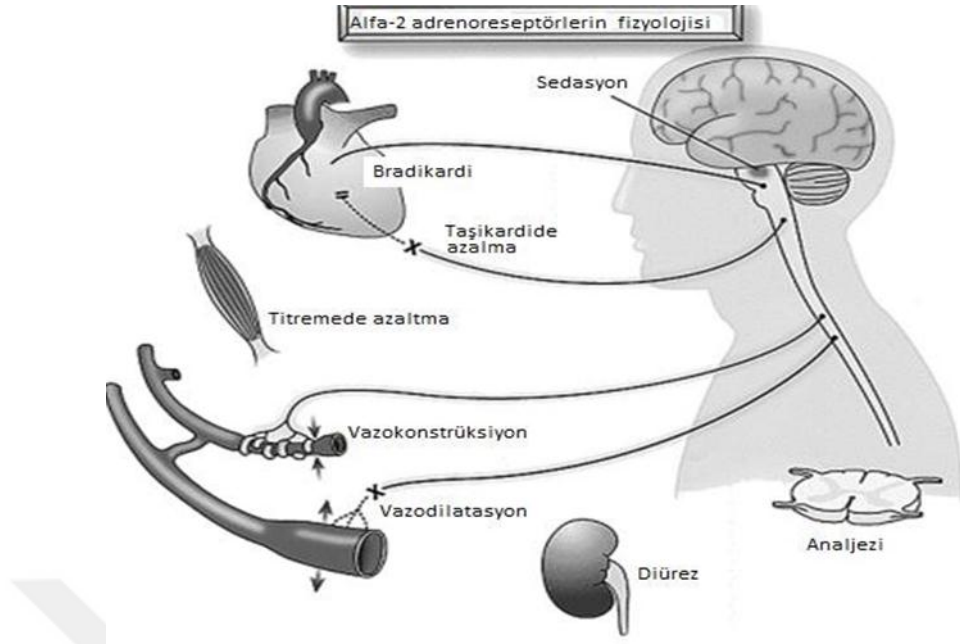
Deksmetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde derin etkileri vardır ve bu da ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Yüksek dozlardaki vazokonstriksiyon etkisi ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Deksmetomidin önerilen dozlar arasında (0,2-0,7 µg/kg/saat) 24 saatten uzun olmayacak şekilde infüzyon yapıldığında lineer bir kinetik gösterir. Dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 6 dk, eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 2 saat ve kararlı durum dağılım hacmi ortalama 118 litredir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saat'tir. Deksmetomidinin farmakokinetiği cinsiyete ve yaşa bağımlı değildir. Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda farmakokinetiği değişmez. Deksmetomidinin neredeyse tamamı karaciğerde glukuronoid ve sitokrom P450 metabolizmasıyla biyotransformasyona uğrar ve atılımının yaklaşık %95'i idrarla, %5'i dışkıyla gerçekleşir (Gertler et al. 2001, Szumita et al.2007). Alfa adrenerjik reseptörler α_1 ve α_2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. α_2 adrenerjik reseptörler merkezi ve periferik sinir sisteminde, kalpte, plateletlerde, böbrek, karaciğer, pankreas, gözler ve damar düz kasında yerleşmişlerdir. α_2 adrenerjik reseptörler α_{2A} , α_{2B} ve α_{2C} olmak üzere 3 alt tipi vardır (Calzada and Aleixandre 2001). Bu reseptörler G protein kenetli transmembran reseptörlerdir. G proteinlerinin aktive olmasıyla cAMP (siklik adenozin monofosfat) miktarında azalmayla birlikte adenilat siklaz inhibisyonu gerçekleşir ve iyon kanalları aktive olur. Potasyum kanallarının açılmasıyla hücre membranı hiperpolarize olur, bunun sonucunda sinir terminallerinde bulunan kalsiyum kanalları inhibe olur (Gertler et al. 2001, Ma et al. 2005). α_2 adrenerjik reseptörler presinaptik ve postsinaptik olarak farklı şekilde lokalize olmuşlardır. Presinaptik α_2

adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (Gertler et al. 2001).



Şekil 10. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin etki mekanizması (Gertler et al. 2001)

Merkezi sinir sistemindeki (MSS) postsinaptik α_2 reseptörlerin, α_2 agonistleri tarafından aktivasyonu ile sempatik inhibisyon; bunun sonucunda kalp hızında ve kan basıncında azalma, sedasyon ve anksiyolitik etki görülür. Omurilikteki α_2 adrenerjik reseptörlere α_2 agonistlerinin bağlanması analjeziye, damar düz kasındaki periferel α_2 reseptörlerin aktivasyonu damar düz kasında kasılma ve α_2 agonistlerinin hızlı uygulanması geçici hipertansiyona neden olur (Coursin and Maccioli 2001). Diğer sistemlere olan etkisi tükrük sekresyonu, intestinal motilite ve gastrointestinal sıvı sekresyonunda azalma, renin salınımında inhibisyon, glomerüler filtrasyonda artma, su ve sodyum sekresyonunda artma, intraoküler basınç, insülin salınımı ve kortizol salınımında azalma şeklindedir (Gertler et al. 2001).



Şekil 11. α_2 agonistlerin vücuttaki etkileri (Coursin and Maccioli 2001).

2.13.2. Deksmetomidin'in etkileri

2.13.2.1. Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri

Deksmetomidin anksiyolitik ve sedatif etkisini MSS'de major adrenerjik inervasyon yeri olan locus sereleus (LC)'daki postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla gösterir. LC uyku, uyanıklık ve anksiyete gibi beyin fonksiyonlarının düzenlendiği merkezdir. α_{2A} adrenerjik reseptörlerden yoksun transgenik farelerde sedasyon ve anksiyoliz görülmemesi, bu reseptörlerin yoğun olarak bulunduğu LC'un bu fonksiyonları düzenlediğini göstermektedir (Gertler et al. 2001, Correa-Sales et al. 1992). Deksmetomidin, kortikal etkili olmadığından dolayı kooperasyonlu sedasyon yapar, hasta kolayca uyku durumundan uyanıklık durumuna geçer ve uyarın verilmediğinde tekrar uyku durumuna geçer (Boztug ve Temel 2006, Gürel ve Timlioğlu 1996, Murrell and Hellebrekers 2005, Yuen 2010, Ramsay and Luterman 2004). α_2 agonistlerin analjezik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkisini omurilikte bulunan α_2 adrenoreseptörler üzerinden yaptığı düşünülmektedir. LC'dan köken alarak inen noradrenerjik sinir lifleri omurilik arka boynuzuna yayılırlar (Gürel ve Timlioğlu 1996). Bu yolağın uyarılması noradrenalin salınımıyla alakalı olarak analjezi sağlar. İntratekal olarak uygulanan deksetomidinin, sistemik uygulamalarla aynı seviyede

analjezik etki gösterdiği görülmüştür. Bu da analjezik etkisinin omurilikteki α_2 reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği fikrini desteklemektedir (Gürel ve Timlioğlu 1996, Murrell and Hellebrekers 2005, Yuen 2010).

Deksmedetomidin, opioidlerle uygulandığında sinerjik etki yapar ve daha fazla analjezi sağlayıp opioid ihtiyacını azaltır (Murrell and Hellebrekers 2005). İlave olarak intratekal uygulanan noradrenalinin ağrı medyatörlerinden Substans-P ve Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) salınımını inhibe ederek doz bağımlı olarak ağrıyı azalttığı görülmüştür (Gürel ve Timlioğlu 1996). Deksmetomidin plasentayı geçmektedir fakat teratojenik etkisi henüz çalışılmamıştır. Ayrıca bilinmeyen mekanizmalarla titremeyi önleyici etkisi olduğu görülmüştür (Coursin and Maccioli 2001).

2.13.2.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Deksmedetomidinin kardiyovasküler sisteme etkisi merkezi ve periferal mekanizmalar sonucudur. MSS'de α_2 adreno reseptörlerin uyarılması sempatotik etki yaparak kandaki katekolamin seviyesinde azalma gerçekleşir. Bu da kan basıncında azalma ve kalp hızında azalmayla sonuçlanır (Ramsay and Luterman 2004). Damar düz kasında bulunan α_2 adreno reseptörler vazokonstriksiyona neden olur. Bundan dolayı hızlı deksmedetomidin infüzyonunun ilk etkisi geçici hipertansiyondur (Boztuğ ve Temel 2006, Gürel ve Timlioğlu 1996).

2.13.2.3. Solunum sistemine etkisi

Deksmedetomidinin solunum sistemine minimal etkisi vardır (Belleville et al. 1992). Yüksek doz ilaç uygulanan hastalarda bile solunumu etkilemediği görülmüştür (Ramsay and Luterman 2004). Yoğun bakım hastalarında plasebo ve deksmedetomidin alan hastalarda ekstübasyon sonrası solunum fonksiyonları arasında belirgin fark görülmemiştir (Venn et al. 2000).

2.13.2.4. Endokrin sistem üzerine etkisi

Büyük cerrahi operasyon geçiren yoğun bakım hastalarına uygulanan deksmedetomidinin, plazma katekolamin seviyesini, insülin ve kortizol salınımını azaltırken, büyüme hormonu salınımını artırdığı görülmüştür (Arcangeli et al. 2009). Kortizol sentezi üzerine inhibitör etkisi adrenokortikotropik hormon (ACTH)

salınımında azalma yaparak gerçekleştirir (Maze et al. 1991). Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar (Gertler et al. 2001).

2.13.2.5. Böbrek üzerine etkisi

Alfa 2-adrenoreseptörlerin önemli bir avantajı böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileridir. α_1 -reseptörlerin aktivasyonu renal vasküler rezistansı arttırarak kan akımının korteksten medullaya redistribüsyonuna neden olur. α_2 reseptör stimülasyonu diürez ve natriürece neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder. Deksmetomidin idrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini arttırır (Vilela et al. 2005, Nascimento et al. 2003). Böbrekteki jukstaglomerüler hücreler renin salınımında ve kontrolünde yer almaktadır. Renin salınımı β -adrenoseptör mekanizma ile stimüle edilirken, α_2 adrenoseptör agonistleri direk olarak renin salınımını inhibe etmektedir. Renin inhibisyonu, afferent arteriolar dilatasyona yol açarak glomerüler filtrasyon hızını (GFH) arttırır. Ayrıca α_2 reseptör stimülasyonu, atriyal natriüretik peptik (ANP) salgılanmasına neden olarak GFH'yi arttırır (Gertler et al. 2001, Khan et al. 1999).

2.13.3. Doz ve Uygulama

Deksmetomidin kontrollü infüzyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve istenen klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 10 dk boyunca 1mcg/kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0,2-0,7 mcg/kg/sa'lik idame dozu verilmelidir. Deksmetomidin uygulama öncesi %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile dilüe edilmelidir. Dilüsyondan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişe atılmalıdır. Benzer farmakokinetik özellikleri olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda çocuklardaki ihtiyacın daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kardiyak cerrahi sonrası infant ve neonatallerin retrospektif incelemesinde deksmetomidin ihtiyacının 0,1-1,5 μ g/kg/saat olduğu bildirilmiştir (Chrysostomou and Schmitt 2008).

2.13.4. Deksmetomidin'in klinik kullanımı

Deksmetomidinin tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur; daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde destekleyici ajan olarak kullanılır (Coursin and Maccioli 2001). α_2 adrenoseptör agonistlerinin sedatif,

anksiyolitik ve analjezik özellikleri hastanın cerrahi uygulamalara hazırlığı için ilgi çekmiş ve bunlar içinde de en çok klonidin ve deksmedetomidin üzerinde yoğunlaşmıştır (Gertler et al. 2001). Endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlama, anestezi ve analjezi gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır (Carollo et al. 2008, Venn et al. 2000).

Düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun amnezik özellik taşıdığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Hall et al. 2000). Endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlama, anestezi ve analjezi gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır (Arain and Ebert 2002, Hayashi and Maze 1993). Deksmetomidinin sevofluran ile kullanımında anlamlı derecede düşük minimum alveoler konsantrasyon (MAK) gereksinimi olduğu gösterilmiştir (Fragen and Fitzgerald 1999). Cerrahi işlemden 15 dakika önce 0,33–0,67 µg/kg deksmedetomidin intravenöz (i.v.) olarak verildiğinde etkili bir sedasyon oluşturur. Bu doz aralığında kullanıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır (Miller 2005) Ancak i.v. yolla ani hemodinamik değişiklikleri önlemek için ani bolus tarzında uygulanmaz. İntravenöz kullanımda enjeksiyon en az 10–15 dakikada yapılmalıdır ve infüzyona devam edilecekse bu süre zarfındaki yükleme dozundan sonra devam edilmelidir. Deksmetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlama, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır. Deksmetomidin faz 3 çalışmalarda klinik olarak etkili bir sedasyon sağlamıştır (Carollo 2008). Esmaoğlu ve ark. (2009) yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen eklampatik hastalarda deksmedetomidinin etkili sedasyon ve hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiştir. 24 saatten uzun süreli infüzyonlar yeterli çalışma bulunmadığından önerilmemektedir. Birçok çalışmada deksmedetomidinin postoperatif mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda sedasyon amacı ile kullanılan propofole alternatif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sedasyon amacı ile deksmedetomidin kullanıldığında ventilatörden ayrılma (weaning) sırasında gözlenen hemodinamik değerlerin daha stabil olduğu gösterilmiştir (Triltsch et al. 2002). α_2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik

kullanımını % 10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoreseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmetomidinin analjezik koruyucu etkisi; preemtif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir.

İskemi reperfüzyon başta olmak üzere pek çok çalışmada dexmedetomidinin antioksidan etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Lawrence ve arkadaşlarının (1996) köpekler üzerinde yaptığı çalışmada deksmedetomidinin 0,1, 1 ve 10 µg/kg olarak 3 farklı dozu uygulanmış ve doza bağlı olarak, kardiyak outputta azalma görülmüştür. Aynı çalışmada deksmedetomidinin; beyin, sindirim sistemi organları, deri, kas ile böbrek kan akımında ve oksijen tüketiminde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Deksmetomidinin 10 µg/kg'lik dozunun ise böbrek kan akımında %30'luk bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Deksmetomidinin oksijen tüketiminde ve böbrek kan akımında azalmaya neden olması, bize böbrek iskemi reperfüzyon hasarında iyileştirici etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

İnci ve arkadaşları (2007) 30 dk iskeminin ardından 60 dk reperfüzyon uyguladıkları sıçanlardaki mezenter İR modelinde 5 mg/kg/saat intravenöz deksmedetomidin infüzyonunun, oluşan ROS artışını engellediğini saptamışlardır.

Yine önceki çalışmalarda dexmedetomidinin; böbrek, fokal serebral, kalp, testis ve turnikeye bağlı iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığını ortaya koyulmuştur. Dexmedetomidin tedavisinin in vivo bir modelde JAK/STAT sinyal yolunun inaktivasyonu yoluyla iskemi reperfüzyon sonucu oluşan renal hasarın kısmen fakat önemli ölçüde zayıflamasına neden olduğunu gösterilmiştir (Cakir ve ark. 2015, Sezen ve ark. 2016, Kocoglu ve ark. 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, 01 kod numarası ve 21/02/2018 tarihli etik onayı alan bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2018-2-9-28 kod numarası ile desteklenmeye uygun bulunmuştur. Çalışmamız Sakarya Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜDETAM)'nde Nisan-2018'de gerçekleştirildi.

3.1. DENEK SEÇİMİ

Çalışmada 24 adet 250-330 g ağırlığında Wistar albino cinsi erişkin erkek ratlar kullanıldı. Ratlar, araştırma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıcaklığı standardize edilmiş ortamda bakıldı. Standart sıçan gıdası (pellet yemi) alan hayvanlara sıvı ve yem kısıtlaması uygulanmadı.

3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER

Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba ksilazin+ketamin verilerek sol lateral dekubit pozisyonda son kosta altından insizyon yapıldı fakat iskemi-reperfüzyon uygulanmadı (Sham grubu-Grup S). İkinci gruba ksilazin+ketamin ve dexmedetomidin verilerek sol lateral dekubit pozisyonda son kosta altından insizyon yapıldı fakat İR (iskemi reperfüzyon) uygulanmadı (Dexmedetomidin grubu-Grup D). Üçüncü gruba ksilazin+ketamin verilerek sol lateral dekubit pozisyonda son kosta altından insizyon yapıldı ve İR uygulandı (IR grubu-Grup IR). Dördüncü gruba ksilazin+ketamin ve dexmedetomidin verilerek sol lateral dekubit pozisyonda son kosta altından insizyon yapıldı ve iskemi reperfüzyon uygulandı (IR+Dexmedetomidin grubu-Grup IR+D).



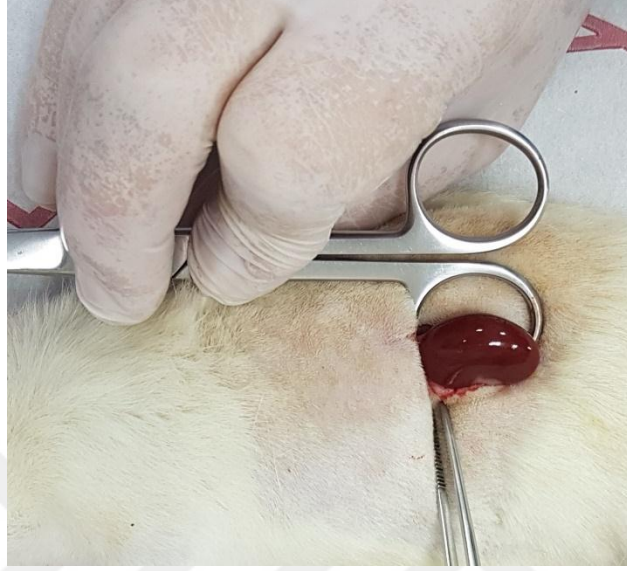
Resim 1. Ratların tıraşlanması

Anestezi verilmeden önce ağırlıkları ölçülen ratların sol yarısı cerrahi insizyondan önce tıraş edildi (Resim 1). Tüm ratlara 100 mg/kg ketamin (Ketalar 1 ml:50 mg, Pfizer, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal, 15 mg/kg ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) intramusküler uygulanarak anestezileri sağlandı. Isı kaybının engellenmesi ve hipotermiden kaçınılması amacıyla ısıtıcı blanket kullanıldı. Anestezi idamesi aralıklı olarak intraperitoneal ketamin enjeksiyonu ile sağlandı.

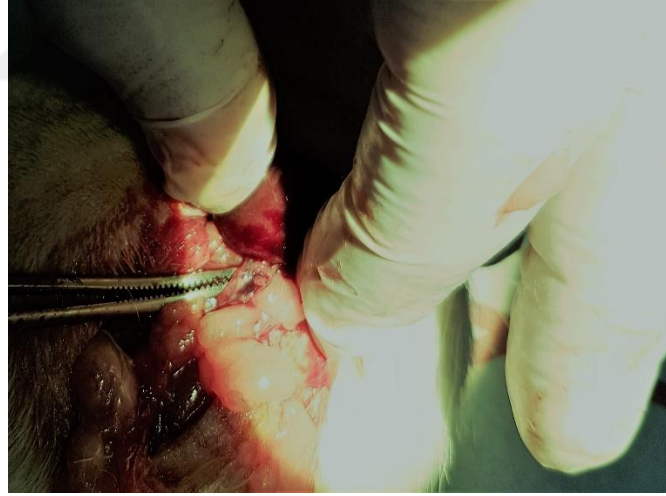
Grup D'ye ve Grup IR+D'ye 100 µg/kg dexmedetomidin (Precedex®200µg/2ml, Hospira, Inc. Highway 301 North Rocky Mount, NC 27801 ABD) intraperitoneal olarak uygulanırken diğer gruplara herhangi bir ilaç uygulanmadı. Tüm gruplar için sol yan insizyon öncesi 30 dk herhangi bir işlem yapılmadan beklendi. Daha sonra tüm ratlara %1'lik lidokain HCl (Jetmonal %2,5 mL ampul, Adeka, Samsun, Türkiye) ile cilt infiltrasyonu sonrası sol lateral insizyon yapıldı.

Grup IR ve IR+D'deki ratlara sol lateral dekubit pozisyonda son kosta altından insizyon yapıldıktan sonra sol böbreğe ulaşıp renal arter görüldü ve sol renal artere atravmatik vasküler klemp kullanılarak kan akımı engellendi (Resim 2, 3). Klemp 45

dk sonra alındı ve 180 dk süreyle reperfüzyon uygulandı reperfüzyon süresince stapler ile cilt kapatıldı (Resim 4). Reperfüzyonun 3. saatinde ratlar alınarak kan ve organ örneklemeleri için ötenazi uygulandı.



Resim 2. Sol lateral dekubit pozisyonda böbreğe ulaşılması



Resim 3. Renal arter diseksiyonu



Resim 4. Reperfüzyon sırasında cerrahialan stapler ile kapatıldı

Grup S ve D'deki ratlara ise sol lateral dekübit insizyon sonrası herhangi bir işlem uygulanmadı. 3 saat 45 dk sonunda ratlara kan ve organ örnekleri alındıktan sonra ötenazi uygulandı.

Böbrekler uzun eksenini boyunca kesilerek ikiye ayrıldı ve %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonu içine konuldu. 24 saatlik fiksasyonun ardından doku takip işlemine alınan örnekler işlem sonrasında parafine gömüldü. Parafine gömülen dokulardan 5'er mikrometre kalınlığında seri kesitler alındıktan sonra deparafinizasyon işlemi uygulandı. Parafinden arındırılan kesitler Hematoksilen-Eozin boyasıyla boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskopunda (Nicon Eclipse-Ni Y-THPL made in japan) değerlendirildi. 200x büyütmede 5 alanda sayılan hasarlı ve nekrotik tübül sayısının alandaki toplam tübül sayısına yüzdeler oranı tespit edilerek aşağıdaki sisteme göre skorlandı.

Skor 0: Tübüllerin %0-5'inde hasar, nekroz var.

Skor 1: Tübüllerin %6-25'inde hasar, nekroz var.

Skor 2: Tübüllerin %26-50'sinde hasar, nekroz var.

Skor 3: Tübüllerin %50'sinden fazlasında hasar, nekroz var.

3.2.1. Oksidan-Antioksidan Sistem Denge Parametreleri

3.2.1.1. TAS TOS Ölçümü

Çalışma gününde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) ve Oksidatif Stress İndeksi (OSI) belirteçleri tam otomatik oto analizör ile (Beckman Coulter marka AU 680, seri no: 2016024580, Koutou-ku, Tokyo, Made In Japan) incelendi. Total Antioksidan Kapasite (TAS) ve Total Oksidan Durum (TOS) ölçümü, Özcan Erel tarafından tanımlanan total antioksidan aktivite metodu kullanılarak yapıldı.

TAS için $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$, TOS için $\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ olarak, ölçüm sonuçları birimlendirildi.

Oksidatif Stress İndeksi OSI değeri TAS ve TOS değerlerinin % oranı olarak kabul edildi. Öncelikle TAS değerleri mmol/L 'ye çevrildi. OSI değeri formüle yöntemine göre hesaplandı.

$$\text{Oksidatif stres indeksi} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalent/L}) \times 100}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox ekivalent/L})}$$

Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TAS, TOS ve OSI ortalama değerleri, tüm gruplar açısından değerlendirildi. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı, ayrıca değerlendirildi. Sonuçlar, tablo ile gösterildi.

3.2.1.2. IMA

IMA çalışma prosedürü; 200 μl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 μl eklendi, hafif çalkalama sonrasında oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Daha sonra 1,5 g/l DTT çözeltisinden 50 μl eklenerek karıştırıldı. 2 dakika sonra 9,0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de spektrofotometre kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Yaklaşık olarak 30 dakikada sonuç elde edilen sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSU). Rel Assay Diagnostics marka kitlerde araştırma test parametreleri çalışıldı. IMA Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında,

tam otomatik Biotek marka (Inc Highland Park Winooski VT:05404-0998, serial number:151202A Made In USA) eliza ölçüm cihazı ile çalışıldı.

3.2.1.3 Tiyoldisülfid

Serumlardaki Total Thiol ($\mu\text{mol/L}$) ve Native Thiol ($\mu\text{mol/L}$) ölçümleri yapılarak, tiyollerin bütüncül ölçümleri yapıldı ve buradan hareketle bir oksidatif marker olan Tiyol/Disülfid dengesi tespit edildi. Sarı kapaklı jelli (biyokimya) tüplere alınan numuneler soğuk zincire uyularak transfer edilip, 30 dakika bekletildikten sonra santrifüj işlemine tabi tutuldu (soğutmalı, 4000rpm 10 dakika). Rel Assay Diagnostics marka kitlerde araştırma test parametreleri çalışıldı. Total thiol ve Native Thiol Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında, tam otomatik Beckman Coulter marka AU 680 (Beckman Coulter, chemistry analyser AU 680, serial number: 2016024580, MishIMA K.K, Made in Japan) otoanalizöründe çalışıldı.

3.2.1.4. BUN, Kreatin

Kreatin ve BUN ölçümü Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma 24 denek üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) Statistics 23 (2015) programına aktararak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. İki den fazla gruba sahip kategorik değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde “tek yönlü varyans analizi” (ANOVA) ile test edilmiştir. Analiz sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı “çoklu karşılaştırma testi” (Bonferonni ya da Tamhane’s T2) ile kontrol edilmiştir. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferonni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane’s T2 testine bakılmıştır. İki sayısal değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise pearson korelasyon analizinden yararlanılmış ve sonuçlar tablolar halinde verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen tüm ölçüm sonuçları p değerleri ile birlikte Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Ölçümler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

	S		D		IR		IR+D		P
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
IMA	3,88	0,399	3,85	0,476	5,81	4,645	4,17	0,179	0,436
BUN	75,83 ^a	9,065	57,00 ^b	9,571	71,00 ^{a,b}	10,488	71,33 ^{a,b}	5,428	0,009
KREATİN	0,37 ^{a,b}	0,060	0,29 ^a	0,090	0,50 ^b	0,173	0,49 ^b	0,109	0,017
TOS	1029,30	533,926	1565,60	843,324	3477,25	3608,776	2146,28	937,224	0,183
TAS	1,35	0,123	1,33	0,144	1,52	0,412	1,48	0,124	0,422
OSİ	76,34	35,040	118,83	68,439	195,83	147,007	142,25	51,981	0,151
NTL	198,17	76,119	320,33	135,338	319,83	198,805	239,83	157,056	0,411
TTL	319,33	128,218	545,50	225,762	544,00	355,929	413,67	254,767	0,365
Tiyoldisülfıt	60,83	27,433	112,83	45,841	112,33	79,430	88,83	49,612	0,318

a ile b arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p < 0,05$)

Uygulanan ANOVA testi sonucunda, IMA, TOS, TAS, OSİ, NTL, TTL, Tiyoldisülfıt ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte IMA, TOS ve tiyoldisülfıt sonuçlarında IR+D grubunda IR grubuna göre minimal bir düşüklük bulunmaktadır (Tablo 3) ($p > 0,05$).

Üre ve kreatin ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (Tablo 3) ($p < 0,05$). Buna göre, S grubundakilerin BUN ortalaması D grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 3) ($p < 0,05$). Ayrıca IR ve IR+D grubundakilerin kreatin ortalaması D grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 3) ($p < 0,05$).

Tablo 4. S Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		IMA	Tiyoldisülfıt
IMA	r		-0,490
	p		0,324
TOS	r	0,098	0,811
	p	0,853	0,050
TAS	r	0,086	0,587
	p	0,872	0,220
OSİ	r	0,099	0,813
	p	0,853	0,049

Uygulanan pearson korelasyon analizi sonucunda S grubundaki deneklerde Tiyoldisülfit ile TOS ve OSI ölçüm değerleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4) ($p<0,05$).

Tablo 5. D Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		IMA	Tiyoldisülfit
IMA	r		0,609
	p		0,199
TOS	r	-0,223	0,578
	p	0,671	0,230
TAS	r	0,927	0,797
	p	0,008	0,058
OSI	r	-0,419	0,399
	p	0,408	0,433

Uygulanan pearson korelasyon analizi sonucunda D grubundaki deneklerde IMA ile TAS ölçüm değeri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır (Tablo 5) ($p<0,05$).

Tablo 6. IR Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		IMA	Tiyoldisülfit
IMA	r		0,834
	p		0,039
TOS	r	0,913	0,986
	p	0,011	0,000
TAS	r	0,864	0,979
	p	0,026	0,001
OSI	r	0,854	0,998
	p	0,030	0,000

Uygulanan pearson korelasyon analizi sonucunda IR grubundaki deneklerde IMA ile TOS, TAS, OSI ve tiyoldisülfit ölçüm değerleri arasında ve tiyoldisülfit ile TOS, TAS

ve OSI ölçüm değerleri arasında pozitif yönde yönde korelasyon bulunmaktadır (Tablo 6) ($p < 0,05$).

Tablo 7. IR+D Grubundakilerin Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		IMA	Tiyoldisülfit
IMA	r	1	-0,542
	p	-	0,267
TOS	r	-0,698	0,170
	p	0,123	0,747
TAS	r	-0,426	0,272
	p	0,399	0,602
OSI	r	-0,721	0,187
	p	0,106	0,723

Uygulanan pearson korelasyon analizi sonucunda IR+D grubundaki deneklerde ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 7) ($p > 0,05$).

4.1. BÖBREK DOKUSUNUN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Böbrek dokusunun histopatolojik incelemesi sonucunda 200x büyütmede 5 alanda sayılan hasarlı ve nekrotik tübül sayısının alandaki toplam tübül sayısına yüzdelik oranı tespit edilerek aşağıdaki sisteme göre skorlandı.

Skor 0: Tübüllerin %0-5'inde hasar, nekroz var.

Skor 1: Tübüllerin %6-25'inde hasar, nekroz var.

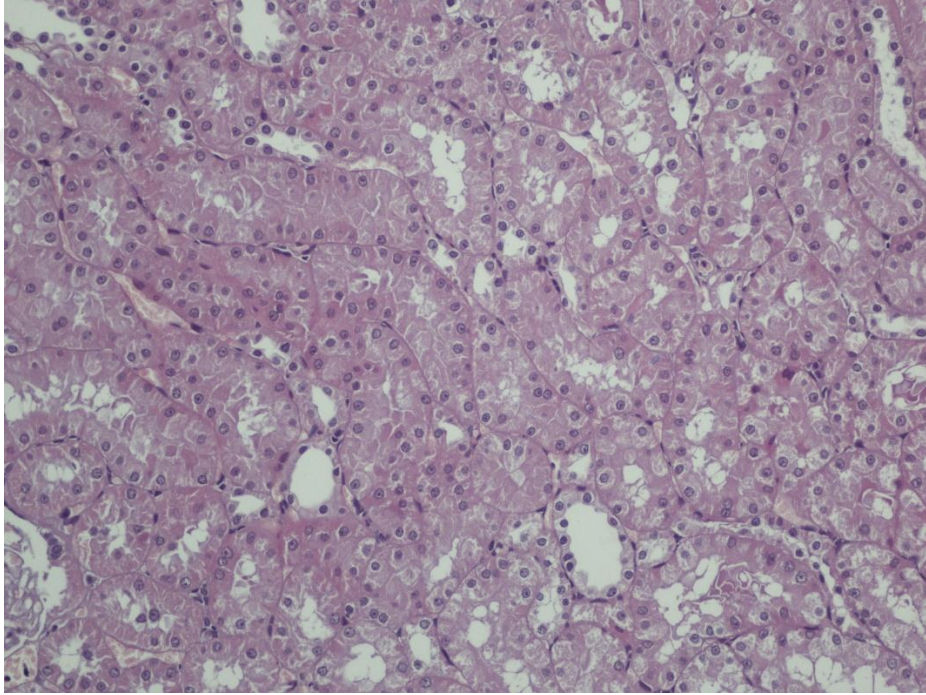
Skor 2: Tübüllerin %26-50'sinde hasar, nekroz var.

Skor 3: Tübüllerin %50'sinden fazlasında hasar, nekroz var.

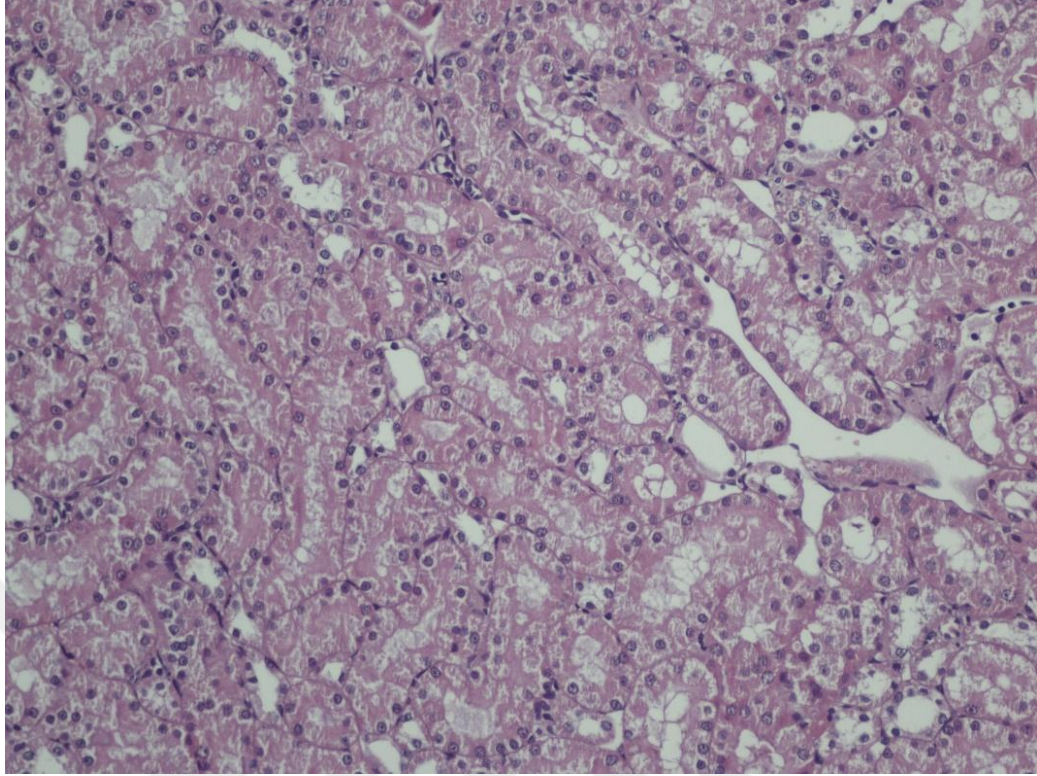
Tablo 8. Gruplara göre patolojik skor tablosu

	Grup S	Grup D	Grup IR	Grup IR+D
1	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 1
2	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 0
3	Skor 0	Skor 0	Skor 1	Skor 1
4	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 0
5	Skor 0	Skor 0	Skor 2	Skor 0
6	Skor 0	Skor 0	Skor 1	Skor 0

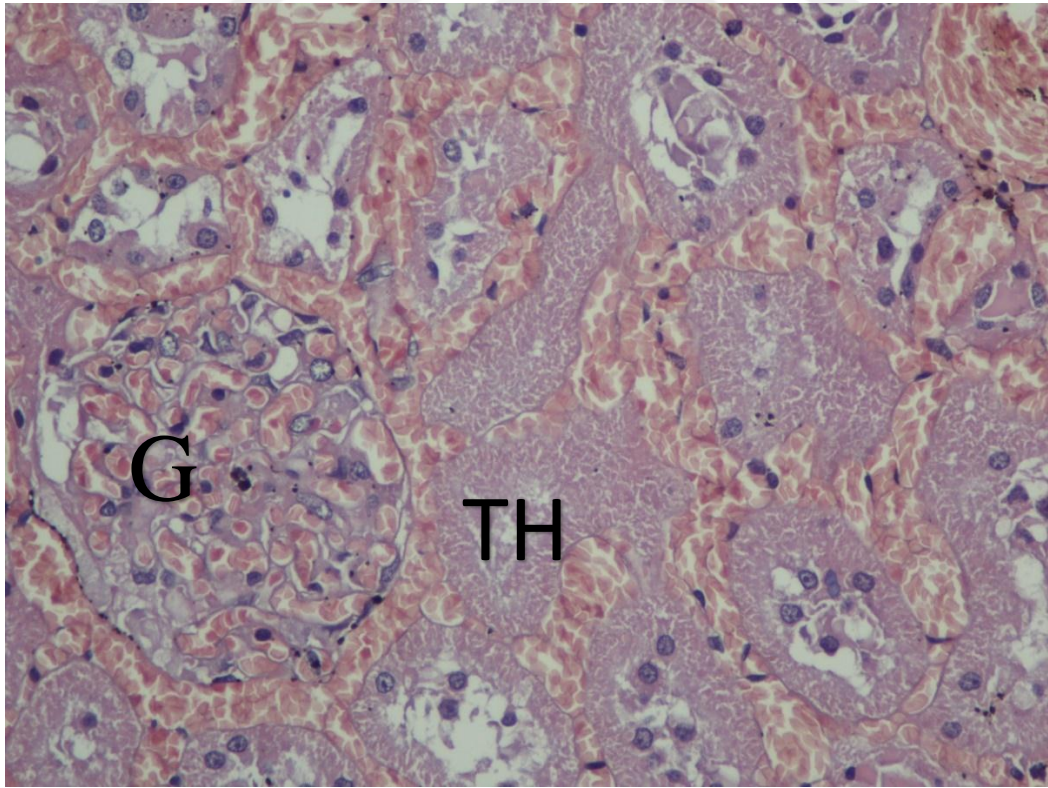
Grup S’de ve D’de tübüler hasar ve nekroza rastlanmadı (Resim 5,6). IR’de ise tübüllerin %26-50’sinde tübüler hasar ve nekroza rastlandı (Resim 7). Grup IR+D’de tübül hasarı ve nekroza rastlanmadı ya da %5-25 arasında hasar vardı (Resim 8) (Tablo 8).



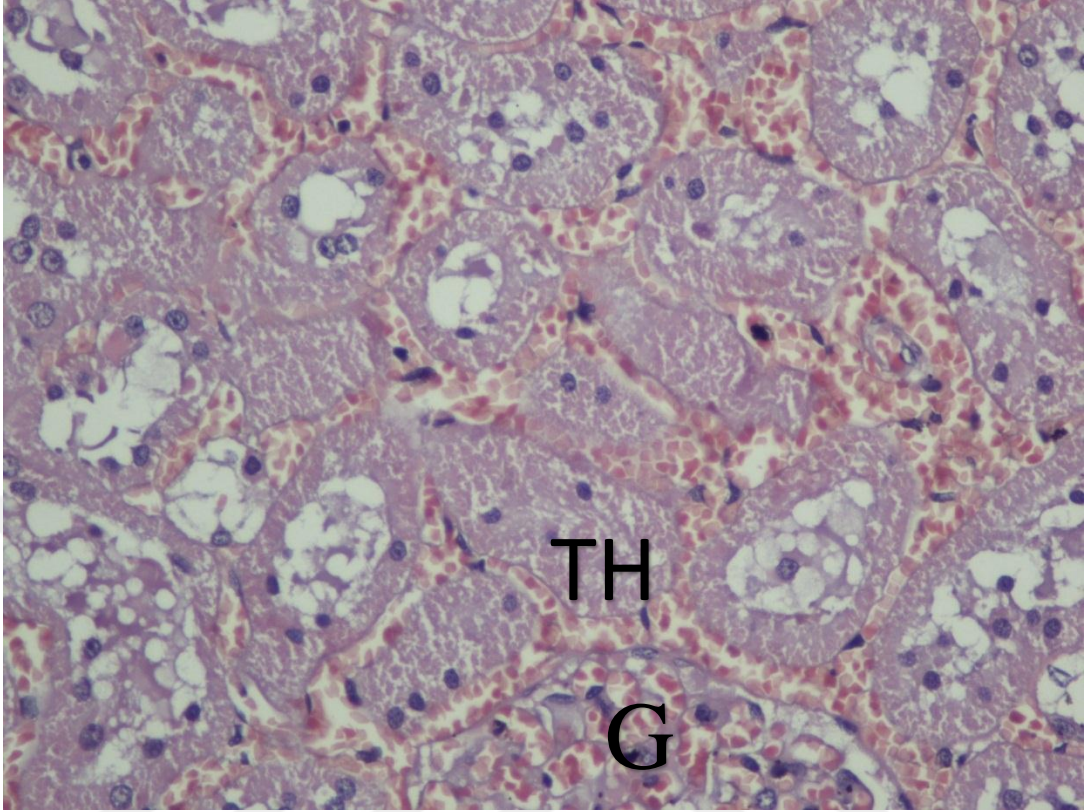
Resim 5. Grup S normal böbrek dokusu, hematoksilin-eozin; X20



Resim 6. Grup D normal böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X20



Resim 7. Grup IR hasarlı böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X40, TH:tübüler hasar, G:Normal glomerül



Resim 8. Grup IR +D böbrek dokusu, hematoksilen-eozin; X40, TH:tübüler hasar, G:Normal glomerül

5. TARTIŞMA

Doku ve organlara çeşitli nedenlerden dolayı kan gitmemesi hipoksiye ve substrat yokluğuna neden olmaktadır. Oluşan bu duruma iskemi denilmektedir. Bu durum hücre içinde kalsiyum iyonlarının artmasına, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalmasına ve hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu hücrenin parçalanmasına kadar giden bir süreçtir (McCord 1985, Andreoli 1991, Baud and Ardaillou 1993, Oral ve ark. 2015). İskemik alana kan akımının tekrar verilmesine reperfüzyon denilmektedir. İskemi sürecinde meydana gelen hasarlar, reperfüzyonla birlikte daha da ağırlaşmaktadır (Oral ve ark. 2015).

Çalışmalar, iskemi reperfüzyon hasarının; sadece bir etkene bağlı olmayıp, birbirini aktive eden ve birbiriyle etkileşen, birçok etkenin rol aldığı nonimmünolojik olaylar zinciri olduğu sonucuna varmaktadır (Walker et al. 2001, Welbourn et al. 1991).

Oksijen ihtiyacının artmasıyla birlikte hücre içinde laktik asit, hipoksantin ve lipit peroksidaz gibi metabolitlerin biriktiği ve ATP miktarının düştüğü gösterilmiştir (Chien et al. 2001, Chiang-Ting et al. 2005, De Groot and Rauen 2007). İskemik durumda ortaya çıkan bu sorunlar, düzeltilmediği takdirde hücrelerin ölümüyle sonuçlanmaktadır. Reperfüzyon sonrası kanın oksijensiz kalmış dokuya girmesiyle adozin, NO ve SOR'un salınmasına neden olmaktadır (Yellon and Downey 2003, Gross and Auchampach, 2007). İskemi reperfüzyon hasarında, erken infiltre olan makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin hasar patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Jo et al. 2006, Bonventre 1993).

Serbest radikaller normal şartlarda hücrelerde endojen ve eksojen kaynaklı olarak oluşabilen son derece reaktif, kararsız moleküllerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden meydana gelen serbest oksijen radikal türleridir (Seifried et al. 2007). Serbest oksijen radikalleri oksijen tüketiminin olduğu tepkimelerde oluşmaktadır. Başlıca serbest oksijen radikalleri süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalidir (OH^\cdot) (Fujii et al. 2005).

Organizmada normal şartlarda serbest oksijen radikallerinin oluşması ve bunların antioksidan sistemler tarafından yok edilmesi dengeli bir şekilde olmaktadır. Bu denge bozulmadığı sürece, serbest oksijen radikallerinden doku ve organlar zarar

görmemektedir. Başta oksidatif stres ve çeşitli nedenlerle denge serbest oksijen radikalleri tarafına doğru bozulmaktadır (Al-Gubory et al. 2010).

İskemi reperfüzyon hasarının etkilerini deneysel olarak görebilmek için belli bir iskemi ve reperfüzyon süresine ihtiyaç vardır. Çalışmalarda reperfüzyon süreleri 15 dk ile günler arasında değişen geniş bir yayılım göstermektedir (Dobashi et al. 2000, Selçuk ve ark. 1996, Onal ve ark. 2004). Renal vasküler klempaj sonrası ideal iskemi süresi hakkında bir görüş birliği olmamakla birlikte, 30 dk'nın altındaki iskemi sürelerinde böbrekteki etkilenmenin minimal olduğu kabul edilmektedir (Desai et al. 2005, Bhayani et al. 2004, Laven et al. 2004). Üç saatten uzun iskemi maruziyeti böbrekte kalıcı hasar yapabilmekte iken, bir saatten kısa oluşturulan iskemi geçici fonksiyon kaybı için yeterlidir (Singbartl and Ley 2000). Yapılan çalışmalarda, daha kısa veya uzun süreli yapılanlar olsa da çoğunlukla iskemi süresi 60 dk ile sınırlı tutulmuştur. Jablonski ve ark. (1983) 30 dk'lık sıcak renal iskemi sonrası proksimal tübülüste nekroz ve fonksiyonel değişiklikler saptarken, Selçuk ve ark. (1996) da benzer şekilde 30 dk renal iskemi sonrası tübülüslerde saptadıkları iskemik nekrozun 60 dk'lık reperfüzyonu takiben daha da yaygınlaştığını göstermişlerdir. Rat böbreğinde yapılan deneylerin bazılarında 45 dakika, bazılarında 60 dakika iskemi süresinden sonra reperfüzyon hasarı gözlenmiştir. Çalışmamızda iskemi reperfüzyon hasarının erken evredeki etkilerini görmek istediğimiz için 45 dakikalık iskemi ve 3 saatlik reperfüzyon süresi seçilmiştir. Danış ve ark. (2105) yapmış oldukları bir çalışmada 45 dakika iskemi ve 4 saat reperfüzyon sürecinin böbrek fonksiyonlarını belirgin bir şekilde bozduğu, ancak böbrek canlılığını kritik olarak etkilemediği düşünülmüştür. Kırk beş dakikalık iskemi ve ardından 24 saatlik reperfüzyon, insanlarda hemodinamik değişikliklerin neden olduğu böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikleri simüle etmek için daha uygun olan ve yaygın olarak kullanılan bir hayvan modelidir. Bununla birlikte, farelerde benzer bir renal İR modelinde plazma üre ve kreatinin düzeylerinde 6 ve 24 saatlik reperfüzyon arasında anlamlı bir artış gözlenmemiştir (Singh et al. 2012).

Dekmedetomidin ile yapılan literatürdeki çalışmalarda; antioksidan özelliği olduğu ve inflamasyonu azaltıcı etkisinin olduğu rapor edilmiştir (İnci ve ark. 2007, Ayoglu ve ark. 2010, Hofer et al. 2009, Qiao et al. 2009, Gu et al.2011). Si et al. (2014)'nın yaptığı çalışmada rat böbreklerine uygulanan iskemi reperfüzyon hasarına karşı

deksmedetomidinin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Deksmetomidin'in antiapoptotik (JAK2/STAT3 yolu) etki ile renoprotektif etkisi gösterilmiştir. Bayram ve ark. (2014) kardiyak anjiyografi yapılan pediatrik hastalarda yaptığı çift kör randomize çalışmada, deksmedetomidinin renal fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmış ve deksmedetomidinin; plazma endotelin-1 ve renin artışlarını önlediği ve renal hasarı azaltabileceği bildirilmiştir.

BUN ve Cre seviyesindeki yükselmeler böbrek fonksiyonundaki bozulmanın bir göstergesidir (Bonventre 2008). Korkmaz ve Kolankaya (2009)'nın yaptığı çalışmada böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan BUN ve Cre için, tek taraf nefroktomi sonucunda serum seviyeleri ile nefroktomi olmamış sıçanların serum seviyelerini karşılaştırmışlar ve değerlerin değişmediğini rapor etmişlerdir. Cakır ve ark. (2015) ratlarda iskemi reperfüzyon hasarı oluşturup dexmedetomidini 10 µg/kg ve 100 µg/kg olacak şekilde iki farklı dozda uygulayarak yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre IR grubunda BUN ve Cre düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı, dexmedetomidinin 100 µg/kg verildiği grupta ise BUN ve Cre düzeylerinde anlamlı düşüş görülmüştür. Bizim çalışmamızda BUN değerleri sadece dexmedetomidin verilen grupta hem grup S'ye göre hemde grup IR ve grup IR+D'ye göre istatistiksel olarak daha düşüktü. Kreatin değerleri ise grup D'ye göre IR ve IR+D'de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Sonuçta yalnız dexmedetomidin verilen grupta, diğer tüm gruplara göre hem BUN hem de Cre değerlerinde anlamlı bir azalma elde edildi. İskemi esnasında kreatin değerlerinin arttığı, iskemi reperfüzyona dexmedetomidin ilave edildiğinde ise, istatistiksel anlamı olmayan minimal bir azalma olduğu görüldü.

İskemik modifiye albümin, serum albümin düzeyinin yaklaşık %1-2'si kadar olup oksidatif stres ve iskemi sonrası süperoksit radikalleriyle etkileşim sonucu albüminin modifiye olmuş şeklidir. İskemi durumlarında albüminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albüminin türevlerinin ölçülmesinin birçok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu ilk kez Sinha ve arkadaşları (2004) tarafından gösterilmiştir. Uzun ve ark (2015) yaptığı bir çalışmada IMA değeri yüksek olan hastaların hastane yatış süresinin uzun olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca IMA düzeyi ile diyaliz ihtiyacı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır.

Çalışmalarda iskemi gelişen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, yaklaşık 6-12 saat süreyle yüksek kaldığı ve 24 saat sonra sağlıklı kişilerde ki normal kan düzeylerine indiği tespit edilmiştir (Özdem ve ark. 2005). Kocan ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada renal iskemi süreleri ve IMA seviyeleri karşılaştırılmış ve Sham, 10, 20 ve 30 dakikalık iskemi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, 40 dakikalık iskemi grubunda IMA düzeyleri diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve istatistiksel önemin ortaya çıkmaya başladığı süre 30 dakikanın üstü olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda IMA değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen IR grubuna göre IR+D grubunda daha düşük değerler mevcuttu.

Antioksidan moleküller, oksidatif strese neden olan serbest radikalleri etkisiz hale getirdiklerinden dolayı önemli moleküllerdir (Vural 1996). Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi belirlemek için oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler vardır. Bu sebeple çalışmamızda total oksidan status (TOS) düzeyine, total antioksidan status (TAS) düzeyine ve bunların oranlanmasıyla elde edilen oksidatif stres indeksine (OSİ) baktık. OSİ vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtmede kullanılır (Söylemez ve ark. 2010). Memantin bu konudaki etkisini görmek için Özdemir ve ark. (2011) yaptıkları deneysel serebral iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulmuş ratlarda tüm gruplarda TAS değerlerinde bir değişiklik görülmezken TOS düzeylerinde ve OSİ de anlamlı değişiklikler bulunmuştur. İskemi oluşturulan ratların beyin dokularında TOS düzeyleri kontrolle kıyaslandığında anlamlı şekilde artmıştı. Memantin grubunda ise değerler kontrole yakındı. OSİ ise iskemik kontrol grubunda artarken memantin grubunda kontrole yakın olarak bulunmuştur. Talih ve ark. (2015)' in yaptığı çalışmada deksmedetomidinin TAS değerinde artışa neden olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda gruplar arası TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu fakat; TOS ve OSİ değerlerinde grup IR'ye göre grup IR+D'de rakamsal olarak minimal bir azalma görüldü.

Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak bu geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve

oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyoldisülfid dengesi sağlanmış olur. Dinamik tiyoldisülfid dengesi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır. Coşkun ve ark (2016) yaptığı bir çalışmada total ve serbest tiyol, kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarındaki oksidan durum ile ilişkili iken, KBY hastalığının ilerlemesi ile ilişkili bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Erel ve Neselioğlu (2014), plazma disülfid düzeylerinin diyabet, obezite, pnömoni gibi dejeneratif hastalıkları olan ve sigara içiciliği varlığında daha fazla olduğu, ancak multipl miyelom, mesane kanseri, kolon kanseri, böbrek kanseri gibi proliferatif hastalıklar tanısı alan hastalarda daha düşük olduğunu gösterdi. Bektas ve ark. (2016) akut iskemik infarktüs hastalarda yaptıkları bir çalışmada tiyol ve disülfid seviyeleri arasındaki dengenin korunduğunu ve iskemik infarktüs şiddeti ile tiyol seviyeleri arasında bir korelasyon olabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda tiyoldisülfid değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık olmamasına rağmen, IR+D grubunda IR grubuna göre rakamsal bir azalma mevcuttu.

İskemi reperfüzyon hasarı, kortikal proksimal tübüllerde bir miktar yaralanmaya ve dış medüller proksimal tübüllerde daha ağır, genellikle geri dönüşümsüz bir hasara neden olur (Bonventre 1993). Çalışmalarda renal iskemik reperfüzyon hasarı ve nefrotoksik ajanların kullanımı sonrasında böbrek dokusunda oluşan tübüler dilatasyon, tübüler vakuolizasyon, fırçamsı kenar kaybı, glomerüler nekroz, tübüler nekroz gibi histopatolojik değişikliklerin araştırıldığı makaleler fazlaca bulunmaktadır (Senbel et al. 2014, Sugita et al. 2013, Ozturk ve ark. 2014, Atessahin ve ark. 2007, El-Gerbed 2014). Kocoglu ve ark. (2014)'nın yaptığı çalışmada, sıçan böbreğinin histopatolojik incelemesinde, deksmedetomidinin intraperitoneal enjeksiyonu renal iskemik reperfüzyon hasarının iyileştiği görülmüştür. Yine Kocoglu ve ark.'nın (2009) ratlarda yaptığı çalışmada, sağ böbrek disekt edildiikten sonra sonra sol böbreğe 60 dk iskemik sonrasında 45 dk reperfüzyon ile birlikte 100 µg/kg deksmedetomidin uygulanmış. Deney sonrası böbrek dokusu histolojik olarak incelendiğinde deksmedetomidin uygulanan sıçanlarda tübüler hasarın azaldığı rapor edilmiştir. Shinji et al. (2013)'nin yaptığı 45 dk bilateral renal iskemik ve 6 saatlik reperfüzyonun histolojik incelemesinde glomerul dejenerasyonu, tübüler dilatasyon, tübüler şişme ve nekroz, luminal konjesyon ve eozinofili varlığını gösterilmiştir.

Çalışmamızda, renal iskemi reperfüzyon hasarı sonrası deksmedetomidinin histopatolojik etkilerini değerlendirdik. Grup S ve grup D'de (skor 0) benzer histopatolojik sonuçlar mevcutken, grup IR'de tübüllerin %26-50 (skor 2)'sinde tübüller hasar ve nekroz vardı. Grup IR+D'de ise tübüller hasar ve nekroz oranında %5-25 (skor 1)'e gerileme mevcuttu. Bu da bize dexmedetomidinin İR sonucunda oluşan tübüller hasar ve nekrozda koruyucu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ

Sonuç olarak, selektif α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan dexmedetomidinin, oksidan antioksidan denge parametreleri olan IMA, TAS, TOS, OSI, tiyoldisülfit seviyeleri ve iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulmuş böbrekteki histopatolojik sonuçlara göre renoprotektif etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar biyokimyasal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamasakda, iskemi reperfüzyon hasarı oluşmuş böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde oluşan hasarın dexmedetomidin kullanımıyla gerilediğini gözlemledik. Bu konuda daha ileri deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.



KAYNAKÇA

- Afonso V, Chamy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 74, 324-329.
- Agarwal A, Prabakaran SA, Said TM. (2005). Prevention of oxidative stress injury . *J Androl*;26(6):654-60.
- Al-Gubory, KH, Fowler, PA, Garrel C. (2010). The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42(10)1634-1650p.
- Alizan A, Khalil C, Farah A, John C. (2006). Reperfusion injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117: 1024-1033.
- Andreoli SP. (1991). Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease, , *Pediatric Nephrology*, 5 (6) 733-742 p.
- Arain SR, Ebert TJ. (2002). The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation, *Anesth Analg*; 95: 461-6.
- Arasa O, Dilsizian V. (2007). Targeting ischemic memory. *Current Opinion in Biotechnology*, 18: 46-51. 86
- Arcangeli, A, Alo, C. D, Gaspari, R. (2009). Dexmedetomidine Use in General Anaesthesia. *Current Drug Targets*, 10, 687-695.
- Arıncı, K. Elhan, A. (2006). *Anatomi (4. bs.)*. Ankara: Güneş Kitabevleri.
- Aslan R. (1999). Homeostatik mekanizmanın korunması ve sağaltımında antioksidanlar. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 12(8), 475-480.
- Aslan, R, Şekeroğlu, MR, Bayiroğlu, F. (1995). Serbest Radikal Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma. *Y.Y.Ü Sağlık Bil. Derg*, 2(1), 137-142.
- Ates I, Altay M, Yılmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S. (2016). Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.*; 41:343-9
- Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O. (2015). How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract.*; 110:166-71.
- Atessahin A, Ceribasi AO, Yılmaz S. (2007). Lycopene, a carotenoid, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*; 100(6): 372-6.

- Ayoglu H, Gul S, Hanci V, Bahadir B, Bektas S, Mungan A. G, Turan IO, Acikgoz B. (2010). The effects of dexmedetomidine dosage on cerebral vasospasm in a rat subarachnoid haemorrhage model. *J. Clin. Neurosci.* 17 (6), 7703.
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-A preliminary report. *J Emer Med*; 19:311–5.
- Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. (2001). Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*; 141: 985-91.
- Baud L, Ardaillou R. (1993). Involvement of reactive oxygen species in kidney damage. *British medical bulletin*, 49 (3) 621-629 p.
- Bayram A, Esmoğlu A, Akin A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 539-44.
- Bayram A, Ulgey A, Baykan A, et al. The effects of dexmedetomidine on early stage renal functions in pediatric patients undergoing cardiac angiography using non-ionic contrast media: a double-blind, randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 426-32.
- Belleville, J. P, Denham, S.W., Bloor, B. C., Maze, M. (1992). Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 77, 1123-1133.
- Benzer, F, Ozan, TS. (2003). Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes And Levels Of Nitric Oxide in Sheep Infected With *Fasciola Hepatica*, *Turk J Vet Anim Sci*, 27, 657–661.
- Benzie IF, Strain JJ. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*; 239(1):70-6.
- Benzie IF, Strain JJ. (1999). Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol*; 299:15-27.
- Berne RM, Levy MN. (2008). *Fizyoloji*. (5. Bs.). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. (2003). Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*; 49(4): 581–585.

- Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, Ong AM, Allaf ME, Trock BJ. (2004). Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol*; 172(4 Pt 1): 1264-6.
- Biswas S, Chida AS, Rahman I. (2006). Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 28; 71(5): 551–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2005.10.044>.
- Blaisdell FW. (2002). The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*, 10: 620-630.
- Blokhina, O., Fagerstedt, K. V. (2010). Oxidative metabolism ROS and NO under oxygen deprivation. *Plant Physiol Biochem.*, 48, 359-373.
- Bonventre JV (1993). Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 43: 1160—1178.
- Bonventre, JV. (2008). Pathophysiology of acute kidney Injury. *Nephrol round.* 6(7)
- Boztug, N, TemeL, Ü. Y. (2006). Nöroanesteziye Deksmetomidin. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim.* 4, 121-130.
- Buonocore, G., Perrone, S., Tataranno M. L. (2010). Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Sem Fetal Neonatal Med.* 15, 186-190.
- 38- Flora S. J. S. (2009). Structural chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev.*, 2.4, 191206.
- Burton, G.J. and Jauniaux, E. (2010). Oxidative stres. *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol.*,1-13.
- Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB. (2012). Ischemia modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver.*; 6(1):92,97.
- Calzada, Aleixandre, A. A. (2001). Alpha-Adenoceptor subtypes. *Pharmacol Res.* 44 (3), 195-208.
- Campos AM, Escobar J, Lissi EA. (1996). The total reactive antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity (TAR) of *Ilex paraguayensis* extracts and red wine. *J Braz Chem Soc*;7(1):43-9.
- Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. (2008). Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*; 21: 457-61.
- Carollo, D. S., Nossaman, B. D., Ramadhyani, U. (2008). Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anesthesiol.* 21:457–461.
- Cemeli, E., Baumgartner, A., Anderson, D. (2009). Antioxidants and the comet assay. *Mut Res.*, 681, 51-67.

- Ceylan E, Gülsün A, Gencer M, Aksoy N. (2005). A new parameter in the detection of tuberculosis activity: reactive oxygen metabolites. *Respiration*; 72(2):156-9.
- Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. (2006). Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem*; 21: 77-82
- Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. (2011). The value of serum ischemia modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med.*; 49(11):1817,1821.
- Chiang Ting, C, Tzu Ching C, Ching Yi T, Song Kuen, S, Ming Kuen L. (2005). Adenovirus Mediated bcl-2 Gene Transfer Inhibits Renal Ischemia/Reperfusion Induced Tubular Oxidative Stress and Apoptosis. *American journal of transplantation*, 5 (6) 1194-1203p.
- Chien C-T. (2001). De novo demonstration and co-localization of free-radical production and apoptosis formation in rat kidney subjected to ischemia/reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12 (5) 973-982p.
- Cho DK, Choi JO, Kim SH. (2007). Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis*; 18:83.
- Chrysostomou C, Schmitt CG. (2008). Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 4: 619-27
- Chung, K.W. (2005). *Gross Anatomy (5. bs.)*. United States:Lippincott Williams and Wilkins.
- Cihan Coşkun, Hümeyra Öztürk Emre, Alper Gümüş, Sami Uzun, Serhat Karadağ, Ahmet Behlül, Muhammet Emin Düz, Macit Koldaş, Savaş Öztürk (2016). Diyabetik Ve Diyabetik Olmayan Kronik Böbrek Yetmezliğinde Dinamik Tıyol Dışülfid Homeostazı Ve İleri Protein Oksidasyon Ürünleri (Aopps) Deneysel Tıp Dergisi Cilt: 6 Sayı: 12.
- Circu ML, Aw TY. (2010). Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*; 48(6): 749–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022>.
- Collard CD, Gelman S. (2001). Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*, 94: 1133-1138.
- Correa-Sales, C, Robin, B. C, Maze, M. (1992). A hypnotic response to dexmedetomidine an α_2 agonist is mediated in the locus coeruleus in rat. *Anesthesiology*, 76, 948-952.
- Coursin, D. B., Coursin, D. B., Maccioli, G. A. (2001). Dexmedetomidine. *Curr Opin in Crit Care*. 7,221–226.

- Cremers CM, Jakob U. (2013). Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 13; 288(37): 26489–96.
- Çelik, A, Varol, R, Onat, T, Dağdelen, Y, Tugay, F. (2007). Akut Egzersizin Futbolcularda Antioksidan Sistem Parametrelerine Etkisi. *Spor metre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 4, 167-172.
- Da Silveira RA, Hermes CL, Almeida TC, Bochi GV, De Bona KS, Moretto MB. (2014). İschemiamodified albumin and inflammatory biomarkers in patients with prostate cancer. *Clin Lab.*;60(10):1703.
- Dammers R, Wehrens XH, oude Egbrink MG, Slaaf DW, Kurvers HA, Ramsay G. (2001). Microcirculatory effects of experimental acute limb ischaemia-reperfusion. *British Journal of Surgery*, 88: 816-824.
- De l Ma e stro RF. (1980). An approa ch to fr e e r adi c a ls in medi c ine and biology. *Ac t a Physiol*; 492: 153-168.
- Desai MM, Gill IS, Ramani AP, Spaliviero M, Rybicki L, Kaouk JH. (2005). The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int*; 95(3): 37783.
- Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. (2000). Kidney ischemia-reperfusion: Modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem*; 205: 1-11.
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. (1965). Pharmacologic effects of Ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther.* 6:279-91. Epub 1965/05/01.
- Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. (2012). Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology* 62(1): 35e41.
- Duran E. (2004) Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı. Edirne cilt 1, 197.
- Duru S, Koca U, Oztekin S, Olguner C, Kar A, Coker C, Ulukus C, Tascl C, Elar Z. (2005). Antithrombin III pretreatment reduces neutrophil recruitment into the lung and skeletal muscle tissues in the rat model of bilateral lower limb ischemia and reperfusion: a pilot study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49: 1142-1148.
- Egwim IO, Gruber HJ. (2001). Spectrophotometric measurement of mercaptans with 4,4'- dithiodipyridine. *Anal Biochem*; 288(2): 188–94.
- El-Gerbed MS. (2014). Protective effect of lycopene on deltamethrin-induced histological and ultrastructural changes in kidney tissue of rats. *Toxicol Ind Health*; 30(2): 160-73.

- Ellidag HY, Bulbulla N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M. (2013). Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver*; 7: 675-80.
- Ellman G, Lysko H. (1979). A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem*; 93(1): 98–102.
- Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. (2012). Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med*; 50: 1417-21.
- Erel O, Neselioglu s. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.*; 47:326-32.
- Erel O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.*; 37: 112-9.
- Erel O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*;37(4):277-85.
- Erel O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*; 38(12):1103-11
- Esmoğlu A, Ulgey A, Akin A, Boyacı A. (2009). Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *J Crit Care*; 24: 551-5.
- Eşrefoğlu M. (2009). Genel Histoloji. (1. bs.). Malatya: Medipres yayıncılık.
- Flora S. J. S. (2009). Structural chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev.*, 2.4, 191206.
- Fujii J, Iuchi Y, Okada F. (2005). Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reproductive biology and endocrinology*, 3(1)43p.
- Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, Ducloy-Bouthors AS. (2010). Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? *Hypertens Pregnancy Jan*; 29(1): 101-11.
- Talih G (2015). Sıçanlarda oluşturulan kolistin nefrotoksisitesine deksmedetomidinin etkisinin araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı.
- Ganong WF. (2002). Tıbbi Fizyoloji. (20. bs.). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

- Garrido IP, Roy D, Calvino R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G, CosinSales J. (2004). Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol*; 93: 88-90.
- Gaze DC. (2009). Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*; 24: 333-41.
- Gaze DC, Crompton L, Collinson P. (2006). Ischemia modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract.*; 15(4):322.
- Gertler R, Brown C, Mitchell DH, Erin N, Silviu EN. (2001). Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*, 14, 1321.
- Ghiselli A, Serafini M, Natella F. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.*; 29: 1106-14.
- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*; 29 (11): 1106-14.
- Girotti AW. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of Lipid Research*, 39: 1529-1542.
- Go YM, Jones DP. (2011). Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*; 50(4): 495-509. <http://dx.doi.org/10.1016/j>.
- Grace PA. (1994). Ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*, 81: 637-647.
- Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. (1989). The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion Injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun*, 7: 255-64.
- Gross, GJ, Auchampach, JA. (2007). Reperfusion injury: does it exist? *Journal of molecular and cellular cardiology*, 42(1)12-18p..
- Gu J, Sun P, Zhao H, Watts HR, Sanders RD, Terrando N, Xia P, Maze M, Ma D. (2011). Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit. Care*. 24, 15 (3),153.
- Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H. (2009). Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*; 16: 539-43.
- Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ. (1998). Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 179: 169-187.

- Guyton, A.C. Hall, J.E. (2006). Tıbbi Fizyoloji. (11. bs.) (H. Çavuşoğlu. B. Çağlayan Yeğen, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
- Gürel, A.İ, Özenç Timlioğlu. (1996). Alfa-2 Adrenerjik Agonistlerin Ağrı Kontrolündeki Yeri. T Klin Tıp Bilimleri, 16, 360-363.
- Hall EJ, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. (2000). Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*; 90: 699-705.
- Halliwell, B, Cross, CE, Gutteridge, J.M.C. (1992). Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*, 598-620.
- Halliwell, B, Hu, ML, Louie, S, Duvall, TR, Tarkington, BK, Motchnik, P, Cross, CE. (1992). Interaction of nitrogen dioxide with human plasma. *FEBS Lett*, 313(1), 62-66.
- Özdemir HH, Demir C, Berilgen MS, Akgün B, Kuloğlu T, Kapan O, İlhan S, Balduz M. (2013). Deneysel Serebral İskemi-Reperfüzyon Oluşturulmuş Ratlarda Memantin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi DO I:10.4274/Tnd.85866.
- Kocoglu H, Ozturk H, Yilmaz F ,Gulcu N. (2009) Effect of Dexmedetomidine on Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Kidney: A Histopathologic Study, *Renal Failure*, 31:1, 70-74, DOI: 10.1080/08860220802546487.
- Hayashi Y, Maze M. (1993). Alpha2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*; 71: 10818.
- Bektas H, Vural G, Gumusyayla S, Murat OD, Erel O. (2015). Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Belgian Neurological Society 2016*.
- Hirota K. (2006) Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 20(1): 69-79.
- Hofer S, Steppan J, Wagner T, Funke B, Lichtenstern C, Martin E, Graf BM, Bierhaus A, Weigand MA. (2009). Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care*. 13 (1), 11.
- Immanuel S and, Sanjaya AI. (2006). Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. *Acta Med Indones*; 38(2):92-6.
- Inci F, Doğan İV, Eti Z, Deniz M, Göğüş, FY, Yağmur F. (2007). The effects of dexmedetomidine infusion on the formation of reactive oxygen species during mesenteric ischemia-reperfusion injury in rats. *Marmara Med. J*. 20, (3), 154-160
- İliçin G., Biberoglu K., Sülaymanlar G., Ünal S. (2005). İç Hastalıkları (2. Bs.). Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 1. Cilt.

- İnci F, Doğan, İV, Etil Z, Deniz M., Göğüş, FY, Yağmur, F. (2007). The effects of dexmedetomidine infusion on the formation of reactive oxygen species during mesenteric ischemia-reperfusion injury in rats. *Marmara Med. J*, 20, (3), 154-160.
- Jablonski P, Howden BO, Rae DA, Birrell CS, Marshall VC, Tange J. (1983). An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. *Transplantation*; 35(3): 198204.
- Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S. (2009). Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology.*; 50(2):555564.
- Janaszewska A, Bartosz G. (2002). Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest*;62(3):2316.
- Jennings RB, Reimer KA. (1991). The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 42: 225-246.
- Jo SK, Sung SA, Cho WY, Go KJ, Kim HK (2006). Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1231-1239.
- Jolkkonen J, Puurenen K, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinna A, Nieminen L, Sivenius J. (1999). Neuroprotection by the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol.*, 7, 372 (1) 31-6.
- Jones DP, Liang L. (2009). Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*; 47:1329-38.
- Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliraki N, Notas G, Castanas E. (2002). A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol*;2(1):3-18.
- Karadal, A. E. (2009). Sırs ve Sepsis Hastalarında Deksmetomidin ve Propofolün immün Sistem Üzerine Etkileri. Uzmanlık tezi, Adana, Çukurova Üniversitesi Hastanesi.
- Kayalı R, Çakatay U. (2004). Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa J Med*; 35(2): 83–89.
- Kehl DW, Iqbal N, Fard A. (2012). Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res*; 159:252.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. (1999). alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*; 54: 146-65.

- Kocan, H, S. Citgez, U. Yucetas, (2014). Can ischemia-modified albumin be used as an objective biomarker for renal ischemic damage? An experimental study with Wistar albino rats. *Transplantation Proceedings* 46(10): 3326–9.
- Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yilmaz F, Gulcu N (2009). Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study. *Ren Fail* 31: 70—74.
- Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. (2001). Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*;54(5):356-61.
- Korkmaz A, Kolankaya D. (2009). Protective Effect of Rutin on the Ischemia/Reperfusion Induced Damage in Rat Kidney. *J Surg Res*. doi:10.1016/j. jss. 2009. 03. 022, 2009.
- Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN. (1988). Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 254: 823-827.
- Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*; 100(1):61-4.
- Koşan C. (2002). Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum*; 34:51-53.
- Kösem ve Arzu, Haklıgör A, Yücel D. (2008). Effect of Calcium, Magnesium, Copper and Iron. Ions on Ischemia Modified Albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem*; 33(1):31-4.
- Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ. (1991). The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*; 134:1266-77.
- Laight DW, Gunnarsson PT, Kaw AV, Anggård EE, Carrier MJ. (1999). Physiological microassay of plasma total antioxidant status in a model of endothelial dysfunction in the rat following experimental oxidant stress in vivo. *Environ Toxicol Pharmacol*;7(1):27-31.
- Laven BA, Orvieto MA, Chuang MS, Ritch CR, Murray P, Harland RC. (2004). Renal tolerance to prolonged warm ischemia time in a laparoscopic versus open surgery porcine model. *J Urol*;172(6 Pt 1):2471-4.
- Lawrence, C. J, Prinzen, F. W, Lange S. (1996). The Effect of Dexmedetomidine on Nutrient Organ Blood Flow. *Anesth Analg*. 83, 1160-5.
- Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ. (2014). Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal*; 91: 17-23.

- Lindschinger M, Nadlinger K, Adelwöhrer N, Holweg K, Wögerbauer M, Birkmayer J. (2004). Oxidative stress: potential of distinct peroxide determination systems. *Clin Chem Lab Med*; 42(8):907-14.
- Link C, Hawlisch H, Meyer zu Vilsendorf A, Gyleruz S, Nagel E, Kohl J. (1999). Selection of phage-displayed anti-guinea pig C5 or C5a antibodies and their application in xenotransplantation. *Molecular Immunology*, 36: 1235-1247.
- Ma, D., Rajakumaraswamy, N., Maze, M. (2005). α_2 -Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection? *Br Med Bull.* 71, 77–92.
- MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P. (1987). Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. *J Neurophysiol.* 58(2): 251-66.
- Majer C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. (1996). Dexmedetomidine does not attenuate increases in excitatory amino acids after transient global ischemia in the rabbit. *J Neurosurg Anesthesiol.* 8 (3): 230-6.
- Margis, R., Dunand, C., Teixeira, F. K., Margis-Pinheiro, M. (2008). Glutathione peroxidase family– an evolutionary overview. *FEBS J.*, 275, 3959–3970.
- Matteucci E, Giampietro O. (2010). Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*; 15(12): 8890–903.
- Maze M, Virtanen, R, Daunt, D, Banks, S. J.M., Stover, P, Feldman, D. (1991). Effects of Dexmedetomidine, a Novel Imidazole Sedative-Anesthetic Agent, on Adrenal Steroidogenesis: In Vivo and In Vitro Studies. *Anesth Analg.* 73, 204-8.
- Mc Cord, JM. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England Journal of Medicine*, 312 (3) 159-163p.
- Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, Polat H. (2012). Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts*; 5: 700-9.
- Mentese A, Mentese U, Turedi S. (2008). Effect of deep vein thrombosis on ischemia-modified albumin levels. *Emerg Med J*; 25:811.
- Mert S. (2017). The use of thiol/disulfide as a novel marker in premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest.*; 82:113-8.
- Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. (1993). A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)*; 84(4):407-12.
- Miller RD. (2005). *Miller's Anesthesia Sixth Edition.*
- Moore KL, Agur AMR. (2006). *Temel Klinik Anatomi. (A. Elhan, Çev.) Ankara: Güneş Kitabevleri.*

- Çakır M, Polat A, Tekin S (2015). The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. *Ren Fail.* 37(4): 704–708.
- Çakır M, Polat A, Tekin S (2015). The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. *Ren Fail.*; 37(4): 704–708.
- Çakır M (2012). Sıçanlarda Böbrek İskemi Reperfüzyonu İle Oluşturulan Oksidatif Hasara Karşı Deksmetomidinin Etkisi Yüksek Lisans Tezi. Malatya İnönü Üniversitesi Sağlık Birimleri Entitüsü.
- Murat Rabus, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Oğuz Konukoğlu, Ali Yıldız, Özcan Erel, Rahmi Zeybek, Cevat Yakut (2008). Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk kardiyol dern arş-arch turk soc cardiol*;36(8):536-540.
- Murrell, J. C, Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 32, 117–127.
- Nakamura K, Endo H, Kashiwazaki S. (1987). Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React*;9(4):307-16.
- Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR. (2000). Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*; 151:468-77.
- Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. (2000). The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth*; 85: 599-610.
- Okada H, Kurita T, Mochizuki T, Morita K, Sato S. (2007). The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischemia in isolated rat hearts. *Resuscitation.* 74 (3) 538-45.
- Oral Ö, Irmak S, Ekici S, Gözüaçık D. (2015). Ürolojide Otofaji.
- Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. (1992). Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol*, 32 Suppl: S33.
- Erel O, Neselioglu S (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis Author links open overlay panel Volume 47, Issue 18, December, Pages 326-332.
- Ozturk H, Ozturk H, Terzi EH, Ozgen U, Duran A, Uygun I. (2014). Protective effects of rosmarinic acid against renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *J Pak Med Assoc*; 64(3): 260-5.
- Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Bakır A, Akbaş H, Gültekin M. (2005). Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyleri. *Türkiye acil tıp dergisi*; 5:169-174.

- Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Bakır A, Akbaş H, Gültekin M. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyleri. *Türkiye acil tıp dergisi* 2005; 5:169-174.
- Parks DA, Williams TK, Beckman JS. (1988). Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 254 (5 Pt 1): G768-74.
- Polat, A. (2004). Safra Kanalı Ligasyonu Yapılmış Sıçanlarda Aspirinle oluşturulan Mide Doku Hasarında Melatoninin etkisi. Uzmanlık Tezi. Malatya İnönü Üniversitesi Hastanesi.
- Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP. (2014). Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*; 74(3): 787–96.
- Prof. Dr. Tekin AKPOLAT, Prof. Dr. Cengiz UTAŞ (2006). *Günlük Nefroloji ve Böbrek Yetmezliğinde İlaç Kullanımı* 3. Baskı sy 10.
- Putz, R. Pabst, (2006). Sabotta (22 bs.). (A. Elhan, çev.) İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım 2. Cilt.
- Qiao H, Sanders RD, Ma D, Wu X, Maze M. (2009). Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats. *Crit Care*.13 (4), 136.
- Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido IP, Avanzas P, Sinha M. (2003). Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol*; 92: 322-4.
- Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*;26(9-10):1231-7.
- Reiser IW, Porush JG. (2001). Evaluation of renal function. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 1793-1802.
- Rice-Evans C, Miller NJ. (1994). Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol*;234:279-93.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V. (2008). Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol*, 49: 260-66.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. (2011). Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*; 49(2):177–84.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. (2011). Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*; 49: 177-84.

- Schlag MG, Harris KA, Potter RF. (2001). Role of leukocyte accumulation and oxygen radicals in ischemia-reperfusion-induced injury in skeletal muscle. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 280: 1716-1721.
- Schoenberg MH, Beger HG. (1993). Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Critical Care Medicine*, 21: 1376-1386.
- Seifried, HE, Anderson, DE, Fisher, EI, Milner, JA. (2007). A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(9)567-579p.
- Selçuk NY, Yakan B, San A, Başoğlu M, Tonbul Z, Kızıltunç A. (1996). The evaluation of lipid peroxidation and alpha-tocopherol treatment in experimental warm renal ischemia and reperfusion. *Official Journal of the Turkish Nephrology Association*;1: 5-10.
- Sen CK, Packer L. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*; 72(2 Suppl.): 653S–69S.
- Senbel AM, Abdel Moneim L, Omar AG. (2014). Celecoxib modulates nitric oxide and reactive oxygen species in kidney ischemia/reperfusion injury and rat aorta model of hypoxia/reoxygenation. *Vascul Pharmacol*. 6. pii: S15371891(14)00076-7.
- Sener G, Sakarcan A, Yegen BC. (2007). Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Mol Nutr Food Res*. 51: 1345-1352.
- Seren Danış (2015). Sıçanlarda Kısa Süreli Böbrek İskemi / Reperfüzyon Hasarına Karşı Geraniolün Koruyucu Etkisi. Uzmanlık tezi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Bilim Dalı.
- Sezen SC, Işık B, Bilge M, Arslan M, Çomu FM, Öztürk L, Kesimci E, Kavutçu M (2016). Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury of liver and kidney tissues in experimental diabetes and hepatic ischemia-reperfusion injury induced rats. *Anaesth Pain & Intensive Care*;20(2):143-149.
- Sezen SC, Işık B, Bilge M, Arslan M, Çomu FM, Öztürk L, Kesimci E, Kavutçu M. (2016). Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury of liver and kidney tissues in experimental diabetes and hepatic ischemia-reperfusion injury induced rats. *Anaesth Pain & Intensive Care*; 20(2):143-149.
- Shinji Sugita, Tadashi Okabe and Atsuhiko Sakamoto (2013). Continuous Infusion of Dexmedetomidine Improves Renal Ischemia-reperfusion Injury in Rat Kidney. Department of Anesthesiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School.
- Si YN, Bao HG, Xu L. (2014). Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 18: 1843-51.

- Singbartl K, Ley K. (2000). Protection from ischemiareperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-selectin. *Crit Care Med*; 28(7): 2507-14.
- Singh AP, Junemann A, Muthuraman A. (2012). Animal models of acute renal failure. *Pharmacol Rep.* 64: 31-44.
- Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21: 29-34.
- Sinha MK, Roy D, Gaze DC. (2004). Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*; 21: 29-34.
- Sinha MK, Vazquez JM, Calvino R, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. (2006). Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating Ischemia modified albumin and transmyocardial lactate extraction. *Heart*; 92: 1852-3.
- Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. (1993). *Blood Proteins*; 227:293-8.
- Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. (2010). Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunları oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Dergisi*, 10, 391-396.
- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy (40. bs.)* London, UK: Churchill Livingstone Elsevier.
- Sugita S, Okabe T, Sakamoto A. (2013). Continuous infusion of dexmedetomidine improves renal ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *J Nippon Med Sch*; 80(2): 131-9.
- Syed Wasif Gillani, Syed Azhar, Syed Sulaiman, Shameni Sundram Suzana, Christopher Victor, Abdul Hakim Abdullah (2012). Clinical critics in the management of diabetes mellitus Vol.4, No.8, 537-548.
- Szumita, P. M, Baroletti, S. A, Anger K. E, Wechsler, M. E. (2007). Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health-Syst Pharm.* 64: 37-44.
- Talih G. (2015). Tıpta uzmanlık tezi Sıçanlarda oluşturulan kolistin nefrotoksisitesine deksmedetomidinin etkisinin araştırılması. Kayseri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı.
- Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Abu Amara M, Seifalian AM, Davidson BR. (2008). Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury-a review. *Journal of Surgical Research*, 150: 304-330.

- Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB (2004). Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 286(3): R431-44.
- Terzi C, Kuzu A, Tanık A, Kale T, Aşlar K, Elhan A. (2000). Sıçanlarda intestinal iskemi modelinde proflaktik kısa ve uzun süreli yüksek doz Allopurinol kullanımının mortaliteye etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi*, 8: 10-16.
- Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y. (2010). Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys*; 47(6): 353–8.
- Tokito A, Silva J. (2005). Ischemia and reperfusion syndrome of hind limbs functional and histological renal changes in rats. *Medicine Riberio Preto*, 38: 294-300.
- Tufan ZK, Hasanoglu I, Kolgelier S, Alisik M, Ergin M. (2017). A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Redox Rep.*; 22:241-5.
- Turedi S, Patan T, Gunduz A. (2009). Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med*; 27:635.
- Turell L, Radi R, Alvarez B. (2013). The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*; 65:244–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050>.
- Uysal M. (1998). Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidanantioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 11, 336-340.
- Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH. (2010). Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 586-91.
- Venn RM, Hell J, Grounds RM. (2000). Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*. 4, 302– 308.
- Villela RN, Junior P, Carvalho LR, Teixeira, A. (2005). Effects of Dexmedetomidine on Renal System and on Vasopressin Plasma Levels. *Experimental Study in Dogs*. *Rev Bras Anesthesiol*. 55 (4), 429 – 440.
- Vural N. (1996). Toksikoloji. Ankara: Ankara Ü. EczacılıkFakültesi Yayınları.
- Walker LM, York JL, Imam SZ, Ali SF, Muldrew KL, Mayeux PR. (2001). Oxidative stress and reactive nitrogen species generation during renal ischemia. *Toxicol Sci*; 63(1): 143-8.
- Wang, Y Shen, JS Wang, XB Yang (2014). European Review for Medical and Pharmacological Sciences Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. Department of Anesthesiology, Nanjing First Hospital, China;18:1843-1851.

- Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. (1991). Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg*; 78(6): 651-5.
- Wilhelm J. (1990). Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 137:1-53.
- Williams P, Lopez H, Britt D, Chan C, Ezrin A, Hottendorf R. (1997). Characterization of renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods*; 37(1): 1-7.
- Wu AH, Morris DL, Fletcher DR. (2001). Analysis of the albumin cobalt binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol*; 1:147.
- Yao JK, Reddy R, McElhinny LG. (1998). Reduced status of plazma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res.*; 32: 1-8.
- Yellon, DM, Downey JM. (2003). Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiological Reviews*, 83(4)1113-1151p.
- Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A. (2005). Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *Int J Impot Res*;17(1):19-22.
- Young, I. S., Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Clin. Pathol.* 54: 176-186.
- Yuen, V. M. Y. (2010). Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatric Anesthe.* 20, 256–264.
- Zimmerman BJ, Granger DN. (1992) Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 72: 65-83.
- Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymanska-Chabowska A, Piwowar A. (2014). Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*; 37: 819-27
- Zuwala-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. (2012). Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol*; 59: 661-7

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Müberra
Soyad:	ACAR
Doğum Yeri:	Uşak
Doğum Tarihi:	03.09.1986
Görev Yeri:	Sakarya
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	karabeymuberra@live.com
Tarih	Eğitim
2007-2013	Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
2014-2018	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler	
Akademik Ünvanları	
2014-2018	Araştırma Görevlisi
İş Tecrübesi	
2013-2014	Bayrampaşa Devlet Hastanesi
2014-2018	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
Varsa, Monitör/İzleyici Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
Varsa, Saha Görevlisi Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	

KATILDIĞI KONGRE VE SEMİNERLER

1. 53. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi Ekim 2018 (TARK)