

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

**STREPTOZOSİN İLE İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK
RATLARDA LİDOKAİNİN HEPATİK İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilara AKÇAL ÖKSÜZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf ÜNAL**

**ANKARA
AĞUSTOS 2023**

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

**STREPTOZOSİN İLE İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK
RATLARDA LİDOKAİNİN HEPATİK İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilara AKÇAL ÖKSÜZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf ÜNAL**

**ANKARA
AĞUSTOS 2023**

TEZ SINAV TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Dilara AKÇAL ÖKSÜZ
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi/Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: “Streptozosin ile İndüklenmiş Diyabetik Ratlarda Lidokainin Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi “

JÜRİ KARARI:

10.07.2023 tarihinde saat 11⁰⁰ de toplanan Sınav Jürisi adayın yapmış olduğu “Streptozosin ile İndüklenmiş Diyabetik Ratlarda Lidokainin Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi “ isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

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

ÜYE

Prof. Dr. Yusuf ÜNAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Metin ALKAN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi tarafından 8638 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Klinik ve akademik eğitimimde üzerimdeki sonsuz emekleri ve daimi destekleri olan başta tez danışmanı hocam Prof. Yusuf Ünal olmak üzere çalışmada emeği geçen Prof. Mustafa Arslan, Doç. Dr. Aycan Özdemirkan, Doç. Dr. Şaban Cem Sezen, Muharrem Atlı, Fatma Er ve Arş. Gör. Dr. İsmail Öksüz'e

Çok teşekkür ederim.

Dilara Akçal Öksüz

İÇİNDEKİLER

TEZ SINAV TUTANAĞI.....	İ
TEŞEKKÜR	İİ
İÇİNDEKİLER.....	İİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	İX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
RESİMLER DİZİNİ	Xİ
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Karaciğer	5
2.1.1. Karaciğer Anatomisi, İç Yapısı ve Fizyolojisi	5
2.1.2. Karaciğer İskemi Reperfüzyon Modellemesi	6
2.1.3. Ratlarda Karaciğer İskemi Reperfüzyon Modelleri	8
2.2. Diyabetes Mellitus.....	11
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	12
2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	12
2.2.3. Gestasyonel Diyabet	12
2.2.4. İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet	13
2.3. Lokal Anestezikler	13
2.3.1. Lidokain	14
2.2.1. Analjezik ve Anti-İnflamatuar Etkileri	17
2.4. İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi ve İnflamasyon.....	19

2.4.1. İskemi ve Reperfüzyon	19
2.4.2. Serbest Radikaller	26
2.4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	29
2.4.4. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres.....	32
3. AMAÇ	34
4. MATERYAL VE METOT.....	36
4.1. Gruplar ve Kullanılan Yöntemler.....	36
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	42
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	43
4.3.1. TBARS Ölçümü	44
4.3.2. Katalaz Ölçümü.....	45
4.3.3. Glutasyon S Transferaz Ölçümü	46
4.4. İstatiksel Analiz.....	47
5. BULGULAR	48
5.1. Histopatolojik Bulgular	48
6. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ	69
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ÖZET.....	79
9. ABSTRACT	81
10. EKLER	82
10.1. Etik Kurul Onayı	82
11. ÖZGEÇMİŞ.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin Difosfat
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMP	Adenozin Monofosfat
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
Ca⁺²	Kalsiyum
CAT	Katalaz
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ERAS	Cerrahi Sonrası Hızlı İyileşme Programları
FV	Faktör 5
FVII	Faktör 7
FIX	Faktör 9
FX	Faktör 10
GGT	Gamaglutamil Transpeptidaz
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GST	Glutasyon S Transferaz
HbA1C	Hemoglobin A1C
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen Peroksit

H&E	Hematoksilen-Eozin
HOCl	Hipokloröz Asit
ICAM	Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
IFN-γ	İnterferon Gama
IM	İntramuskuler
IV	İntravenöz
IVL	İntravenöz Lidokain
IR	İskemi ve Reperfüzyon
IRH	İskemi ve Reperfüzyon Hasarı
K⁺	Potasyum
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LT	Karaciğer Transplantasyonu
MAPK	Mitogen-aktive protein kinazlar
MDA	Malondialdehit
MN	Mononükleer
MnSOD	Manganez Süperoksit Dismutaz
MODS	Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
Na⁺	Sodyum
NAD/NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NK	Natural Killer
NO	Nitrik Oksit

O₂	Oksijen
O₂⁻	Süperoksid Anyon Radikali
OH⁻	Hidroksil
OLT	Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu
pH	Potansiyel Hidrojen
pKa	Dissosiasyon Sabiti
PON	Paraoksanaz
ROM	Reaktif Oksijen Metabolitleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RPM	Dakikadaki Devir Sayısı
SA	Spesifik Aktivite
SH	Standart Hata
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SitP450	Sitokrom P450
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart Sapma
STZ	Streptozotosin
TAS	Total Antioksidan Status
TBA	Tiyobarbiturik Asit
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans
TCA	Tri Karboksilik Asit

TNF α	Tümör Nekrozis Faktör alfa
TOS	Total Oksidan Status
VCI	Vena Kava İnferior
Eq/L	Ekivalan/Litre
mg/kg	Miligram/kilogram
mg/kg/dk	Miligram/kilogram/dakika
mg.protein	Miligram.protein
mL	Mililitre
mmol/L	Milimol/Litre
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
U/L	Ünite/Litre
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μ/mL	Mikron/mililitre
°C	Derece
%	Yüzde

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların Dağılımı	36
Tablo 2. Rat Karaciğer Dokusu Histopatolojik Bulguları	49
Tablo 3. Rat Ağırlık, AST, ALT, GGT ve LDH Bulguları	56
Tablo 4. Rat Glukoz Bulguları	57
Tablo 5. Rat Karaciğer Dokusu Oksidan Durum Parametreleri.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin Anatomik Lobları	5
Şekil 2. Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi.....	7
Şekil 3. Lidokainin Farmakolojik Özellikleri	17
Şekil 4. Lokal Anesteziklerin Direk Antiinflamatuvar ve Antitümör Etkileri	19
Şekil 5. İskemi Reperfüzyon Hasarı Mekanizması	21
Şekil 6. Ksantin-Hipoksantin Metabolizması	23
Şekil 7. TBA-MDA Kompleksi Oluşumu	44

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Cerrahi İşlemden Önce.....	40
Resim 2. Kuyruk Kanından Kan Şekeri Bakılırken	41
Resim 3. Cerrahi Düzenek.....	41
Resim 4. Pringle Manevrasıyla Klemp Konulurken	42
Resim 5. Grup K-1	50
Resim 6. Grup K-2	50
Resim 7. Grup DK-1	51
Resim 8. Grup DK-2	51
Resim 9. Grup DL-1	52
Resim 10. Grup DL-2	52
Resim 11. Grup DIR-1	53
Resim 12. Grup DIR-2	53
Resim 13. Grup DIRL-1	54
Resim 14. Grup DIRL-2	54

1. GİRİŞ

Hepatik cerrahi dönemi, 1887 yılında Almanya'da Langenbuch tarafından başarıyla gerçekleştirilen sol lateral hepatik lobektomi ile başladı [1]. O zamandan beri, malign tümörler, benign tümörler, intrahepatik kanallardaki taşlar, hidatik hastalık ve apse gibi çeşitli karaciğer hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak hepatik rezeksiyon uygulanmaktadır. Karaciğer üzerinde yapılan cerrahiler, benzersiz anatomik yapısı ve hayati fonksiyonları nedeniyle özellikle zorlayıcıdır. Teknik ilerlemeler ve uzman merkezlerin karaciğer rezeksiyonundaki yüksek deneyimine rağmen, bu operasyon hala görece yüksek oranda postoperatif morbidite ve mortaliteye sahiptir [1]. 1970'lerde yapılan bir değerlendirme, hepatektomi prosedürlerinden kaynaklanan operatif mortalite oranlarının %17 ila %24 arasında olduğunu göstermiştir [2]. Uzman merkezlerde teknik ilerlemeler ve yüksek deneyime rağmen, karaciğer rezeksiyonu hala görece yüksek oranda postoperatif morbidite (%4.09 - %47.7) ve mortalite (%0.24 - %9.7) ile ilişkilidir [3]. Modern seriler, hala parsiyel hepatektomi sonrası mortalite oranlarının yaklaşık %5 civarında olduğunu bildirmektedir [4].

Karaciğer ameliyatlarında intraperitoneal kanama insidansı %4.2 ila %10 arasında değişmektedir [5]. İntraperitoneal kanamanın üç yaygın nedeni vardır: (1) rezidüel karaciğer yüzeylerinden kanama, arteriyel dalların kesilmesi veya hepatik venin daralması veya ligasyonu nedeniyle oluşabilir; (2) eksik intraoperatif hemostaz, bazen karaciğer ven kökünün uygun olmayan manipülasyonu veya diafragmaya travma nedeniyle ortaya çıkabilir ve intratorasik basınç artışı ve vena kava basıncı

Koagülasyon yolağında rol alan birçok faktör (FV, FVII, FIX proteinleri, fibrinojen, protrombin ve albümin sentezi karaciğer tarafından üretilmektedir [6]. Cerrahi öncesi altta yatan bir karaciğer bozukluğu, koagülasyon faktörlerinin eksikliğinden kaynaklanan bir kanama nedeni ve kanama riski artırılmasıyla dikkatlice araştırılmalıdır [1].

artışa katkıda bulunabilmektedir. Hepatektomi ile ilişkili bozukluklarında yaygın kanama nedeni şu şekilde sıralanabilir: (1) siroz varlığında uzamış iskemiye bağlı olarak rezidüel karaciğer yetmezliği [7]; (2) büyük çaplı intraoperatif kanama veya 4000 ml transfüzyonu; (3) şiddetli enfeksiyona bağlı olarak koagülasyon trombositlerin tükenmesi; (4) hepatik arter veya portal ven kate sonra heparin dozunun aşılması; ve (5) kardiyopulmoner ekstrakorporeal dolaşım [8] uygulanması sayılabilir.

İskemi ve reperfüzyon hasarı (IRH), bir süreliğine dokunur durdurulması ve sonrasında tekrar sağlanması ile gerçekleşen inflamatuvar yanıttır. Karaciğer cerrahilerinde, özellikle pedikül

total oklüzyon (Pringle manevrası) yapılarak kanamanın kontrol altına alınmak istendiği durumlarda veya tümör rezeksiyonlarında sıklıkla tercih edilen geçici vasküler klempajlar ve hatta karaciğer transplantasyonunun bir kısmı (anhepatik faz) gibi birçok durumda kan akımının durdurulması ile iskemi meydana gelir. Cerrahi süresince kanama ve postoperatif komplikasyonları kontrol altına almak amacıyla karaciğerin çeşitli bölgelerinden geçici olarak kan dolaşımını kısıtlamak gerekebilir [6].

Kan akışı yeniden sağlandığında, zaten iskemik olan karaciğerde hasar meydana gelebilir. Bu fenomen iskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılır [9] ve karaciğer cerrahisi sonrası karaciğer disfonksiyonu veya fonksiyonel yetmezliğin başlıca nedenlerinden biridir [10]. Karaciğerdeki IRH, benzer patofizyolojik süreçleri paylaşan iki ayrı olgu olan sıcak ve soğuk IRH durumlarında görülebilmektedir [11]. İskemi reperfüzyon hasarının gelişimindeki mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile birlikte, karaciğer cerrahisi sırasında hepatik IRH'yi önlemek veya minimize etmek için birçok yöntem halen çalışmalara konu oluşturmaktadır. [12].

Diyabet, küresel halk sağlığı açısından en büyük endişe verici durumlardan biridir ve hem halk sağlığına hem de sosyo-ekonomik gelişmeye ağır bir küresel yük getirmektedir. Bazı ülkelerde insidans azalmaya başlamış olsa da son on yıllarda diyabet yaygınlığı çoğu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmıştır [13]. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre, 2017 yılında dünya genelinde 451 milyon yetişkinin diyabetle yaşadığı tahmin edilmekte ve etkili önleme yöntemleri

benimsenmezse, bu rakamın 2045 yılında 693 milyona çıkması öngörülmektedir [14]. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin çocuklar ve gençler arasındaki yaygınlığı da artmış olup, 20 yaş altı tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerin tahmini sayısı bir milyonu aşmaktadır [15].

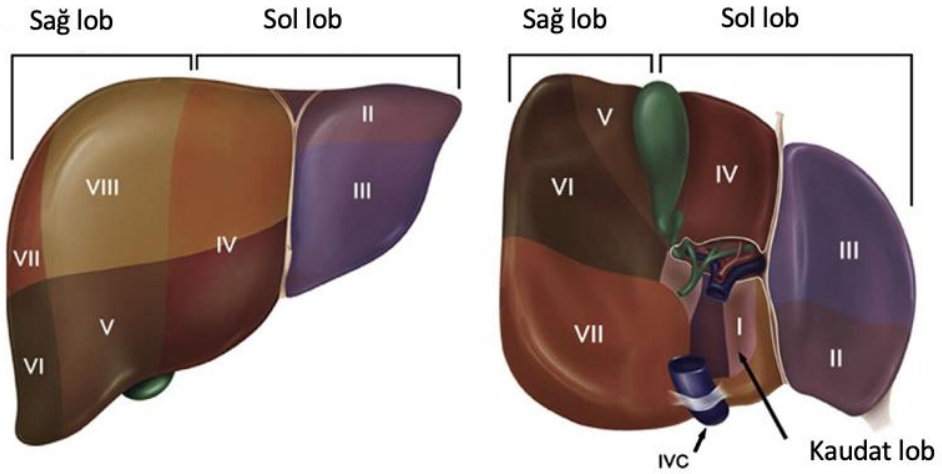


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğer Anatomisi, İç Yapısı ve Fizyolojisi

Karaciğer, ortalama vücut ağırlığının yaklaşık olarak %2 ila %3'ünü oluşturan en büyük organdır. Karaciğer genellikle morfolojik anatomik ve fonksiyonel anatomik olarak tanımlanan 2 adet lobdan oluşur [16]. Cerrahi karaciğer anatomisinin anlaşılmasında önemli bir ilerleme, Dr. John Healey'nin 1953 yılında karaciğerin hepatik arteriyel ve biliyer sistemlere dayalı olarak sekiz segmente bölündüğünü tanımlamasıyla gerçekleşti [17] (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğerin Anatomik Lobları [17]

2.1.2. Karaciğer İskemi Reperfüzyon Modellemesi

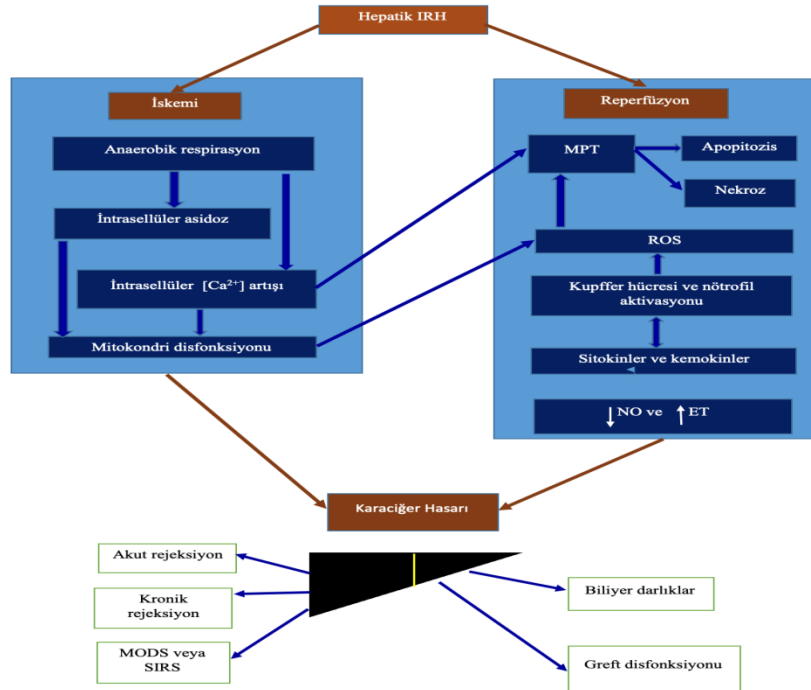
Hepatik IRH, karaciğerin iskemiye bağlı hücresel hasarla başlayan ve reperfüzyonla paradoksal olarak şiddetlenen patolojik bir süreçtir [18]. Hepatik IRH, sıcak ve soğuk olmak üzere iki farklı tipte sınıflandırılabilir ve benzer bir temel patofizyolojiyi paylaşır, ancak özellikle klinik ortamda farklılıklar gösterir [19]. Sıcak IRH, karaciğer rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu, travma ve şok durumunda karaciğer kan akımının kesilmesi ile in vivo meydana gelir ve hepatosellüler hasar ile başlar. [20]. Soğuk IRH ise transplantasyona özgüdür, transplantasyon öncesi soğuk depolama ve yıkama solüsyonları nedeniyle ex vivo meydana gelir; hepatik sinüzoidal endotel hücrelerde hasar ve mikrosirkülasyonda bozulma ile başlar [21]. Nakilden önce organın soğuk depolanması sırasında ortaya çıkar.

Her iki IRH da inflamasyon yanıtıyla ilişkilidir [22]. Hepatik IRH, yüksek karaciğer enzimleri, safra kanalı darlıkları ve greft fonksiyon bozukluğuna neden olur [23]. Hepatik IRH, akut ve kronik reddetme hızını artırır ve erken dönem organ yetmezliğinin %10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [24]. Bazı durumlarda hepatik IRH, çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) veya sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi durumlara yol açabilir, her ikisi de yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir [25].

Hepatik IRH, birçok farklı hücre tipinin, birçok sinyal yolunun etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. Son on yılda yoğun araştırmaların konusu olmasına rağmen, hepatik IRH mekanizması hala tam olarak

anlaşıl原因amamıştır, bu kısmen sürecin karmaşıklığından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, iki ayrı faz tespit edilmiştir. İlk olarak, iskemik hasar hücresel hasarı kolaylaştıran fonksiyonel değişikliklere neden olur [26]. İkinci olarak, karaciğerin reperfüzyonu başlangıçtaki hasarı şiddetlendirir ve reperfüzyondan sonraki süreye göre iki faza ayrılabilir: reperfüzyondan sonraki ilk 2 saat süren erken bir faz ve reperfüzyondan sonraki 6 ila 48 saat süren geç bir faz şeklinde karşımıza çıkabilir [27].

Hepatik IRH'de yer alan temel süreçler ve faktörler şunlardır: oksidatif stres, anerobik metabolizma, nitrik oksit (NO), Kupffer hücreleri ve nötrofiller, mitokondriyal disfonksiyon, hücresel kalsiyum yüklenmesi, sitokinler ve kemokinler olarak sıralanabilir [18].



Şekil 2. Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi [18] (MPT: Mitokondriyal Permeabilite Transizyonu; ET: Endotelin)

2.1.3. Ratlarda Karaciğer İskemi Reperfüzyon Modelleri

Karaciğer IRH'nın deney amaçlı kullanılan hayvan türleri farelerden domuzlara kadar farklılık gösterir. Küçük hayvanlar arasındaki farelerin ve ratların, kolay yönetimleri, düşük lojistik ve finansal yükleri, ve etik problemlerinin minimum düzeyde olmaları gibi nedenlerden ötürü deneysel araştırmalarda kullanımları son derece faydalıdır. Ayrıca genetik değişiklikler için de geniş bir potansiyel avantaj sunarlar. Ancak önemli bir dezavantajları, küçük hayvanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarının insanlar için sınırlı uygulanabilirlik göstermesine neden olan değişen boyutları, karaciğer yapısı ve daha hızlı metabolizmalarıdır [6].

2.1.4.1. Sıcak (Normotermik) İskemi Modelleri

2.1.4.1.1. Portokaval Dekompresyonlu Global Hepatik İskemi

Pringle manevrası (karaciğer pedikülünün klemplenmesi), sıkça karaciğer rezeksiyonları sırasında kanamayı kontrol etmek için kullanılır, ancak uzun süreli karaciğer iskemisi durumunda karaciğer ameliyatı geçiren hastalarda gecikmiş karaciğer yetmezliği ve olumsuz bir seyirle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, portal konjesyon, bağırsak sisteminden endotoksinlerin portal dolaşıma salınması sonucunda meydana gelir. Bu durumda, endotoksinlerin Kupffer hücrelerinden Tümör Nekrozis Faktörü (TNF) salınımını doza bağlı olarak etkilediği ve IRH'ı şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Ratlarda yapılan bir ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT) modelinde, bağırsak konjesyonunun sinüzoidal duvarda artmış lökosit yapışmasına ve hepatik mikrosirkülasyonda bozulmalara yol açtığı

gösterilmiştir. Bu nedenle, karaciğer reperfüzyon hasarını incelemek için güvenilir sonuçlar elde etmek için iskemi sırasında portal konjesyondan kaçınma önemlidir. Portal konjesyondan kaçınmak için sıklıkla kısmi karaciğer iskemisi veya portal-kaval şant oluşturulan global karaciğer iskemisi modelleri kullanılmaktadır. Portal dekompresyonlu global karaciğer iskemisi modeli, Pringle manevrası sonrası sıcak iskemi durumunu klinik açıdan ideal bir şekilde simüle eder. Ancak geleneksel deneysel iskemi ve reperfüzyon (IR) modellerinde, iskemik olmayan bölgelerde reperfüzyon meydana gelir. Parsiyel hepatektomi ve IRH'yi birleştiren deneysel modeller, etkilenmemiş karaciğer dokusunun iyileşmesine destek sağlamazlar. Ayrıca, bu modeldeki post-iskemik iyileşme, IRH nedenli hücresel hasara ve karaciğer rezeksiyonu sırasında ve sonrasında karaciğer rejenerasyonunun sebep olduğu stres faktörlerine bağlıdır. [6].

2.1.4.1.2. Dalak Transpozisyonu ile Global Hepatik İskemi

Bu modelde, sol hipokondrium bölgesinde küçük bir kesi yapılır. Dalak deri altı keseye transpoze edildikten sonra, 2-3 hafta içinde yeterli miktarda portosistemik anastomozlar gelişir. Nakil sonrası splenik ven içindeki kan akışının tersine dönmesi, anjiogenezi teşvik eder. İkinci aşamada, iki hafta sonra, orta hattan yapılan bir laparotomi ile hepatoduodenal ligamanın geçici olarak tıkanması gerçekleştirilir. Dalağın transpozisyonu ile gerçekleştirilen bu dekompresyon işlemi, mikrocerrahi tekniklerini gerektirmez ve bu nedenle kolayca uygulanabilir. Uygulamadan iki ila üç hafta sonra, dalak kanama veya iltihap belirtileri olmadan kapsüllenmiş olacaktır. Bu modelin bir dezavantajı,

yeterli portosistemik kollaterallerin oluşması için 3 hafta gibi uzun bir süre gerektirmesidir. Bu süre, portosistemik kollaterallerin portal kan akımını tamamen devralması için yetersizdir. Aynı zamanda, karaciğer kan akımındaki değişikliklerin kollateraller üzerindeki etkileri belirsizdir [6].

2.1.4.1.3. Kısmi Karaciğer İskemisi

Bu teknikte, iskemi sol ve median karaciğer loblarının hepatik arteri, portal veni ve safra kanalının tıkanmasıyla oluşturulur. Kan akımı sağ ve kaudat hepatik loblardan devam ettiği için ekstrakorporeal bir şanta gerek duyulmaz. Bu %70 oranında gerçekleştirilen parsiyel iskemi modeli, karaciğerin iskemi-reperfüzyon deneylerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, karaciğerin sağ lobuna kan akımının hepatik arter ve portal ven seviyesinde geçici olarak kesildiği %30 parsiyel hepatik iskeminin bir modeli de deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır [6].

Karaciğer hasarı, zaman ve iskemi oranı arasında bir ilişkiye sahiptir. Zamanla ilgili olarak, birçok deneysel kemirgen modeli tanımlanmıştır ve en sık kullanılan iskemi süreleri genellikle 30, 45, 60 ve 90 dakikadır. İskemi seviyeleri yüzdelik olarak ifade edilir ve şunlar kullanılabilir: %10 (kaudat lob), %20 (sağ lob), %30 (median lob), %40 (sol lateral lob), %70 (sol lateral ve median lob) ve %100 (Pringle manevrası). Bu yüzdelik iskemi seviyeleri, kemirgen modellerinde farklı morbidite, mortalite ve patoloji bulguları ile kullanılmaktadır [6].

2.1.4.2. Karaciğer Transplantasyon (Soğuk İskemi) Modelleri

Köpekler ve domuzlar gibi büyük laboratuvar hayvanlarında LT teknik olarak basit olsa da, çeşitli nedenlerden dolayı ratlar en temel deney hayvanı haline gelmiştir. Kamada ve Calne tarafından 1979 yılında sunulan manşet yöntemi, ratlarda hepatik arter rekonstrüksiyonu olmadan gerçekleştirilen karaciğer naklinin dünya genelinde kabul görmesini sağlamıştır. Donör karaciğerin alınması ve hazırlanması da dahil olmak üzere donör operasyonu, genellikle Kamada ve Calne tarafından belirtilen prosedüre uygun olarak gerçekleştirilir [6].

2.2. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus; protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının bozulduğu ve ölüm nedenleri arasında ilk beşte yer alan kronik bir metabolik hastalıktır. Diyabetin gelişiminde birkaç patojenik süreç rol oynamaktadır. Bunlar, pankreasın β -hücrelerinin otoimmün tahribatından kaynaklanan insülin eksikliğinden insülin etkisine direnç oluşturan anormalliklere kadar çeşitlilik gösterir. Diyabetin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerinin temeli, insülinin hedef dokularda yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin etkisi, hormon etkileşiminin karmaşık yollarındaki bir veya daha fazla noktada yetersiz insülin salgısı ve/veya azalmış doku cevabı sonucu ortaya çıkar. İnsülin salgısının bozulması ve insülin etkisindeki bozukluklar sıkça aynı hastada bir arada bulunur ve eğer varsa hangi anormalliğin tek başına hipergliseminin asıl nedeni olduğu sıklıkla belirsizdir [28].

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Otoimmün ilişkili diyabet tipidir. Önceden insüline bağımlı diyabet veya genç başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmaktaydı. Tip 1 diyabetin nedeni, insülin salgısının mutlak bir eksikliğidir. Bu tip diyabet geliştirme riski artmış olan bireyler genellikle pankreatik adacıklarda otoimmün patolojik bir sürecin varlığına dair serolojik kanıtlar ve genetik işaretleyiciler ile belirlenebilir. Diyabetli bireylerin sadece %5 - 10'unu oluşturur. Pankreasın β -hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün tahribinden kaynaklanır [28].

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetli bireylerin yaklaşık %90 - 95'ini oluşturur ve önceden insüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Bu bireylerde insülin direnci vardır ve genellikle göreceli insülin eksikliği bulunur. En azından başlangıçta ve genellikle yaşamları boyunca bu bireylerin hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyacı yoktur [28].

2.2.3. Gestasyonel Diyabet

Uzun yıllar boyunca, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında başlangıcı veya ilk tanınmasıyla birlikte herhangi bir glukoz intoleransının herhangi bir derecesi olarak tanımlanmıştır [28].

2.2.4. İlaç veya Kimyasal Kaynaklı Diyabet

Birçok ilaç insülin salgısını etkileyebilir. Bu ilaçlar tek başlarına diyabete neden olmayabilir, ancak insülin direnci olan bireylerde diyabetin tetikleyicisi olabilirler. Bu durumlarda, β -hücre işlev bozukluğu ve insülin direncinin sırası veya göreceli önemi bilinmediği için sınıflandırma belirsizdir. Vacor (fare zehiri) gibi bazı toksinler ve intravenöz (IV) pentamidin gibi maddeler pankreatik β -hücreleri kalıcı olarak tahrip edebilir [28].

2.2.4.1. Streptozotosin kaynaklı diyabet

Streptozotosin (STZ) başlangıçta 1960 yılında Streptomyces Achromogenes'den izole edilmiş olup, diyabetojenik özellikleri 1963 yılında tanımlanmıştır [29]. Diyabetojenik etkileri pankreatik adacık β -hücrelerinin seçici tahrip edilmesine bağlıdır. Bu etki sonucunda hayvanlar insülin eksikliği, hiperkalsemi, polidipsi ve poliüri deneyimler, tümü insan tip 1 diyabet mellitusunun karakteristik özellikleridir. Fare, rat ve maymun gibi birkaç hayvan türü STZ'nin pankreatik β -hücre sitotoksik etkilerine duyarlıdır, tavşan ise daha az duyarlıdır. Günümüzde STZ en sık olarak rat ve farelerde diyabet oluşturmak için kullanılmaktadır [30].

2.3. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, voltaj kapılı sodyum kanallarının inhibisyonu aracılığıyla sinir hücrelerindeki aksiyon potansiyellerinin engellenmesiyle nosisepsiyonu tamamen engelleyebilen ilaçlardır [31]. Kimyasal olarak 7,5 ila 8,5

pKa (dissosiasyon sabiti) değerine sahip zayıf bazlardır ve yapılarına bağlı olarak aminoamidler veya aminoesterler olmak üzere iki kategoriye ayrılırlar. Tüm ajanların genel yapısı, bir aromatik grubun bir amid bağlantısı (aminoamid) veya ester bağlantısı (aminoester) aracılığıyla üçüncül bir amine bağlı olduğu şeklindedir. Lokal anestetik ajanların etkinliğini belirleyen dört fizikokimyasal özellik bulunmaktadır: moleküler ağırlık, pKa, lipit çözünürlüğü ve protein bağlanma derecesi [31].

2.3.1. Lidokain

Lokal anestetiklerin amid grubundan ve orta etki süresine sahip lidokain en fazla kullanım alanı olan ajandır. Lidokain, aynı zamanda lignokain olarak da bilinen, 1948'den bu yana piyasada olan bir sınıf Ib antiaritmik ve yerel aminoamid bazlı bir lokal anestetiktir [32]. Diğer lokal anestetik ajanlara kıyasla daha üstün güvenlik profili nedeniyle hızla benimsenmiştir. Ayrıca, adjuvan analjezik olarak akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir [33]. Lidokain, temel olarak voltaj-kapılı açık ve inaktive sodyum kanallarını bloke ederek etki eder [34]. Lidokainin terapötik indeksi oldukça yüksektir ve plazma konsantrasyonları genellikle kardiyotoksik ve nörotoksik eşik seviyelerinin altında kalır. Bu durum, klinisyenlerin intravenöz lidokainin (IVL) diğer analjezik stratejilere kıyasla fayda-risk profili hakkında sonuç çıkarmak için kullanabilecekleri bir kavramdır [35]. Lidokainin enjeksiyon, inhalasyon veya topikal ajan olarak farklı şekillerde kullanılabilmesi nedeniyle aynı hastalara

anestezi sağlamak için verilen toplam dozun kayıt altına alınması, sistemik toksisiteyi önlemek için önemlidir [36].

Lidokain, uygulamadan sonra 1-3 dakika içinde etkinliğini gösteren ve 1-3 saat süren bir lokal anestezik etkiye sahiptir. Klinik uygulamada, aritmi tedavisinde kullanılır ve ventriküler taşikardi ve tremorlu hastalar için ilk tercih edilen tedavi yöntemidir [37]. Lidokainin IV uygulamasından sonra plazma konsantrasyonları biyoeksponansiyel olarak azalır, bu da lidokainin farklı organlara yerleşimine çok kompartmanlı bir modelin işaretini verir. Dağılım yarılanma ömrü ($t_{1/2\alpha}$) 5 - 8 dakika arasında olup, dağılım, ilk olarak yüksek perfüzyonlu organlardan (kalp, akciğer, karaciğer, dalak) daha az perfüze organlara (kaslar ve yağ dokusu) geçerek periferik dokulara doğru başlar [35]. Otopsi sonrası yapılan çalışmalar, intravenöz enjeksiyondan birkaç dakika sonra beyinde ve kalpte lidokainin diğer organlara göre üç kat daha yüksek bir kan konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir [38]. Ratlarda işaretli lidokain ile oto-radyografi çalışmaları, enjeksiyondan 15 dakika sonra lidokainin yaklaşık olarak üçte birinin karaciğerde biriktiğini göstermektedir [39]. Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$), sağlıklı yetişkinlerde 80 ila 110 dakika arasındadır ve çoğunlukla hepatik yol ile gerçekleşir. Memelilerde intravenöz enjeksiyon sonrası lidokain, pankreatik adacıklar, hipofiz bezi, tiroid ve adrenal medulla gibi endokrin hücrelerde birikir [40].

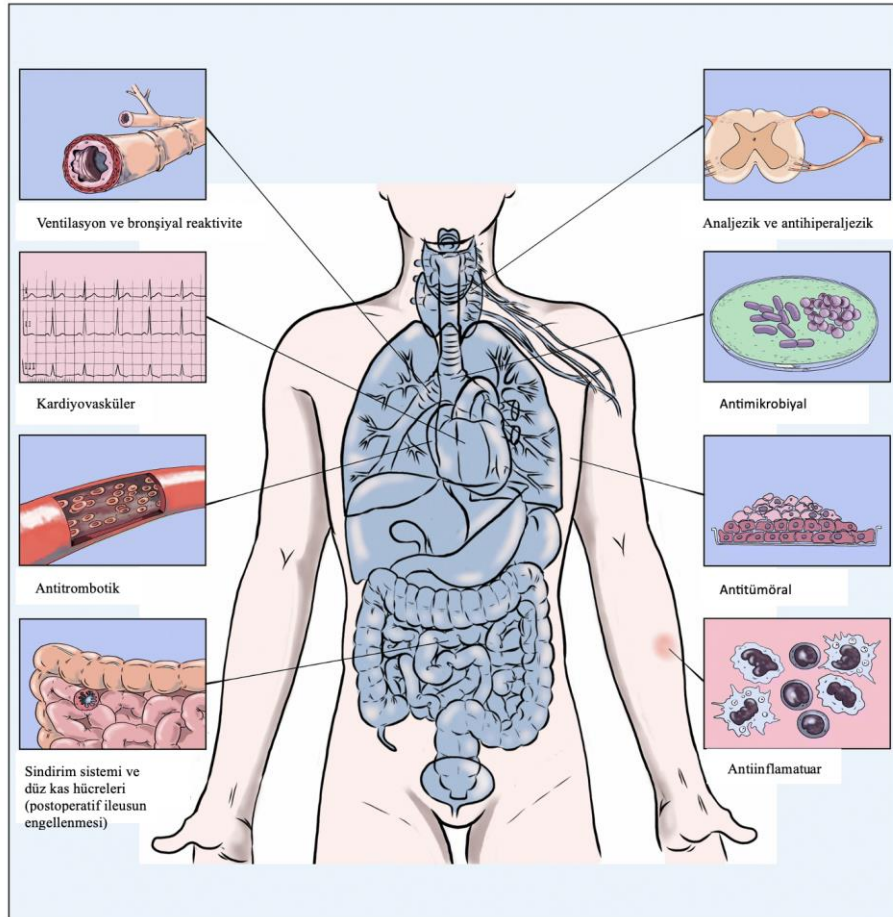
İnfüzyon süresi, enzimatik doygunluk ve lidokainin diğer aktif metabolitleriyle kompetitif bağlanma nedeniyle lidokainin klirens oranını azaltabilir, bu da zamanla daha yavaş bir lidokain klirens oranına yol açar [35].

Klirens oranının, sürekli infüzyonun 24 saat sonrasında en çok etkilendiği görülmektedir ve bu fenomen klinik çalışmalarla doğrulanmıştır [41]. Bu nedenle, lidokain infüzyonları toplam vücut ağırlığına göre dozlanmalı ve 24 saat sonra azaltılmalıdır, böylece aşırı dozaj ve toksisite önlenir [35].

Orta düzeyde karaciğer sirozu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur; ancak, ciddi sirozlu hastalarda (Child skoru C) dozun yarıya indirilmesi önerilir, bu da genellikle azalmış karaciğer kan akımına bağlıdır [42]. Lidokain klirensi böbrek fonksiyon bozukluğuyla lineer olarak değişir [43]. Ciddi böbrek yetmezliğinde lidokain klirensinde azalma gözlenir ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında eliminasyon yarılanma ömrü iki katına çıkar [35].

Perioperatif dönemde sürekli infüzyonla kullanılan sistemik lidokain, analjezik ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde opioid ve inhalasyon anesteziklerinin kullanımını azaltabilir, erken bağırsak fonksiyonunun iyileşmesini sağlayabilir ve hastanede kalış süresini kısaltabilir [44]. Günümüzde cerrahi kavramının yaygınlaşması ve Cerrahi Sonrası Hızlı İyileşme Programları'ndan (ERAS) yüksek beklentilerin oluşmasıyla birlikte, IVL önemli bir rol oynayabilir [45]. Örneğin, orta kalitede kanıtlara sahip çalışmalar, abdomen ameliyatı geçiren ve IVL infüzyonu alan hastaların daha düşük ağrı skorlarına, daha az postoperatif analjezik gereksinimine, daha düşük bulantı insidansına ve daha hızlı bağırsak fonksiyonunun iyileşmesine sahip olabileceğini göstermektedir [46]. Aynı zamanda analjezik özellikleri nedeniyle, IVL'nin, cerrahi sonrası iyileşme sürecini engelleyebilecek opioidle ilişkili yan etkilerin azalmasına neden olması beklenir [47]. Lidokain infüzyonu, 'opioidsiz anestezi'

konseptinin daha ileri geliştirilmesine yardımcı olabilecek bir tekniktir, ancak göreceli katkısı henüz araştırılması gereken bir konudur [48].



Şekil 3. Lidokainin Farmokolojik Özellikleri [35]

2.2.1. Analjezik ve Anti-İnflamatuar Etkileri

Analjezik etki, sistemik lidokainin hem periferik hem de merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olmasıyla gözlenir [35].

Lidokain, diğer amid yapılı lokal anesteziklerle birlikte, hem in vitro hem de in vivo modellerde lökosit aktivasyonunu ve yaralanma bölgesine adezyonunu

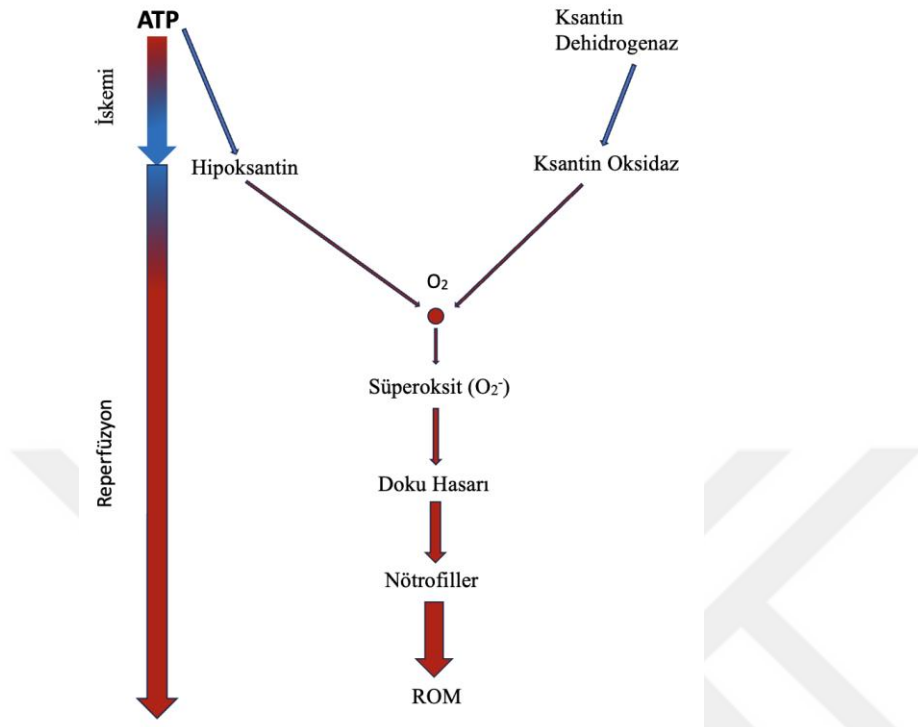
engeller. Lidokain, nötrofillerin aktivasyonunu engelleyerek ve böylece süperoksit anyonlarının ve interlökin-1B'nin salınımını inhibe ederek hücreleri inflamasyondan korur [35]. Lidokainin, TNF α sinyal yolunu inhibe ederek Src kaskad fosforilasyonunu (anjiojenik faktörleri ve vasküler geçirgenliği düzenleyen bir non-reseptör tirozin kinaz proteinini) azaltması nedeniyle nötrofil adezyonu ve endotelial hiperpermeabilite de azalmıştır [49]. Lidokainin adezyon üzerindeki etkisinin yanı sıra, lidokain aktive lökosit migrasyonunu da azaltır [50].

Lidokain, nötrofiller ve makrofajlar gibi lökositler aracılığıyla da dahil olmak üzere birçok anti-inflamatuar mekanizmada rol oynar [35]. Nötrofiller ve makrofajlarda voltaj-kapılı sodyum kanallarının bulunmaması, IVL'nin bu hücreler üzerinde sodyum kanallarından farklı bir mekanizma aracılığıyla etki ettiğini düşündürmektedir. Şu ana kadar, aktive olmuş nötrofiller tarafından süperoksit anyon üretimi mekanizması olarak G-protein-q-bağlı bir sinyal yolunun önerildiği bilinmektedir [51].

Kritik iskemi süresi, organa bağlı olarak değişir ve karaciğer ve böbrekte 15-20 dakika, iskelet kasında ise 2.5 saat olarak bilinmektedir [55].

İskemi sırasında, hücrel hipoksi, oldukça karmaşık bir IRH kaskadının başlangıcına yol açar. Buradaki temel yapılar, iç mitokondriyal membranda solunum zinciri ve tri karboksilik asit (TCA) döngüsüdür. Başlangıçtaki hipoksi, molekül parçalanmasına ve hücrenin tümünde metabolit birikimine yol açarken, en önemli yollar mitokondride gerçekleşir. İkinci bir adımda, reperfüzyon sırasında oksijen yeniden uygulandığında IRH düzeyi görünür hale gelir. Önemli bir nokta olarak, bu inflamatuvar yanıt düzeyi, donörün metabolik durumuna ve sonraki karaciğer kalitesine ve oksijen yeniden uygulama sırasındaki sıcaklığa sıkı sıkıya bağlıdır. Normotermik sıcaklıklarda, tam proinflamatuvar IRH kaskadı meydana gelirken, hipotermik koşullarda reoksijenasyon önemli ölçüde daha az IRH özelliklerine yol açar [56].

İskeminin başlangıç aşamasında, etkin bir soğutma ile Arrhenius noktasının altındaki 15°C sıcaklığa kadar bir dizi ATP tüketen metabolik süreç devam etmektedir. ATP'nin hızlı bir şekilde tükenmesine ve anaerobik metabolizmaya dayanarak, glikoliz aktive olur ve ATP seviyelerini korumak için glikojen depoları oksidize nikotin adenin dinükleotidi (NADH) ve pirüvatı laktata indirgeyerek kullanılır. Bu nedenle her türlü iskemi, laktat birikimine ve buna bağlı olarak pH değerinin azalmasına ve geri besleme mekanizmalarına yol açar, bu da glikolizi inhibe eder [56].



Şekil 5. İskemi Reperfüzyon Hasarı Mekanizması (ROM: Reaktif Oksijen Metabolitleri) [57]

İskemi reperfüzyon hasarı sırasında en çok etkilenen karaciğer hücre tiplerinden ikisi hepatositler ve sinüzoidal endotel hücreleridir. Bununla birlikte, farklı iskemi tiplerine karşı farklı hassasiyet gösterirler: Hepatositler sıcak iskemiye daha duyarlıdır, ve sinüzoidal endotel hücreleri soğuk iskemiye daha duyarlıdır [58]. İskeminin süresine ve şiddetine bağlı olarak iki türlü hücresel zedelenme ortaya çıkar [53]:

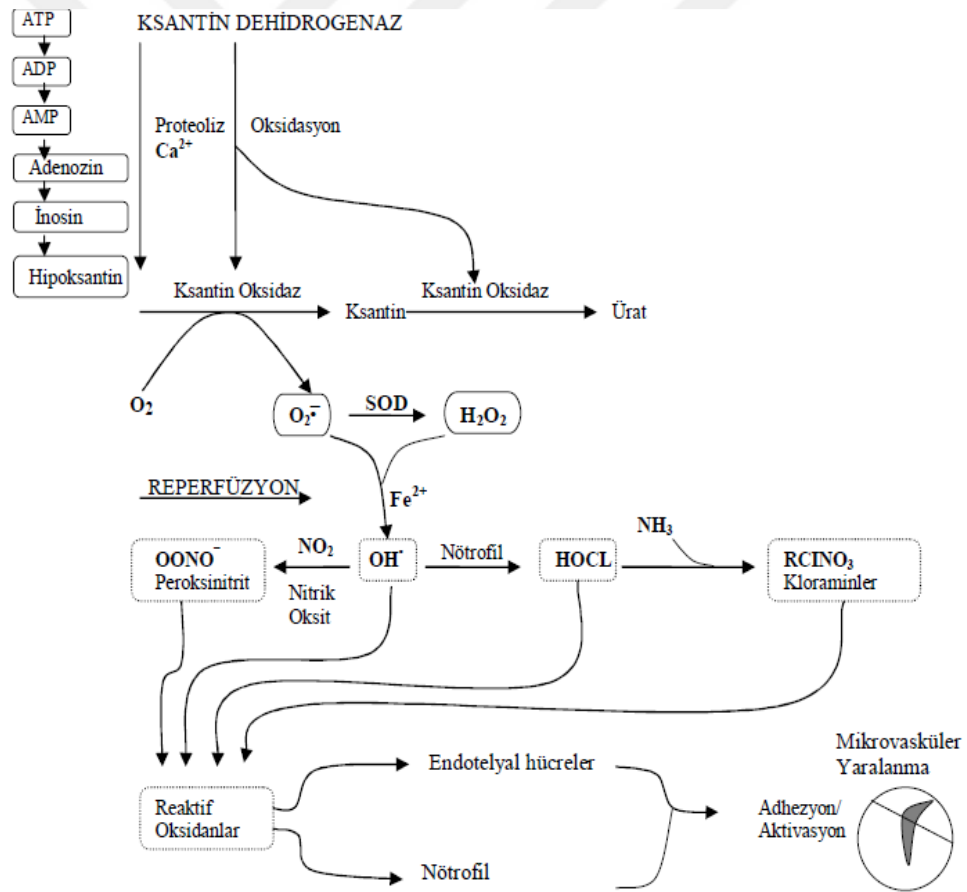
- a) Geri dönüşlü zedelenme
- b) Geri dönüşsüz zedelenme

2.4.1.1.1. Geri DönüŖlü Zedelenme

Normal Ŗartlarda, 3-4 dakikalık iskemi, yüksek enerjili moleküller olan fosfokreatinin ve ATP'nin depolarının tüklenmesine, enerji gerektiren hücresel iyon taşıma sistemlerinin normal işleyişini engellemesine yol açar. Bu durum özellikle, hücre içindeki potasyum (K^+) iyonlarının dışarıya doğru difüzyonunu artırarak ve sodyumun (Na^+) hücre içinde birikmesine neden olan Na^+/K^+ pompasının etkisiz hale gelmesine yol açan, ouabain ile duyarlı bir ATPaz enziminin azalmasına neden olur. Bu iyon dengesizliğiyle birlikte, izo-osmotik su birikimi de meydana gelir ve hücre aniden şişer. Bu şişme, inorganik fosfatlar, laktik asit ve pürin nükleozitleri gibi diğer metabolitlerin hücre içinde birikmesiyle daha da kötüleşir.

Hücre ATP seviyelerinin düşmesi, adenosin monofosfat (AMP) seviyelerinin yükselmesine yol açar. Bu durum, fosfofruktokinaz enzimini uyarır, bu da glikojen depolarındaki glikojeni anaerobik glikoliz yoluyla ATP'ye dönüştürerek hücreye enerji sağlar [59]. Sonuç olarak, doku glikojen rezervleri hızla tüklenir. İskemi devam ettiğinde, hücre içinde hipoksantin ve anaerobik glikolizin yan ürünleri (laktik asit, hidrojen iyonları, inorganik fosfatlar) birikir, asidoz artar ve bu da enzimler ile proteinlerde zarara neden olur. İskemi sırasında, ATP seviyeleri düşerken adenosin difosfat (ADP) seviyeleri artar. Artan ADP seviyeleri önce AMP'ye, ardından adenosine, inozine ve nihayetinde hipoksantine dönüşür. Bu durum, reaktif oksijen türlerinin (ROS) öncüsü olan hipoksantin miktarının hücre içinde artmasına yol açar. Normal koşullarda, hipoksantin ksantin dehidrogenaz enzimi aracılığıyla ksantine dönüştürülür. Ancak iskemi

sırasında, ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Ksantin dehidrogenaz nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) kullanırken, ksantin oksidaz oksijen kullanır. Bu nedenle, hipoksantinin ksantine dönüşümü gerçekleşmez ve dokuda hipoksantin seviyeleri aşırı yükselir. Reperfüzyonla (oksijenin yeniden dokuya verilmesi) birlikte, fazla miktardaki hipoksantin ksantin oksidaz ile reaksiyona girer ve toksik reaktif oksijen türleri oluşur [60].



Şekil 6. Ksantin-Hipoksantin Metabolizması [61]

2.4.1.1.2. Geri Dönüşsüz Zedelenme

Morfolojik açıdan, mitokondrilerin ciddi şekilde vakuolizasyonu, plazma zarlarının aşırı parçalanması ve lizozomların genişlemesi gözlenir. Mitokondri matriksinde düzensiz yoğunlaşmalar oluşur. İskemiden sonraki erken dönemde, bu geri dönüşü olmayan hasarın belirtileri mitokondride 30-40 dakika içinde görülebilir [59].

Kritik iskemi süresi, dokunun canlılığını sürdürülebildiği maksimum iskemi süresi olarak ifade edilir. Ortalama kritik iskemi süresi, %50 dokusal kayba yol açan iskemi süresini ifade eder. Hücresel metabolik aktivite ve adaptasyon mekanizmalarına bağlı olarak, kritik iskemi süresi değişebilir; ancak uzun süreli iskemi durumunda geri dönüşü olmayan hasar ve nekroz kaçınılmaz hale gelir [62].

Geri dönüşsüz hücresel zedelenme neyin sebep olduğundan bağımsız olarak, sonuç itibarıyla hücre içine aşırı miktarda kalsiyum (Ca^{+2}) girişidir. Zar yapısının bozulması, Ca^{+2} 'nin yüksek konsantrasyonda olduğu hücre dışından içeri sızmasına yol açar. Mitokondriler, Ca^{+2} 'yi emer; bu durum hücresel enzimleri inhibe eder, proteinleri denatüre eder ve koagülasyon nekrozuyla ilişkili belirgin değişikliklere sebep olur. Ca^{+2} iyonları, hücrenin ölümüne götüren biyokimyasal dengesizliklerde önemli bir iletişim aracı olarak görev yapar. Zar bütünlüğünün bozulması aynı zamanda hücresel süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin kaybını hızlandırır. Bu koşul altındaki hücre, reperfüzyon sürecinde artan oksijen radikallerinin etkilerine

daha duyarlı hale gelir. Bu nedenle, iskemi süresi ne kadar uzarsa, ortaya çıkan reperfüzyon hasarı da o kadar ciddi olur [59].

2.4.1.2. Reperfüzyon

Reperfüzyon, iskemi sırasında yetersiz kalan kan dolaşımının ve buna bağlı olarak oksijenin yeniden sağlanmasıdır; yani dolaşımın yeniden düzenlenmesidir.

Reperfüzyon hasarı, oksijenin iskemik dokulara yeniden uygulanmasıyla oluşan toksik reaktif oksijen türlerinden (ROS) kaynaklanır. Reaktif oksijen türleri, hem hücresel hem de hücre dışı kaynaklardan üretilirken, mitokondri karaciğer hücrelerindeki başlıca kaynaklarıdır [63].

Reperfüzyon, dokuyu iskeminin neden olduğu metabolitlerden arındırmanın yanı sıra aynı zamanda enerji sağlaması yönüyle iskemik hasarı düzeltmek için zaruridir. Reperfüzyonla birlikte uzun süre iskemi altında kalan hücrelerin kurtarılması mümkün olmayabilir, ancak kısa süreli iskemilerde reperfüzyon hasarı hafiftir. Böylece hafif iskemilerde reperfüzyonla birlikte enerji depolanır ve hücresel homeostaz yeniden sağlanır. Buna rağmen reperfüzyon sonucunda meydana gelen hasar iskemiye bağlı gelişen hasardan fazla olabilir. Çeşitli hipotezler ile bu fenomen açıklanmaya çalışılmıştır. Bazı hücrelerde iskemi süresince oluşan hasar ile duyarlılık artışı olacağı ve reperfüzyon döneminde oluşan zararlı faktörler nedeniyle bu hücrelerin hasara uğrayabilecekleri anlaşıldı. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR), hassas hale gelmiş bu hücreleri yok edebilecek en muhtemel faktörlerdir. Endotel ve parankimal

hücreler ve inflamasyon nedeniyle dokuya giren nötrofiller bunlara neden olabilir. Serbest oksijen radikalleri membran hasarını lipidlerin peroksidasyonu yoluyla gerçekleştirirken deoksiribonükleik asit (DNA), protein ve mitokondride de hasar oluşturabilir. Ayrıca, Ca^{+2} hücre içi birikiminin yoğunlaştığı ve özellikle mitokondrial Ca^{+2} alımının reperfüzyon hasarının temelini oluşturduğu gösterilmiştir. İskemi döneminde dolaşıma katılamayan dokuda birikmiş metabolitler reperfüzyon periyodunda oksidasyona uğrayarak dolaşıma karışır ve tüm vücuda yayılırlar. Böylece uzak organ hasarına neden olurlar [64].

2.4.1.3. İskemi Reperfüzyon Hasarı Mekanizmaları

İskemik dokunun enfarktüstten kurtulabilmesi için reperfüzyon gereklidir. Bununla birlikte, reperfüzyon, dokudaki iskemi kaynaklı zararı artırarak enfarkt alanının genişlemesine yol açar. Tüm bu süreçlere "reperfüzyon hasarı" denir. Herhangi bir dokunun iskekiye maruz kalması durumunda, reperfüzyonun etkisiyle hasar meydana gelir [64]. Reperfüzyon hasarı, iskemik doku veya organlardaki inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşur. Lökositler, reperfüzyonla gelen oksijene kanla dokuda birikerek inflamatuvar mediatörler aracılığı ile serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Kan akımının normale dönmesi ile DNA, plazma membranı ve hücre proteinleri zarar görür. Hücre membranı zarar gördüğünde daha fazla serbest radikal salınır [64].

2.4.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen eşlenmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir [65].

Düşük-orta düzeydeki miktarlarda ROS, homeostazın korunmasıyla ilgili süreçleri düzenlemek ve çeşitli hücresel işlevleri sağlamak açısından faydalıdır [66].

Aşırı ROS üretimi, hücresel proteinlerin yapısal değişikliklerine ve işlevlerinin bozulmasına neden olarak hücresel işlev bozukluğuna ve önemli hücresel süreçlerin bozulmasına yol açar [66]. Yüksek ROS seviyeleri, lipid, protein ve DNA hasarına neden olur. Özellikle, ROS, lipid membranını bozabilir, membran akışkanlığını ve geçirgenliğini artırabilir. Protein hasarı, bölgesel aminoasit değişikliklerini, peptit zinciri parçalanmasını, çapraz bağlı reaksiyon ürünlerinin birikimini, elektrik yükü değişikliğini, enzimatik inaktivasyonu ve proteoliz duyarlılığını içerir. Son olarak, ROS, deoksiribozu okside ederek DNA'ya zarar verebilir, DNA ipliğini kırabilir, nükleotitleri çıkarabilir, bazıları değiştirebilir ve DNA-protein çapraz bağlarını oluşturabilir [67].

2.4.2.1. Süperoksit radikali

Reaktif oksijen türlerinden biri olan süperoksit anyonu (O_2^-), oksijenin tek elektron indirgenmesiyle elde edilen ve hücre içinde geçici olarak kalabilen ve hücreyle yayılan bir üründür. Süperoksit anyonları hücre içindeki indirgeyici maddeler veya biyolojik makromoleküllerle reaksiyona girebilir, böylece ilgili redoks reaksiyonunu düzenleyebilir ve hücredeki ilgili maddelerin düzenlenmesini kontrol edebilir. Örneğin, süperoksit anyonu SOD ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit (H_2O_2) üretebilir, hücre apoptozunu veya hücre proliferasyonunu düzenleyebilir. Ayrıca, lipid peroksidasyonu veya protein

apoptozuna neden olabilir ve sonunda hücre apoptozuna veya hücre nekrozuna yol açabilir ve hidroksil ($\text{OH}^\cdot$) ile reaksiyona girerek hücre DNA'sını hasarlayabilir, böylece vücut fonksiyonlarını bozabilir. Aşırı süperoksit anyonu anormal hücre apoptozuna ve hatta bir dizi hastalığa yol açabilir [68].

2.4.2.1. Hidrojen Peroksit

Mitokondriyal matrikste, manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), O_2^- 'yi hızla H_2O_2 'e dönüştürür. Ayrıca, diğer daha az bilinen bölgelerin de H_2O_2 üretiminde rol oynayabileceği ve mitokondriyal ROS oluşumuna katkının okside olan substratlara bağlı olarak önemli ölçüde değişebileceği belirtilmektedir [69].

Hidrojen peroksit, reaktif olmayan grubu temsil eder. Hidrojen peroksit kimyasal olarak zayıf reaktiftir; ancak, mitokondri içindeki H_2O_2 konsantrasyonu, belirli antioksidan enzimler tarafından tam olarak elimine edilmediği için potansiyel olarak oldukça yüksek olabilir [70]. Ayrıca, süperoksit anyonuna kıyasla H_2O_2 , zar geçirgendir, ancak mitokondriyal zarlar boyunca H_2O_2 difüzyonunun sınırlı olduğunu gösteren deneyler de bulunmaktadır [71].

2.4.2.1.1. Hidroksil radikali

Tüm ROS'lar arasında, hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) en reaktif oksijen radikalidir ve canlı sistemlerde Fenton reaksiyonu ile oluşur. Hidroksil radikallerinin hücrelerdeki yarı ömrü, geleneksel analitik tekniklerle doğrudan ölçümü zor olsa da, tahmini olarak yaklaşık 10^{-9} sn civarındadır. Bu radikaller, serebral iskemi, Parkinson hastalığı, romatoid artrit, respiratuar distress sendromu,

kardiyovasküler hastalık ve kanser oluşumu gibi çeşitli patolojik durumlarda doğrudan veya dolaylı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Genel olarak, $\text{OH}^\cdot$ radikali, canlı sistemlerde moleküler hasara neden olarak oksidatif metabolizmanın zararlı bir yan ürünü olarak kabul edilir. Ayrıca, mutajenez, yaşlanma ve bir dizi patolojik olay gibi çeşitli süreçlerde de rol oynadığı düşünülmektedir [72].

2.4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türleri homeostazı çeşitli antioksidan sistemler tarafından sağlanır [67]. Hücrel antioksidan savunma sistemi, hücrelerdeki mevcut doğal denge olan "redoks homeostazı"nı korumak için RT miktarını sıkı bir şekilde kontrol eder. Hücrel antioksidan sistemi, başlıca SOD, CAT, GPx gibi enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşur ve glutatyon gibi enzimatik olmayan bir antioksidan içerir. SOD'un işlevi, O_2 'nin dismutasyon reaksiyonunu katalizlemek ve O_2 ve H_2O_2 olmak üzere son ürünleri üretmektir. CAT ve GPx ise H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye parçalarlar. Öte yandan, RT'nin aşırı üretimi antioksidanlar tarafından dengelenemez ve oksidanlara ve oksidatif stres lehine dengenin bozulmasına yol açar. Yüksek düzeyde oksidatif stres, hücrel makromoleküllere zarar verebilir ve hücre ölümünü artırabilir [73].

Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz, katalaz, GSH-Px, glutatyon S transferaz (GST), glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır [74].

2.4.3.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutazlar, oksijenin varlığında yaşayan organizmaların evrensel enzimleridir. Süperoksidi oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüştürmek için kataliz yaparlar. Süperoksit anyonları, özelleşmiş sinyal enzimlerinin amaçlanan ürünü olmasının yanı sıra mitokondriyal solunum da dahil birkaç metabolik sürecin yan ürünüdür. Süperoksit dismutaz enzimlerinin faaliyetleri aracılığıyla, çeşitli reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türlerinin seviyelerini kontrol ederler, böylece bu moleküllerin potansiyel toksisitesini sınırlarlar ve sinyal fonksiyonları tarafından düzenlenen hücresel yaşamın geniş yönlerini kontrol ederler.

2.4.3.2. Katalaz

Katalaz, H_2O_2 ve reaktif azot türlerinin metabolizmasında önemli bir enzimdir. Hemoprotein yapıdadır ve peroksizomlarda lokalizedir. Katalaz, yüksek verimlilikle hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak ($2H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$) hücre oksidatif hasarını önleyen yaygın olarak bulunan enzimlerdir. Katalazlar, iltihaplanmada, mutajenezde, apoptozisin önlenmesinde ve geniş bir tümör spektrumunun uyarılmasında önemli bir faktör olarak gösterilmiştir [75]. Diyabetlilerde serum CAT aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır[76].

2.4.3.3. Glutatyon Peroksidaz

Yapısında selenosistein içeren glutatyon peroksidaz, memeli hücrelerin sitoplazma ve mitokondrisinde bulunan önemli bir hücresel antioksidan enzimdir. Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerin indirgenmesini

sağlayan bir selenoenzimdir. Selenyumun mevcudiyeti ve translasyonel mekanizmalar, GSH-Px'in ekspresyonunu düzenler. Glutasyon, GSH-Px'in fonksiyonu için indirgeyici eşdeğerlerin kaynağını sağlar. Bir antioksidan enzim olarak, GSH-Px, gerekli ve zararlı H_2O_2 seviyeleri arasındaki dengeyi düzenler. Glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalma, H_2O_2 ' in artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur [77]. Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 ' yi suya indirger ve bu reaksiyonda redükte glutasyon yükseltgenir [78].

2.4.3.4. Glutasyon S Transferaz

Vücuda giren yabancı maddelerin dönüşümünde rol oynamaktadırlar. Özellikle araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri gibi lipid hidroperoksitlere karşı GST'ler, selenyum ile bağımsız bir şekilde etkileşimde bulunurlar [79].

2.4.3.5. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz, hücrelerin çoğunda en bol miktarda bulunan indirgeyici tiyollerden biri olan redüklenmiş glutasyonun arzını korumaktan sorumludur. Redüklenmiş formunda, glutasyon, hücrel reaktif oksijen türlerinin kontrolünde önemli roller oynar. Glutasyonu redoks homeostazı için kullanan organizmalar, redüklenmiş glutasyonu sentezleyebilirler, ancak aynı zamanda glutasyonu geri dönüştürme yeteneğiyle de karakterizedirler. Glutasyon redüktaz, oksitlenmiş glutasyonu tekrar redüklenmiş forma dönüştüren önemli bir enzimdir. Bu enzim doğada oldukça korunmuş olup, *E. coli*, *S. cerevisiae* ve *Homo sapiens*'deki üç boyutlu yapıları arasında yüksek bir benzerlik göstermiştir [80].

2.4.3.6. Malondialdehit

Malondialdehit (MDA), poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS) olarak ölçülmektedir. TBARS, lipid peroksidasyonunun son ürünleridir ve inflamatuvar yanıtı yansıtan ve toksik oksijen metabolitlerinin üretimini yansıtan maddelerdir [81]. Malondialdehit, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan stabil bir üründür. Hücre duvarının peroksidasyonunu gösterir. Dokular ve plazma MDA seviyeleri, IRH'den sonra sistemik yanıtın ve oksidatif stresin iyi bilinen göstergeleridir [82]. Malondialdehit seviyesinin ölçülmesiyle membran hasarının derecesi hakkında bir fikir elde edilebilir [83].

2.4.4. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Diyabetes Mellitus hastalığında artmış serbest radikaller, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek hücrel membran bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerde yapısal veya işlevsel değişikliklere ve genetik mutasyonlara neden olmaktadır [84]. Diyabetin metabolik zorluklarının yanı sıra, bu bireylerin uzun süreli yüksek glukoz seviyelerine maruz kalmaları oksidatif stresi artırarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların, yani nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi sorunların gelişmesine yol açmaktadır [85].

Diyabet kendisi aterojenik sonuçlara sahip oksidatif stres oluşturan bir durumdur. Hiperkalemi, mitokondri seviyesinde endotel hücrelerinde süperoksit iyonlarının oluşumunu tetikler. Diyabet durumunda elektron transferi ve oksidatif fosforilasyon ayrışır, bu da süperoksit anyonlarının üretilmesine ve etkisiz ATP

sentezine neden olur. Bu nedenle, oksidasyonun neden olduğu hasarı önlemek diyabet için bir tedavi stratejisidir. İnsülin direncinin ve β -pankreatik hücre ölümünün nedeni olarak, artmış serbest yağ asidi seviyeleriyle birlikte intramiyoselüler lipid birikiminin ardışık birikimi düşünülmüştür [67].

Normal şartlarda glukoz metabolizmasında etkisiz olan poliol yolu, yüksek glukoz konsantrasyonu sonucunda aktif hale gelir. Aldoz redüktaz enzimi, artmış glukozu sorbitole dönüştürmek için hücresel NADPH'ları kofaktör olarak kullanır. Hücresel NADPH seviyelerinin düşmesi, okside glutatyonun redükte formuna dönüşmesini ve NO sentezini azaltır. Aynı zamanda, sorbitol vasküler dokularda, nöron hücrelerinde ve diğer dokularda birikerek kolayca hasara neden olabilir [86, 87].

2.4.4.1. Histopatolojik Markerlar

Diyabetik karaciğer hasarı ve iskemi reperfüzyona bağı karaciğer hasarını histopatolojik değerlendirebilmek için doku düzeyinde oluşan hidropik dejenerasyon, sinüzoidal genişleme, piknotik nüklei, nekroz, parankimal mononükleer hücre infiltrasyonu parametreleri kalitatif ve semikantitatif olarak değerlendirilen parametrelerdir.

3. AMAÇ

Karaciğer IRH, karaciğer cerrahisi ve transplantasyonu yapılan hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Hepatik iskemide, kanlanma ve oksijenin kesilmesi karaciğerde ciddi hasara neden olur. Paradoksal olarak, reperfüzyon sırasında daha zararlı ROS ve inflamatuvar ajanlar üretilir ve diyabetik koşullarda bu hasar genişler. İskemi ve reperfüzyon hasarı, Kupffer hücrelerini ROS, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretmek için aktive eder, bu sayede nötrofillerin aktivasyonu ile karakterize edilen bir inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarır ve lökosit infiltrasyonu, oksidatif stres, inflamasyon, trombosit aktivasyonu, NO salınımı ve apoptozis gibi çeşitli patolojik durumları teşvik eder.

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun en son tahminlerine göre, dünya genelinde diyabet hastası olan insan sayısı 463 milyon olup, bu sayının 2045 yılına kadar neredeyse 700 milyona yükselmesi öngörülmektedir. Diyabet ve hiperglisemiye sahip hastalar, cerrahi popülasyonda yüksek oranda temsil edilmektedir. Perioperatif olarak, non-kardiak hastaların %20 - 40'ında, vasküler hastaların %35'inde ve kalp cerrahisi hastalarının %80'inde hiperglisemi bulunmaktadır [88]. Cerrahi geçiren diyabet hastalarının, diyabeti olmayanlara göre hastanede %45 daha uzun süre kalma ve iki kat daha yüksek ölüm riski olduğu bilinmektedir [89]. Birçok çalışma, kötü perioperatif glukoz kontrolünün olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [90].

Çeşitli çalışmalarda lidokainin nötrofil aktivitelerini inhibe ederek karaciğerdeki sıcak IRH'ı azaltabildiğini göstermektedir. Ayrıca lidokainin

antiinflamatuvar özelliği yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir. Lidokainin, inflamatuvar aracı maddelerin salınımını engelleyerek ve makrofajlar, natural killer (NK) hücreleri ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu düşürerek inflamatuvar yanıtı baskılama yeteneklerini birçok araştırma göstermiştir [52].

Çalışmamızda streptozosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda lidokainin hepatik iskemi reperfüzyon hasarına ve cerrahi işlem sürecinde kan şekeri regülasyonuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. MATERİYAL ve METOT

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 06.04.2023 tarih ve G.Ü.ET-23.034 numaralı etik kurul onayı alınarak Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı (EK-1).

Çalışmada, ağırlıkları 175-250 g aralığında bulunan 38 adet 4 aylık dişi Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Ratların bakımı 20-21 °C sıcaklıkta, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanarak yapıldı. Anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar beslenmelerine izin verildi.

4.1. Gruplar ve Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi ratlar her grupta 6-8 tane olmak üzere rastgele 5 gruba ayrıldı (Tablo 3). Diyabet sürecinde toplam 4 tane rat ex oldu gruplar 6 olarak eşitlendi.

Tablo 1. Grupların Dağılımı

Grup 1	Kontrol	n=6
Grup 2	DM - Kontrol	n=6
Grup 3	DM - I/R	n=6
Grup 4	DM - Lidokain	n=6
Grup 5	DM - I/R - Lidokain	n=6

Kontrol Grubu (K = Grup 1): Bu gruptaki ratlar belirlendikten sonra 35 günün sonunda intramuskuler (IM) enjeksiyonla, 50 mg/kg dozda ketamine hydrochloride (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 5 mg/kg'dan xylazine hydrochloride (Alfazyne, %2, Ege Vet) verilerek anestezi uygulanmasının ardından intrakardiyak alınan kan ile kan glukoz düzeyi bakıldı ve ötenazileri gerçekleştirildi. Ötenazi sonrasında karaciğer dokusu bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Karaciğer dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu. Biyokimyasal değerlendirme yapmak için ise dokular sıvı azot ile dondurulduktan sonra -70 derecede saklandı.

DM - Kontrol Grubu (DK = Grup 2): Diyabet oluşturmak için bu gruptaki ratlara tek seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg streptozosin enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı. Kan şekerleri 250 mg/dL ve üzerinde saptanan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. İlk ölçümden 1 hafta sonra kan şekerleri yeniden ölçülerek diyabetik tablo doğrulandı. Streptozosin enjeksiyonundan sonra, 35 günün sonunda IM uygulanan ketamin ve xylazine anestezisi altında intrakardiyak alınan kan ile sakrifiye edilerek karaciğer doku örnekleri alındı, kan glukoz düzeyi bakıldı, immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı. Doku örnekleri; immünohistokimyasal değerlendirme yapılınca kadar %10'luk formaldehid solüsyonu içinde saklandı. Biyokimyasal değerlendirme yapmak için ise dokular sıvı azot ile dondurulduktan sonra -70 derecede saklandı.

DM - Lidokain Grubu (DL = Grup 3): DM oluşturmak için bu gruptaki ratlara tek seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg streptozosin enjekte edildi.

Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde saptanan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. İlk ölçümden 1 hafta sonra kan şekerleri yeniden ölçülerek diyabetik tablo doğrulandı. Streptozosin enjeksiyonundan sonra, 35 günün sonunda IM uygulanan ketamin ve xylazine anestezisi altında ratlara 1 mg/kg IV lidokain bolus ardından 1 mg/kg/saat lidokain infüzyonu verildi. IR grubunun süresi ile eşit süre geçtikten sonra ratlar intrakardiyak alınan kan ile sakrifiye edilerek karaciğer dokusu alındı, kan glukoz düzeyi bakıldı, immünohistokimyasal biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı. Doku örnekleri; immünohistokimyasal değerlendirme yapıncaya kadar %10'luk formaldehid solüsyonu içinde saklandı. Biyokimyasal değerlendirme yapmak için ise dokular sıvı azot ile dondurulduktan sonra -70 derecede saklandı.

DM - İskemi Reperfüzyon Grubu (DIR = Grup 4): DM oluşturmak için bu gruptaki ratlara tek seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg streptozosin enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde saptanırsa ratlar diyabetik olarak kabul edildi. İlk ölçümden 1 hafta sonra kan şekerleri yeniden ölçülerek diyabetik tablo doğrulandı. Streptozosin enjeksiyonundan sonra, 35 günün sonunda IM uygulanan ketamin ve xylazine anestezisi altında orta hat abdominal laparotomi yapıp porta hepatis mikrovasküler klemple konuldu, kan şekeri bakıldı, 15 dakika iskemi ve 30 dakika reperfüzyon sonrası anestezi altında intrakardiyak alınan kan ile sakrifiye edilerek karaciğer doku örnekleri alındı,

Doku örnekleri; immunohistokimyasal değerlendirme yapılncaya kadar %10'luk formaldehid solüsyonu içinde saklandı. Biyokimyasal değerlendirme yapmak için ise dokular sıvı azot ile dondurulduktan sonra -70 derecede saklandı.

DM - İskemi/Reperfüzyon - Lidokain Grubu (DIR-L = Grup 5): DM oluşturmak için bu gruptaki ratlara tek seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg streptozosin enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde saptanırsa ratlar diyabetik olarak kabul edildi. İlk ölçümden 1 hafta sonra kan şekerleri yeniden ölçülerek diyabetik tablo doğrulandı. Streptozosin enjeksiyonundan sonra, 35 günün sonunda IM uygulanan ketamin ve xylazine anestezisi altında ratlara önce 1 mg/kg IV lidokain bolus ardından 5 dk sonra IR başlatıldı. IR süresince 1 mg/kg/saat lidokain infüzyonu verildi. Ratlarda orta hat abdominal laparotomi yapıp porta hepatis mikrovasküler klemp konuldu, 15 dakika iskemi ve 30 dakika reperfüzyon sonrası anestezisi altında intrakardiyak alınan kan ile sakrifiye edilerek karaciğer doku örnekleri alındı, kan glukoz düzeyi bakıldı, Doku örnekleri; immunohistokimyasal değerlendirme yapılncaya kadar %10'luk formaldehid solüsyonu içinde saklandı. Biyokimyasal değerlendirme yapmak için ise dokular sıvı azot ile dondurulduktan sonra -70 derecede saklandı.

Anestezi: 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 5 mg/kg'dan xylazine hydrochloride (Alfazyne, %2, Ege Vet) intramüsküler (IM) uygulama yoluyla anestezisi sağlandı.

Cerrahi: Kontrol grubu dışında, anestezi uygulandıktan sonra, ratların ciltleri aseptik olarak temizlendi. Bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda orta hat abdominal laparotomi yapıldı. Porta hepatis'e mikrovasküler klemp konularak Pringle manevrası ile karaciğer iskemisi sağlandı.

Ötenazi ve Doku Çıkartılması: Ratlara anestezi verildikten sonra intrakardiyak kan alınarak ötenazileri gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası karaciğer dokuları bütünlüğü bozulmadan ve sarsılmadan çıkartıldı. İki adet bölünmüş karaciğer dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu. Tüm gruplardan antioksidan ve oksidan durumları belirlenmek amacıyla malondialdehit, katalaz, glutatyon-S transferaz düzeyleri ölçüldü ve karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Gama Glutamil Transferaz (GGT) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ölçüldü.



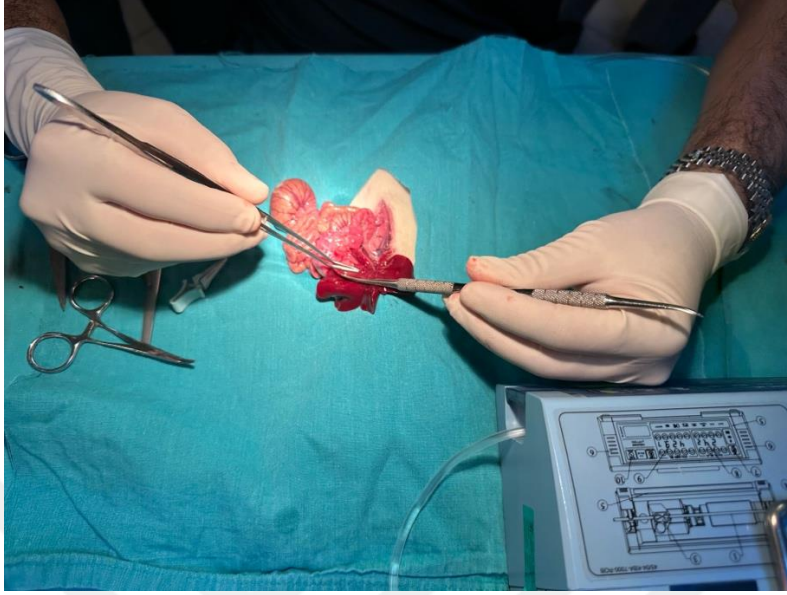
Resim 1. Cerrahi İşlemden Önce



Resim 2. Kuyruk Kanından Kan Şekeri Bakılırken



Resim 3. Cerrahi Düzenek



Resim 4. Pringle Manevrasıyla Klemp Konulurken

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Sakrifikasyonun ardından çıkarılan karaciğer dokuları %10'luk nötral formalin içerisinde alınarak 72 saat süreyle tespit edildi. Fiksasyonun ardından artan derecelerde alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilen dokular, ksilen ile şeffaflandırıldı. Sıvı parafinde infiltrasyonu takiben doku örnekleri parafine gömüldü. Parafin doku bloklarından 5 µm kalınlığında kesitler alındı (Leica RM2245, Germany). Karaciğer doku örnekleri H&E, Masson'un trikrom boyası ve PAS boyası ile boyandı. Histopatolojik değerlendirme için hazırlanan doku örnekleri Leica DM 4000B (Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskopunda görüntülenerek Leica LAS V4.9 programında değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırıldı. Işık mikroskopik gözlem sırasında ve ayrıca elde edilen görüntülerde diyabetik karaciğer hasarı ve

iskemi reperfüzyona bağı karaciğer hasarı kalitatif ve semikantitatif olarak değerlendirildi. **Hidropik dejenerasyon, sinüzoidal genişleme, piknotik nüklei, nekroz, parankimal mononükleer hücre infiltrasyonu** parametreleri değerlendirildi.

H&E boyalı karaciğer doku örnekleri 20× ve 40× objektif altında incelenerek karaciğer hasarı semi-kantitatif olarak belirlendi. Her bir karaciğer dokusu için ortama bir hasar skoru hesaplandı. **Hidropik dejenerasyon, sinüzoidal genişleme, piknotik nüklei, nekroz, parankimal mononükleer hücre infiltrasyonu 0 ile 3 arasında skorlandı (0, yok; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli) ve gruplar arasında karşılaştırıldı.**

Masson trikrom boyalı karaciğer kesitleri kullanıldı. Bu örneklerde çakışma göstermeyen rastgele 10 alan, 20× objektif altında görüntülendi. Elde edilen görüntülerde, trikrom ile mavi boyalı alanlar halinde ortaya çıkarılan kollajen birikim alanları, ImageJ (ImageJ 1.51n, National Institutes of Health, USA) programı kullanılarak hesaplandı (% alan). Her bir karaciğer örneği için hesaplanan bu değer gruplar arasında karşılaştırıldı.

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

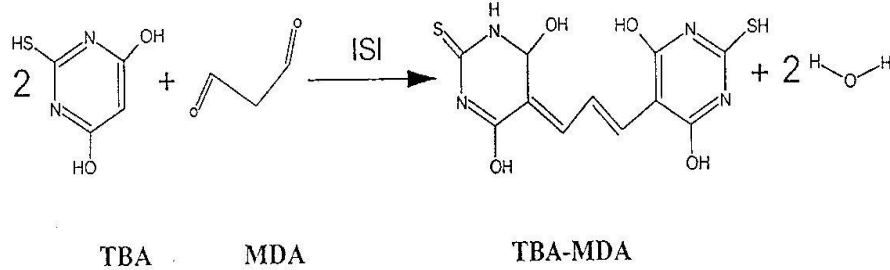
Biyokimyasal inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Karaciğer dokularındaki oksidatif stresi değerlendirmek için **MDA** ve serbest radikal metabolizmasında etkin olan enzimlerden **CAT ve GST** aktiviteleri değerlendirildi.

Deneyde kullanılacak karaciğer dokuları 1/7 oranında serum fizyolojik içerisinde 1-2 dakika süresince 4000 devirde Heidolph DIA900 marka homojenizatör ile homojenize edildi. Ham homojenat 5000xg de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar alındı. Süpernatantlar enzim analizleri ve diğer analizler için ayrı ayrı eppendorf tüplerine konularak derin dondurucuda -70 °C’ de analiz gününe dek saklandı. Tüm analizler iki hafta içerisinde yapıldı.

Ratlardan kan numuneleri alındı. Bu numuneler aynı gün hepatik fonksiyonu belirlemek için serum AST, ALT, GGT, LDH düzeylerini ölçmede kullanıldı. Bu ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı’nda yapıldı.

4.3.1. TBARS Ölçümü

Van ye ve meslektaşlarının tarif ettiği metoda göre TBARS analizleri çalışıldı [91]. Metodun prensibinde asidik ortamda ve 85-100 °C sıcaklıkta iki mol tiyobarbitürik asit (TBA) bir mol MDA ile birleşerek mor renkli TBA-MDA kompleksini oluşturur ve bu kompleksin verdiği absorbands spektrofotometrik olarak 532 nm’de ölçülür.



Şekil 7. TBA-MDA Kompleksi Oluşumu

Reaktifler:

1. Fosfat Tamponu: 100 mM, pH: 6 izotonik Na₂HPO₄/KH₂PO₄

2. % 20' lik TCA çözeltisi

3. % 1' lik TBA çözeltisi

4. MDA standardı: 1,1,3,3-Tetraetoksi propan standart çözelti olarak kullanıldı. 1,1,3,3 Tetraetoksi propandan önce 10 mM'lık stok çözelti hazırlandı, stok çözeltiden uygun seyreltmelerle 10, 25, 50, 75 ve 100 µM' lik standart çözeltiler hazırlanarak standart grafik çizildi. Absorbans = f (Konsantrasyon) grafiğinin eğiminden de numunelerdeki MDA miktarları hesaplandı.

Deneyin Yapılışı:

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

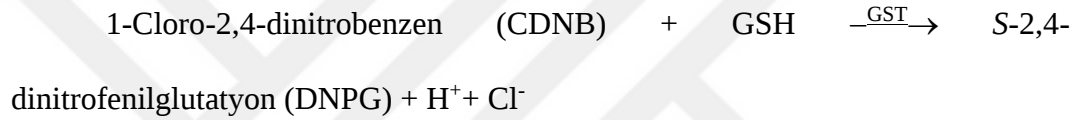
4.3.2. Katalaz Ölçümü

Numunelerdeki CAT aktivitesi analizi Aebi metoduna göre yapıldı [92]. Metodun prensibi; CAT enziminin katalizlediği $H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$ reaksiyonu gereği parçalanmış H_2O_2 ' nin 240 nm'deki absorbans azalması spektrofotometrik

olarak 1-5 dakika boyunca takip edilir. H_2O_2 'nin ϵ değerinden (ϵ : 0.04098 litre/mmol.cm) CAT aktivitesi hesaplandı. Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg.protein olarak verildi.

4.3.3. Glutasyon S Transferaz Ölçümü

Habig ve meslektaşlarının tarif ettiği metoda göre GST aktivitesi tayini çalışıldı [93].



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

Reaktifler:

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

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

GST aktivitesi DNPG' un ϵ katsayısından yararlanılarak hesaplandı.

(ϵ : 10 Mm⁻¹.cm⁻¹)

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

4.4. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, histogram ve olasılık grafikleri gibi görsel yöntemler ile Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri gibi analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Bulgular, ortalama $\pm$ standart hata (SH) şeklinde sunuldu. Veriler, Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık gösteren değişkenler ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Withney U testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip I hata düzeyi %5 olarak belirlendi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Histopatolojik Bulgular

Işık mikroskopisinde; hidropik dejenerasyon gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.003$). DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre hidropik dejenerasyon daha fazla görüldü ($p<0.0001$, $p=0.013$, $p=0.013$, sırasıyla). Ayrıca DIR-L grubunda da K grubuna göre hidropik dejenerasyon daha fazla görüldü ($p=0.028$). Hidropik dejenerasyon DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.035$), (Tablo-2, Resim 5-14).

Sinüzoidal dilatasyon gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.0001$). DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre sinüzoidal dilatasyon daha fazla görüldü ($p<0.0001$, $p=0.001$, $p=0.005$, sırasıyla). Ayrıca DK ve DIR-L gruplarında da K grubuna göre sinüzoidal dilatasyon daha fazla görüldü ($p=0.022$, $p=0.006$, sırasıyla). Sinüzoidal dilatasyon DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.022$), (Tablo-2, Resim 5-14).

Piknotik çekirdek gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.021$). DIR grubunda; K, D ve DL gruplarına göre piknotik çekirdek daha fazla görüldü ($p=0.002$, $p=0.017$, $p=0.017$, sırasıyla), (Tablo-2, Resim 5-14).

Nekroza giden hücre gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.001$). DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre nekroza giden hücre daha fazla görüldü ($p<0.0001$, $p=0.001$, $p=0.005$, sırasıyla). Ayrıca DIR-L grubunda da K grubuna göre nekroza giden hücre daha fazla görüldü ($p=0.036$).

Nekroza giden hücre DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.017$), (Tablo-2, Resim 5-14).

Parankimde mononükleer (MN) hücre infiltrasyonu gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.0001$). DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre parankimde MN hücre infiltrasyonu daha fazla görüldü ($p<0.0001$, $p=0.003$, $p<0.0001$, sırasıyla). Ayrıca DIR-L grubunda da kontrol grubuna göre parankimde MN hücre infiltrasyonu daha fazla görüldü ($p=0.029$). Parankimde MN hücre infiltrasyonu DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.009$), (Tablo-2, Resim 5-14).

Tablo 2. Rat Karaciğer Dokusu Histopatolojik Bulguları [ORT $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup DL (n=6)	Grup DIR (n=6)	Grup DIR-L (n=6)	p**
Hidropik dejenerasyonu	0.17 $\pm$ 0.17	0.75 $\pm$ 0.16	0.75 $\pm$ 0.25	1.50 $\pm$ 0.19*,+,&	0.88 $\pm$ 0.23*,?	0.003
Sinüzoidal dilatasyon	0.33 $\pm$ 0.21	0.88 $\pm$ 0.13*	0.75 $\pm$ 0.16	1.50 $\pm$ 0.19*,+,&	1.00 $\pm$ 0.00*,?	<0.0001
Piknotik çekirdek	0.33 $\pm$ 0.21	0.63 $\pm$ 0.18	0.63 $\pm$ 0.18	1.25 $\pm$ 0.16*,+,&	0.75 $\pm$ 0.16	0.021
Nekroza giden hücre	0.17 $\pm$ 0.17	0.50 $\pm$ 0.18	0.33 $\pm$ 0.18	1.38 $\pm$ 0.18*,+,&	0.75 $\pm$ 0.16*,?	0.001
Parankimde MN hücre infiltrasyonu	0.33 $\pm$ 0.21	0.88 $\pm$ 0.13	0.50 $\pm$ 0.29	1.75 $\pm$ 0.31*,+,&	1.00 $\pm$ 0.00*,?	<0.0001

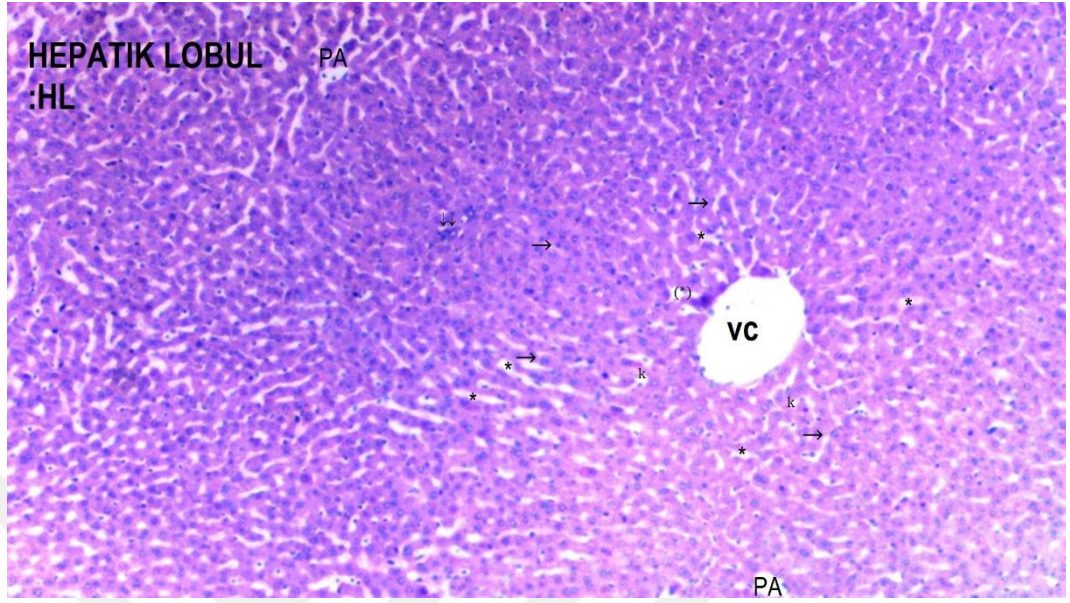
p**: Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında

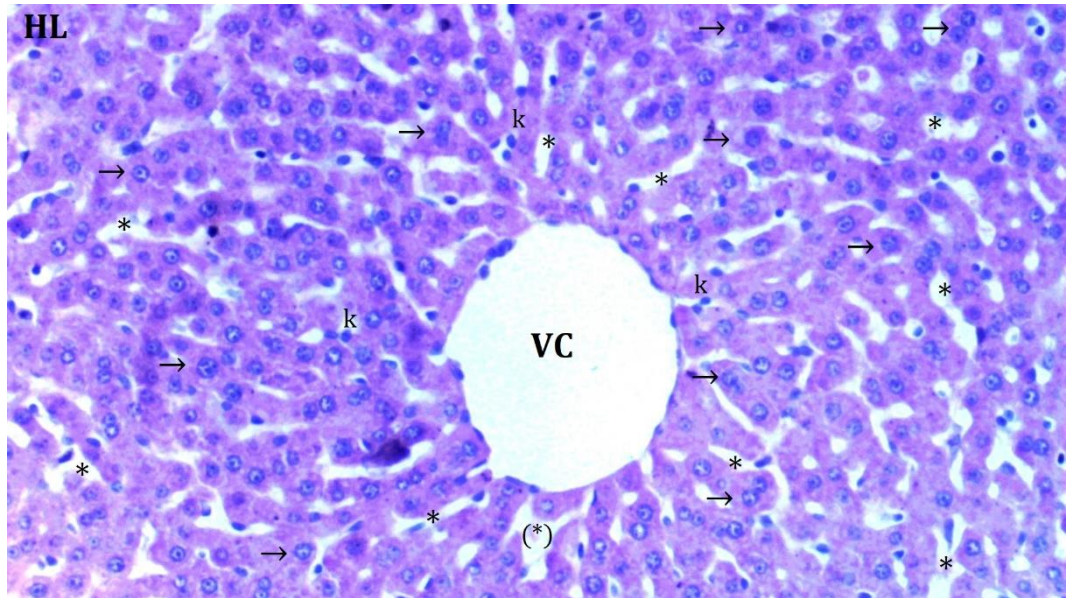
+ $p < 0.05$: Grup DK ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$: Grup DL ile karşılaştırıldığında

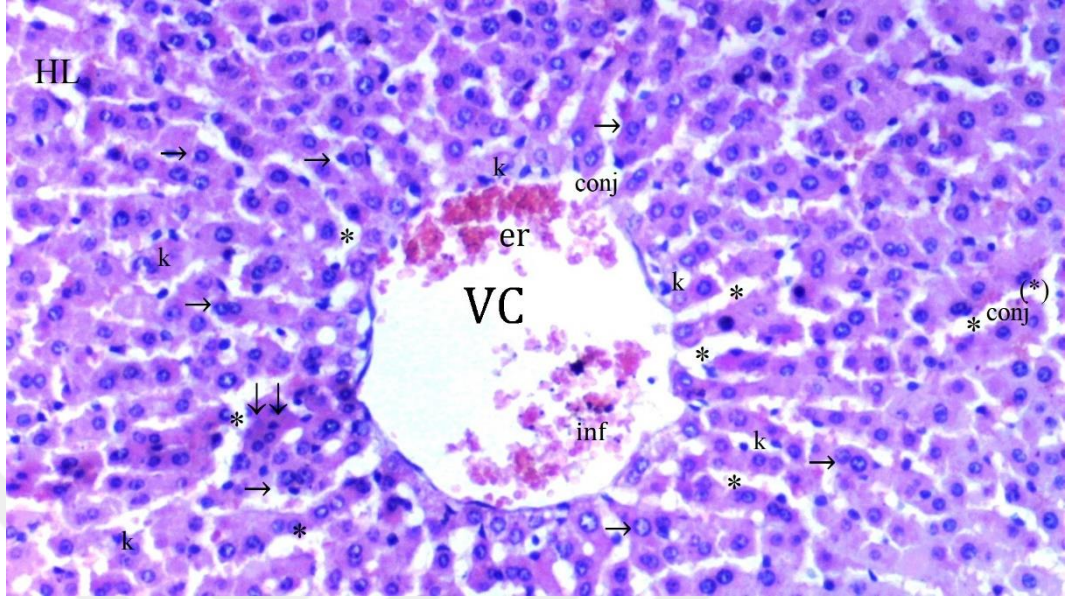
? $p < 0.05$: Grup DIR ile karşılaştırıldığında



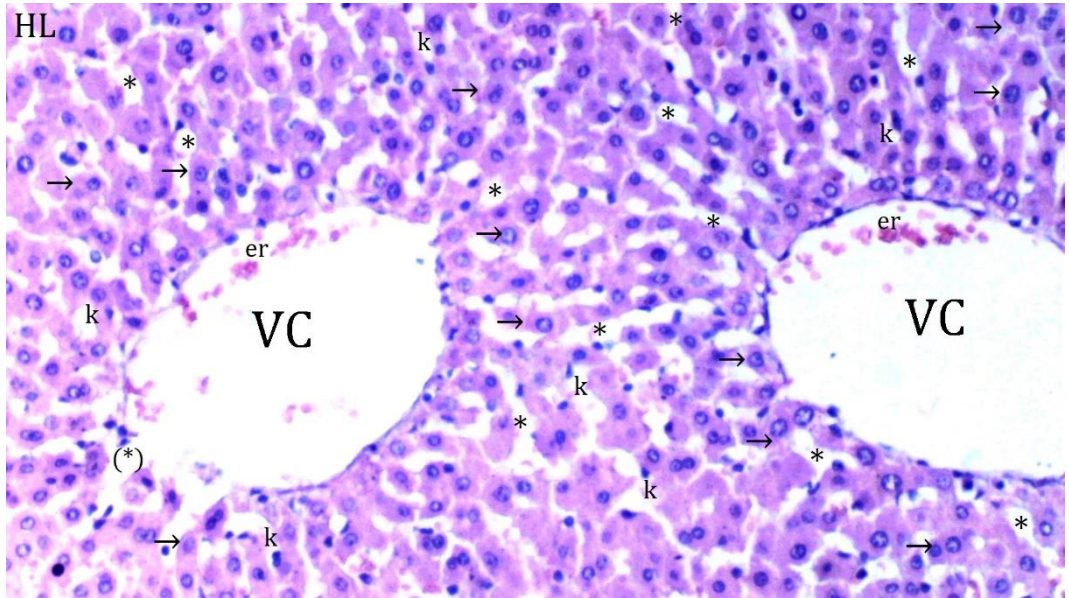
Resim 5. Grup K; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik lobül; *: sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; k: Kupffer Hücresi; PA: Portal Aralık; →: Hepatositler; ↓↓ : Parankimde Mn Hücre İnfiltrasyonu



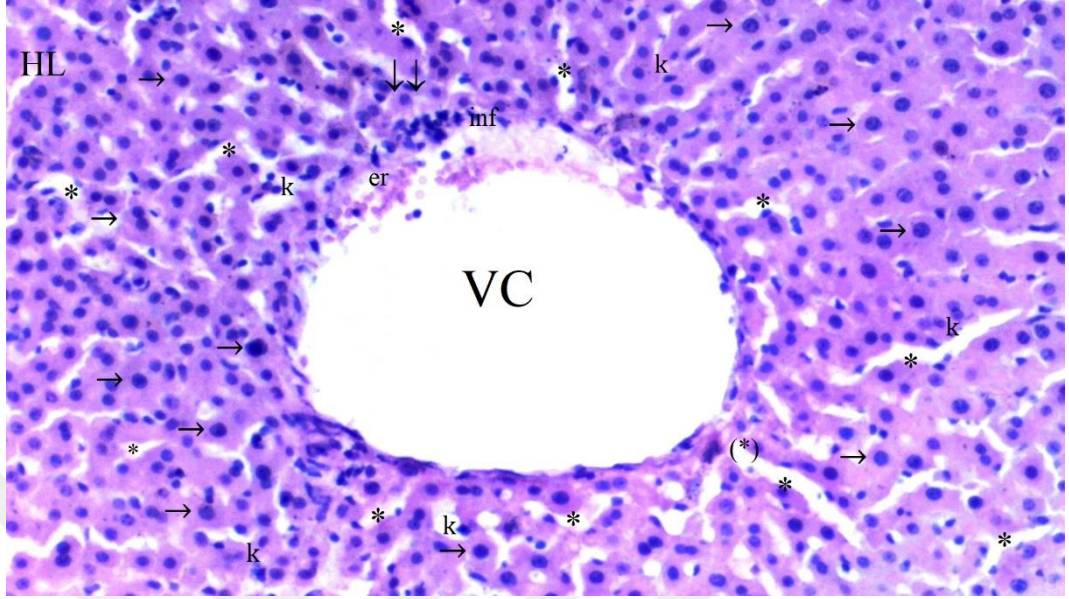
Resim 6. Grup K; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; PA: Portal Aralık; →: Hepatositler



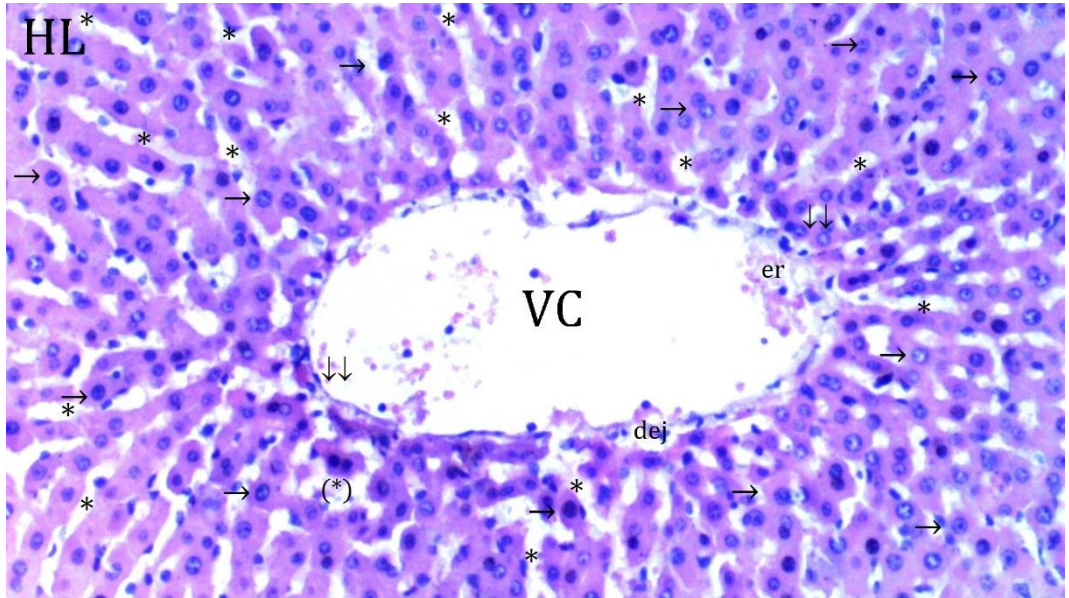
Resim 7. Grup DK; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; İnf: İnflamasyon; CONJ: Kapiller Konjesyon; Er: Eritrosit



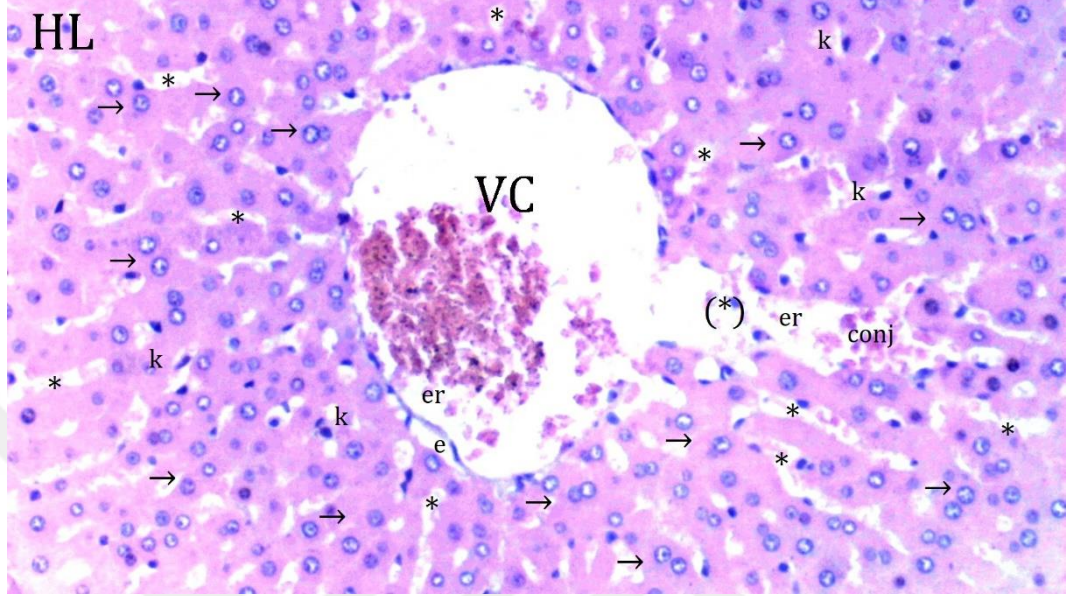
Resim 8. Grup DK; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ER: Eritrosit



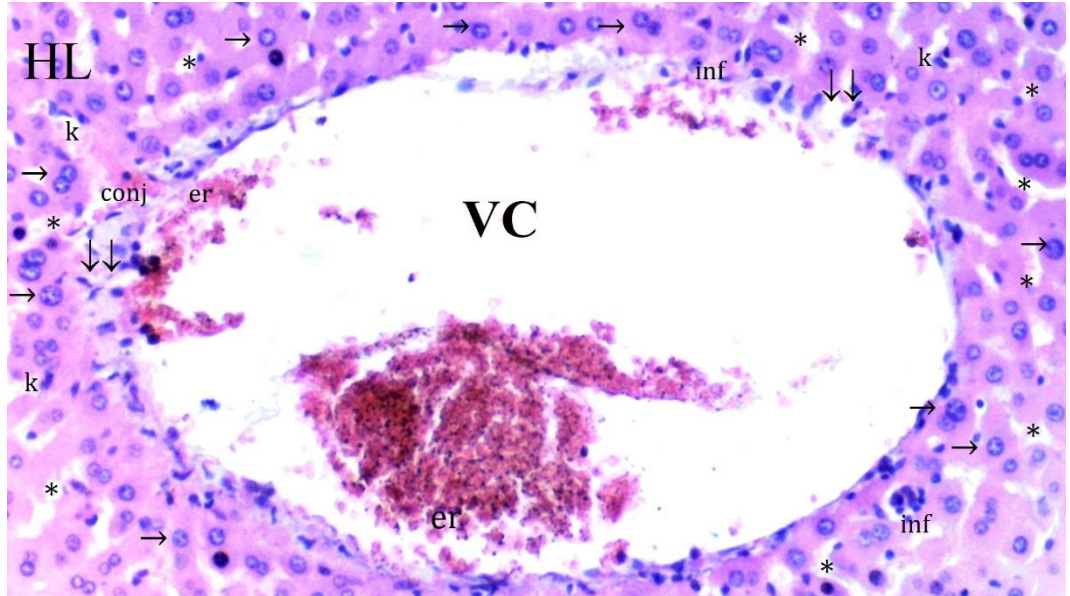
Resim 9. Grup DL; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; İNF: İnflamasyon; ER: Eritrosit



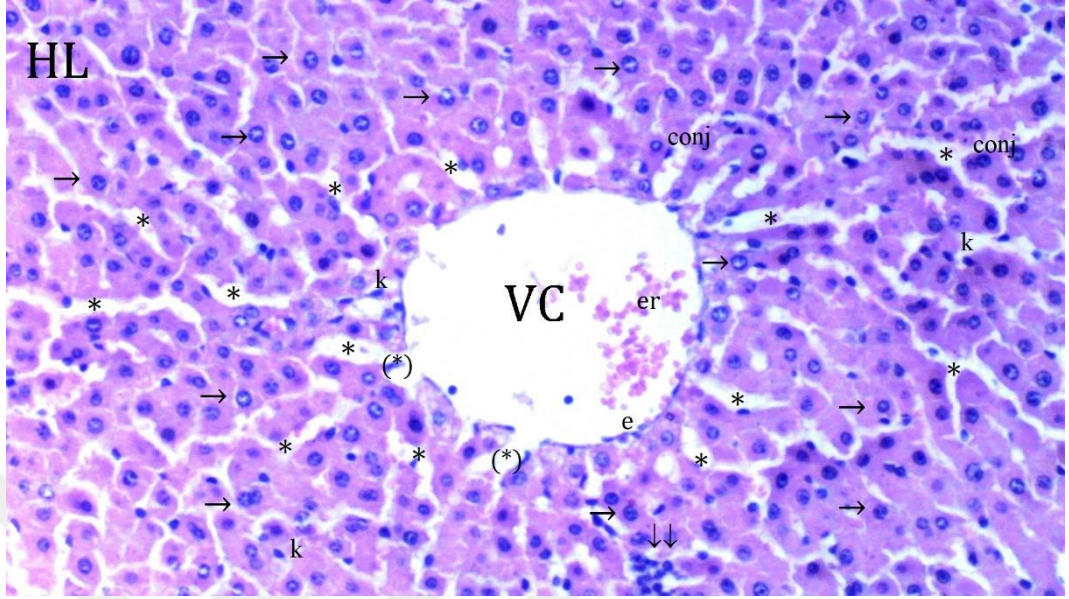
Resim 10. Grup DL; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; dej: Hepatosit ve Vena Centralis Dejenerasyonu; er: Eritrosit



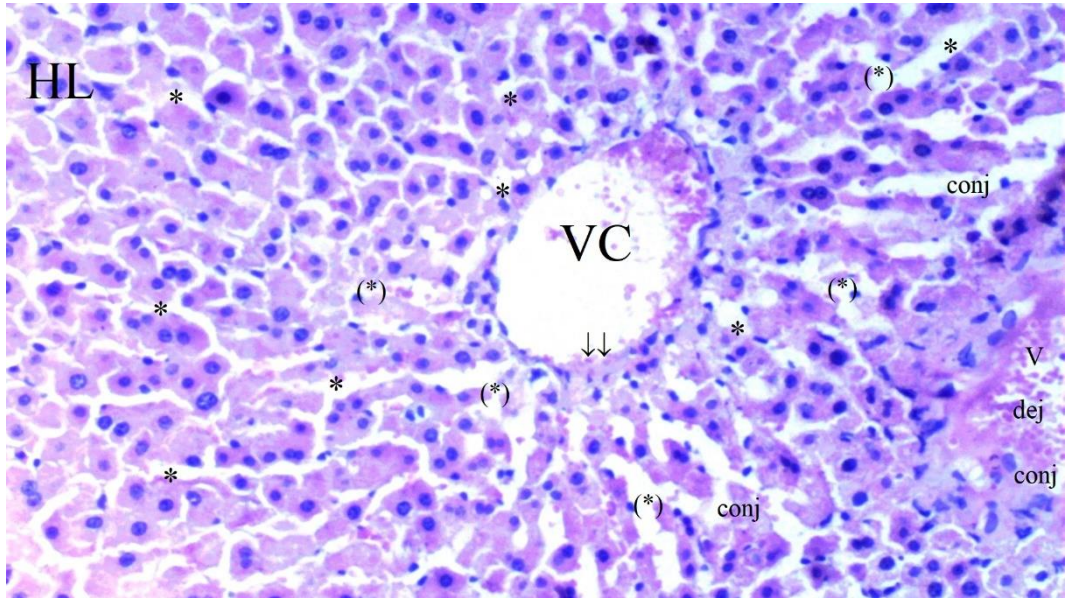
Resim 11. Grup DIR; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; conj: Kapiller Konjesyon; er: Eritrosit



Resim 12. Grup DIR; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; inf: İnflamasyon; conj: Kapiller Konjesyon; er: Eritrosit



Resim 13. Grup DİRL, VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; conj: Kapiller Konjesyon; er: Eritrosit



Resim 14. Grup DİRL; VC: Vena Centralis, HL: Hepatik Lobül; *: Sinüzoid; (*): Sinüzoid Dilatasyonu; K: Kupffer Hücresi; →: Hepatositler; ↓↓: Parankimde MN Hücre İnfiltrasyonu; dej: Hepatosit ve Vena Centralis Dejenerasyonu; conj: Kapiller Konjesyon; er: Eritrosit

Ratlar ağırlık açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.009$). Rat ağırlıkları tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0.001$, $p=0.013$, $p=0.003$, $p=0.004$, sırasıyla). Diyabet oluşturulan gruplarda ise rat ağırlıkları benzer olarak tespit edildi (Tablo 3).

Gruplar ALT düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). ALT düzeyi DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı artmış olarak tespit edildi ($p<0.0001$, tümü). Benzer şekilde ALT düzeyi DIR-L grubunda da K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı artmış olarak tespit edildi ($p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.003$, sırasıyla). ALT düzeyi DIR-L grubunda DIR grubuna göre düşmesine karşın benzer olarak bulundu ($p=0.145$), (Tablo 3).

Gruplar AST düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). AST düzeyi DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı artmış olarak tespit edildi ($p<0.0001$, tümü). Benzer şekilde AST düzeyi DIR-L grubunda da K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı artmış olarak tespit edildi ($p<0.0001$, $p=0.002$, $p=0.001$, sırasıyla). AST düzeyi DIR-L grubunda DIR grubuna göre düşmesine karşın benzer olarak bulundu ($p=0.253$), (Tablo 3).

Gruplar LDH düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). LDH düzeyi DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı artmış olarak tespit edildi ($p<0.0001$, tümü). Benzer şekilde LDH düzeyi DIR-L grubunda da K ve DL gruplarına göre anlamlı artmış

olarak tespit edildi ($p=0.022$, $p=0.024$, sırasıyla). Ayrıca LDH düzeyi DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.004$), (Tablo 3).

GGT düzeyi ise gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.070$), (Tablo 3).

Tablo 3. Rat Ağırlık, AST, ALT, GGT ve LDH Bulguları [Ort $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup DL (n=6)	Grup DIR (n=6)	Grup DIR-L (n=6)	p**
Ağırlık (gr.)	199.17 $\pm$ 3.95	174.00 $\pm$ 3.66*	180.83 $\pm$ 2.83*	177.29 $\pm$ 4.32*	178.00 $\pm$ 6.85*	0.009
ALT (U/L)	55.83 $\pm$ 6.81	118.00 $\pm$ 14.18	199.17 $\pm$ 33.88	1194.00 $\pm$ 351.00*,+,&	863.20 $\pm$ 188.50*,+,&	<0.0001
AST (U/L)	107.50 $\pm$ 5.85	210.00 $\pm$ 24.31	243.66 $\pm$ 29.95	1469.25 $\pm$ 340.78*,+,&	1148.40 $\pm$ 319.68*,+,&	<0.0001
GGT (U/L)	6.00 $\pm$ 0.00	10.60 $\pm$ 2.11	13.66 $\pm$ 2.07	11.00 $\pm$ 2.34	9.20 $\pm$ 1.95	0.070
LDH (U/L)	446.33 $\pm$ 77.19	671.40 $\pm$ 193.12	461.66 $\pm$ 112.96	3030.50 $\pm$ 839.94*,+,&	1508.60 $\pm$ 198.20*,&,&?	<0.0001

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

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$: Grup DK ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$: Grup DL ile karşılaştırıldığında

? $p < 0.05$: Grup DIR ile karşılaştırıldığında

Ratlar glukoz düzeyi açısından değerlendirildiğinde, STZ uygulandıktan sonraki ilk ve ikinci ölçüm zamanlarında diyabet oluşturulan gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.155$, $p=0.469$, sırasıyla), (Tablo 4).

Deney günü IR'den önce ölçülen glukoz düzeyi tüm diyabet gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.023$, $p=0.008$, $p=0.049$, $p=0.044$, sırasıyla).

Deney bitiminde ötenazi yapılmadan önce ölçülen glukoz düzeyi DL ve DIR-L gruplarında DK grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0.049$, $p=0.048$, sırasıyla). Glukoz düzeyi DIR grubunda DL grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Ayrıca DIR-L grubunda DIR grubuna göre glukoz düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.001$), (Tablo 4).

Tablo 4. Rat Glukoz Bulguları [ORT $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup DL (n=6)	Grup DIR (n=6)	Grup DIR-L (n=6)	p**
İlk [^] ölçüm	-	267.00 $\pm$ 53.92	500.50 $\pm$ 149.93	530.86 $\pm$ 72.69	420.66 $\pm$ 118.97	0.155
İkinci ^{^^} ölçüm	-	468.87 $\pm$ 88.48	529.00 $\pm$ 77.92	630.43 $\pm$ 62.64	548.28 $\pm$ 63.35	0.469
IR'den önce	171.83 $\pm$ 10.74	381.50 $\pm$ 86.90*	472.50 $\pm$ 64.18*	363.17 $\pm$ 59.56*	368.67 $\pm$ 45.33*	0.048
Ötenazi öncesi	-	480.67 $\pm$ 31.16	298.67 $\pm$ 70.55+	679.00 $\pm$ 101.55+,&	288.20 $\pm$ 29.4+,&	0.001

[^]: STZ uygulamasından 72 saat sonra

^{^^}: İlk ölçümden bir hafta sonra

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

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$: Grup DK ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$: Grup DL ile karşılaştırıldığında

? $p < 0.05$: Grup DİR ile karşılaştırıldığında

Gruplar (karaciğer dokusu) TBARS düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.0001$). TBARS düzeyi DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p < 0.0001$, tümü). TBARS düzeyi DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.002$), (Tablo 5).

Gruplar (karaciğer dokusu) CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.0001$). CAT

enzim aktivitesi DK, DIR ve DIR-L gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi ($p=0.014$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, sırasıyla). CAT enzim aktivitesi DIR ve DIR-L gruplarında DK grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu ($p<0.0001$, $p<0.00001$, sırasıyla). Benzer şekilde, CAT enzim aktivitesi DIR ve DIR-L gruplarında DL grubuna göre de anlamlı olarak azalmış bulundu ($p<0.0001$, $p<0.00001$, sırasıyla). Ayrıca CAT enzim aktivitesi DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak tespit edildi ($p=0.020$), (Tablo 5).

GST enzim aktivitesi ise gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.184$), (Tablo 5).

Tablo 5. Rat Karaciğer Dokusu Oksidan Durum Parametreleri [ORT $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup DL (n=6)	Grup DIR (n=6)	Grup DIR-L (n=6)	p**
TBARS (nmol/mg pr)	0.79 $\pm$ 0.10	0.88 $\pm$ 0.09	0.83 $\pm$ 0.10	1.78 $\pm$ 0.11*,+,&	1.10 $\pm$ 0.23?	<0.0001
CAT (IU/mg.pro)	63.26 $\pm$ 3.68	54.20 $\pm$ 2.93*	57.07 $\pm$ 1.35	29.22 $\pm$ 1.02*,+,&	37.46 $\pm$ 2.07*,+,&?	<0.0001
GST (IU/mg.pro)	1.68 $\pm$ 0.12	1.61 $\pm$ 0.10	1.37 $\pm$ 0.06	1.64 $\pm$ 0.11	1.67 $\pm$ 0.05	0.184

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

* $p<0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında

+ $p<0.05$: Grup DK ile karşılaştırıldığında

& $p<0.05$: Grup DL ile karşılaştırıldığında

? $p<0.05$: Grup DIR ile karşılaştırıldığında

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda streptozosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda lidokain infüzyonunun hepatik iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı ve cerrahi işlem sürecinde kan şekeri regülasyonuna olumlu etkisini gözlemledik.

Cerrahi operasyonlar sırasında cerrahinin tipine bağlı olarak organlarda iskemi ve reperfüzyon durumu meydana gelebilmektedir. Bu hasarı önlemek için birçok yöntem ve ajan halen çalışılmaktadır. Birçok çalışmanın da ana konusunu oluşturmaktadır.

Bir lokal anestezi olan lidokainin sistemik olarak uygulanarak analjezi, antiaritmik etkiler, inhalasyon anestezi ihtiyacında azalma gibi etkileri uzun süredir bilinmekte olup [31]; anti-inflamatuvar etkileri, antitümöral etkileri, gastrointestinal motiliteyi artırma ve serbest radikallerin temizlenmesini artırma gibi etkileri de günümüzde sıklıkla araştırılmakta ve olumlu sonuçlar bulunmaktadır [52]. Wang ve meslektaşları lidokainin retrograd serebral perfüzyon sonrası köpek beyinlerinde nöropatolojik sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğini araştırmışlar ve sürekli IV lidokain infüzyonunun, retrograd serebral perfüzyon sonrası iskemik nöropatolojik hasarı önemli ölçüde hafıflettiğini ve bu şekilde muhtemelen serebral korumayı iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir [94]. Takao ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda IV lidokainin, başlangıçta hiperoksisiteye bağlı akciğer hasarı (pulmoner vasküler geçirgenlik, histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler) üzerinde profilaktik bir etkiye sahip olduğu bulunmuş ve bu etkinin, kısmen

nötrofillerin fonksiyonunu (O_2^- üretimi) inhibe etmesine bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur [95]. Flondor ve meslektaşları sistemik olarak uygulanan lidokainin anti-inflamatuar özellikleri ile potansiyel olarak daha az sistemik yan etkiye sahip olması nedeniyle inhalasyon yoluyla lidokain uygulamasını incelemiştir. Ratlardaki deneysel endotoksemi modelinde, inhaler veya IV lidokainin inflammatuar yanıtı azaltıp azaltamayacağını irdelemişler ve inflame akciğerde inhalasyon yoluyla uygulanan lidokainin belirgin anti-inflamatuar etkilerini göstermişlerdir. Lidokainin inhalasyon yoluyla endotoksemiye karşı bir anti-inflamatuar ajan olarak potansiyel kullanılabilirliğini göstermişlerdir [96]. Bellini ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada septik peritonitli köpeklerde cerrahi sırasında lidokain uygulamasının, cerrahi sonrası bu köpeklerin kısa süreli (örneğin, 48 saat) sağ kalım olasılığını önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir [97]. Piegeler ve meslektaşları, klinik olarak önemli konsantrasyonlardaki lidokainin, akciğer kanseri hücrelerinde $TNF\alpha$ 'ya bağımlı inflammatuar yanıtı önemli ölçüde kısıtladığını, Src'nin aktifleşmesini ve MAPK'nın fosforilasyonunu azaltarak göstermişlerdir [98]. Wang ve meslektaşları lidokainin Kupffer hücrelerinin fagositoz ve inflammatuar aracı salınımı açısından işlev bozukluklarını geri döndürebilip döndüremeyeceğini araştırdılar. Lidokain, fagositoz, ICAM-1 ifadesi veya inflammatuar aracı salınımı açısından diyabetle ilişkili Kupffer hücre işlev bozukluklarını geri çevirdiğini tespit ettiler [99]. Ünal ve meslektaşları lidokainin perivasküler ve IV uygulamalarının ardından alınan tavşan ven greftinin venöz endotel morfolojisine etkilerini araştırmışlar. Perivasküler veya intravasküler %1 lidokain 2 ml enjeksiyonu sonrasında, lidokain ile yapılan hem perivasküler

infiltrasyon hem de IV uygulamanın, ven greft alımı sırasında oluşan endotel hasarını önleyebileceğini gözlemlemişler [81]. Lidokainin bu etkilerinden yola çıkarak diyabetik hastalarda intraoperatif oluşan iskemi reperfüzyon hasarında lidokain infüzyonunun iskemi reperfüzyon hasarına ve kan şekeri regülasyonuna bir olumlu etkisi olabileceğini düşünerek bu çalışmayı gerçekleştirdik. Literatür ile uyumlu olarak IR hasarını azalttığını gözlemledik. Bu durumun göstergesi olarak lidokain uygulanan ratlarda IR sonrasında biyokimyasal ve histopatolojik ölçütler hipotezimizi desteklemektedir. Cerrahi stimulusa bağlı kan şekeri değerlerinin lidokain uygulanan ratlarda lidokain verilmeyen ratlara göre fizyolojik sınırlara daha yakın olduğunu gözlemledik.

Lidokainin bu etkilerindeki dozlarla ilgili olarak literatürde aşağıdaki dozlarla karşılaştık. Örneğin; Takao ve meslektaşlarının tavşanlarda IV lidokainin, hiperoksisiteye bağlı akciğer hasarı üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada lidokain dozu IV 2 mg/kg bolus ve 2 mg/kg/saat IV infüzyon olarak uygulanmıştır [95]. Flondor ve meslektaşları ise ratlarda anti-inflamatuar etkileri gözlemlemek için yaptıkları çalışmada IV lidokain dozunu 4 mg/kg bolus olarak uygulamış ve deney sırasında 2 saat sonra lidokain dozunu tekrarlamışlardır [96]. Bellini ve meslektaşları yaptıkları bir çalışmada septik peritonitli köpeklere cerrahi sırasında verilen lidokain dozu 2 mg/kg IV bolus, ardından 50 µg/kg/dak sürekli IV infüzyon olarak uygulamışlardır [97]. Smith ve meslektaşları nöropatik ağrıda sürekli sabit oranlı lidokain infüzyonunun analjezi sağlayıp sağlamayacağını incelemişler. Ratlara subkutan olarak yerleştirilen osmotik mini

pompalar aracılığıyla salın veya lidokain infüzyonunu 0.15, 0.33, 0.67 ve 1.3 mg/kg/saat dozlarında vermişlerdir [100].

Yukarıdaki literatüre dayanarak hayvan çalışmalarında standart bir lidokain dozlamasının olmadığını gözlemledik. Biz de çalışmamızda anestezi indüksiyonundan sonra ratların kuyruklarından 24 gauge IV kanül ile erişim sağladıktan sonra lidokain (grup DL ve DIR-L) gruplarındaki ratlara infüzyon pompası aracılığı ile IV 1 mg/kg bolus yaptıktan sonra 1 mg/kg/saat dozunda infüzyon doz protokolünü tercih ettik.

Daha önceki çalışmalar, karaciğer IRH'nın oksidatif stres tepkileri ve ROS'un salınımı ile karakterize olduğunu ve bunun doğrudan doku hasarına yol açtığını ve iltihap, hücre ölümü ve son organ yetmezliğine yol açan zararlı hücrel reaksiyonların bir kaskadını başlattığını göstermiştir [101, 102].

Çalışmamızdakine benzer şekilde IR uygulanan hayvan modellerinde değerlendirilen parametrelerini literatür taramamızda inceledik. Buna göre Takao ve meslektaşları, tavşanlarda yaptıkları IV lidokainin, başlangıçta hiperoksisiteye bağlı akciğer hasarı üzerine etkisini değerlendirmek için histopatolojik olarak alveoler konjesyon, kanama ve ödem, alveoler epitelyal hasar derecesi, hava yolu veya damar duvarında nötrofillerin infiltrasyon/agregasyon derecesi ve hiyalin membran oluşumunun yaygınlığı parametrelerini değerlendirmiş [95]. Aydın ve meslektaşları, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda alt ekstremitte IRH'da desfluran ve sevofluranın renoprotektif etkilerinin olduğunu tespit etmiş. Bu çalışmalarında renal dokulardaki oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirebilmek

için MDA ve serbest radikal metabolizmasında etkin olan enzimlerden CAT, GST, NOS ve SOD aktivitelerini değerlendirilmişler [106]. Arab ve meslektaşları farklı karaciğer iskemi modellerini karşılaştırmışlar. Bu karşılaştırmada kullandıkları parametreler; AST, LDH, hepatositlerde vaküolizasyon, şişme ve kabarcık oluşumu, perivenüler hepatosit kabarcıklanması, sinüzoidlerde dilatasyon ve konjesyon, sinüzoidal apoptotik cisimlerin oluşumu olarak sıralanabilir [107]. Ünal ve meslektaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı lidokain perivasküler ve IV uygulamalarının alınan ven greftinin venöz endotel morfolojisine etkilerinin araştırıldığı çalışmada NOS, TBARS seviyelerini ve histolojik değişiklikler olarak media ve intimada endotelyal deskuamasyon ve ödem oluşumunu araştırmışlar [81]. Wallin ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada major abdominal cerrahi sırasında ve sonrasında IV lidokain infüzyonunun, deneysel grupta katekolaminin üriner atılımını azaltarak, postoperatif dönemde sempatoadrenal yanıtın daha hızlı bir düşüşünü işaret etmektedir [108].

Oksidatif stres, ROS'un hücrel non-enzimatik ve enzimatik antioksidanların hücrel düzeyde nötralize etme yeteneklerini aştığı durumlarda ortaya çıkar. Katalaz, hepatositleri hasardan koruyabilen oksidoredüktazlardan biridir ve IRH'den sonra seviyesi azalır [103]. Glutasyon S-Transferaz, çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonunu katalize eder. Glutasyon, hücreleri oksidan hasardan koruyan ana hücrel olmayan antioksidandır. Karaciğer dokusunda IR sonrası GST seviyelerinin azaldığı bilinmektedir [104].

Lipid peroksidasyonu, aşırı serbest radikal üretiminin önemli sonuçlarından biri olup, IRH mekanizmasında önemli bir rol oynar [10]. TBARS testi, poli doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu sonucu üretilen reaktif bir aldehit olan MDA'nın ölçülmesi için bir yöntemdir. Daha önceki çalışmalar, karaciğer TBARS seviyelerinin reperfüzyon sonrası arttığını göstermiştir [105].

Biz de kendi çalışmamızda biyokimyasal olarak ALT, AST, LDH, GGT, MDA, CAT ve GST aktivitelerini değerlendirdik. Histopatolojik olarak ise hidropik dejenerasyon, sinüzoidal genişleme, piknotik nüklei, nekroz, parankimal MN hücre infiltrasyonu parametrelerini değerlendirdik.

Çalışmamızda histopatolojik bulgulara hidropik dejenerasyonun, sinüzoidal dilatasyonun, nekroza giden hücrelerin ve parankimde MN hücre infiltrasyonunun DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu gözlemledik.

ALT ve AST değerlerinin DIR-L grubunda DIR grubuna göre istatistiksel olarak benzer olmasına rağmen değer olarak daha düşük olduğunu gözlemledik. LDH düzeyi ise DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. GGT düzeyinde ise gruplar arasında farklılık gözlenmedi. TBARS düzeyi DIR grubunda; K, DK ve DL gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu. TBARS düzeyi DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. CAT enzim aktivitesi DK, DIR ve DIR-L gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi. CAT enzim aktivitesi DIR ve DIR-L gruplarında DK grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Benzer şekilde,

CAT enzim aktivitesi DIR ve DIR-L gruplarında DL grubuna göre de anlamlı olarak azalmış bulundu. Ayrıca CAT enzim aktivitesi DIR-L grubunda DIR grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak tespit edildi. Bu sonuçlar intraoperatif lidokain infüzyonunun diyabetik hastalarda IR hasarında olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgulara bakıldığında, lidokainin cerrahi sırasında uygulanmasının analjezik, anti-inflamatuvar, sempatik yanıtı baskılayıcı [108], kan şekerini düşürücü [109] ve anti-endotoksin etkileri olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları [49, 51, 52, 81, 94-99, 108-114] bizim çalışmamızı da desteklemektedir.

Diyabetes Mellitus, perioperatif olarak sıkça karşılaşılan bir durumdur. Diyabetli hastalarda yapılan operasyonlar tüm işlemlerin %15'ini oluşturur [115]. Ayrıca, DM'li hastaların yaşamları boyunca %50'sinden fazlası cerrahi bir işlem gerektirebilir [116].

Diyabetes mellitus, potansiyel vasküler komplikasyonları nedeniyle olumsuz perioperatif sonuçların riskini artırabilir [115]. Cerrahi operasyon geçirecek diyabetli hastalar için önemli bir endişe, immün sistemin modülasyonuna bağlı olarak artmış enfeksiyon riskidir [117]. Agani ve meslektaşları Tip 2 diyabet hastalarında diş çekimi sırasında kan kortizolü, glukoz ve oksijen saturasyonundaki değişiklikleri değerlendirdiler. Yapılan çalışmada kortizol ve glukoz seviyelerinin işlem boyunca arttığını tespit etmişlerdir [118]. Diyabetik komplikasyonlara bağlı postoperatif komplikasyonlar, daha uzun hastanede kalma süresi, daha yüksek tekrar yatış oranları ve daha kötü cerrahi sonuçlara neden olabilmektedir [119]. Lazar ve meslektaşlarının yaptığı, DM

hastalığı olan 141 hastanın koroner arter bypass cerrahisi geçirdiği randomize klinik bir çalışma, daha düşük glukoz seviyelerinin atriyal fibrilasyon insidansında azalma, daha kısa hastanede kalma süresi, daha yüksek sağ kalım, tekrarlayan iskemi epizodlarının azalması ve daha az tekrarlayan yara enfeksiyonlarına yol açtığını göstermiştir [120]. Kırdemir ve meslektaşları, kardiyak cerrahi sırasında daha sıkı glukoz kontrolü ile cerrahi bölge enfeksiyonlarının azaldığını bildirmiştir [121]. Park ve meslektaşları ameliyat sırasında ortaya çıkan hipergliseminin, karaciğer transplantasyonu sonrası cerrahi bölge enfeksiyonları ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir [122]. Kumar ve meslektaşlarının yayınladığı randomize bir klinik çalışma, ortotopik karaciğer transplantasyonu geçiren 199 hastada intraoperatif ve erken postoperatif dönemde sıkı ve konvansiyonel glukoz hedefinin etkisini değerlendirdi. 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıl sağ kalım arasında fark olmamasına rağmen, bir duyarlılık analizi, tedavi grubuna bağlı olmaksızın ortalama kan glukoz seviyeleri normoglisemik sınırlar içinde daha düşük olan hastalarda daha iyi sağ kalım olduğunu ortaya koydu [123]. Ammori ve meslektaşları da 184 karaciğer transplantasyonu alıcısında intraoperatif glisemik kontrolün postoperatif sonuçlar üzerindeki etkisini analiz etti. Genel olarak, intraoperatif kan glukoz konsantrasyonu kontrol altında olan hastalarda hem enfeksiyöz komplikasyonların hem de kısa vadeli mortalitenin iyileştiğini tespit etti. Karaciğer transplantasyonu sırasında intraoperatif hipergliseminin, postoperatif enfeksiyon ve mortalite riskinin artmasına neden olduğunu gözlemledi [124]. Yukarıda sıralanan makaleler cerrahi sırasında diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunun önemini belirtmektedir.

İntraoperatif lidokain uygulaması bu anlamda yardımcı olabilir hipotezi çalışmamızın sekonder amacıdır.

Janda ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada ameliyat öncesi yüksek dozda lidokain infiltrasyonu sonrasında kalp yetmezliği olan dört hastada belirgin klinik belirtilerle birlikte hipoglisemi gözlemlenmiştir. Lidokainin kan glikoz seviyeleri üzerinde baskılayıcı etkisi, lokal anestezi altında bir pacemaker yerleştirilen 12 hastanın 6'sında da görülmüştür. Karaciğerdeki glikoz ve lidokain metabolizması arasındaki etkileşimin, bu etkinin sorumlusu olabileceğini düşünmüşler. Bu nedenle, lidokainin aşırı dozajının ardından sistemik toksik reaksiyonlar gelişen hastalarda kan glikoz seviyesinin değerlendirilmesi ve IV glukoz uygulaması gerekmektedir, böylece gereksiz semptomatik tedaviden kaçınılabilir sonucuna varmışlar [109].

Çalışmamızda deney sırasında ölçülen glukoz düzeyi lidokain (DL ve DIR-L) (298.67 ± 70.55 , 288.20 ± 29.4 sırasıyla) gruplarında DK grubuna (480.67 ± 31.16) göre anlamlı olarak normale daha yakın tespit edildi. Glukoz düzeyi DIR grubunda DL grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca DIR-L grubunda DIR grubuna göre glukoz düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bulgularımıza göre lidokain infüzyonunun diyabetik ratlarda kan şekeri regülasyonu üzerinde olumlu etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Bu etkinin lidokainin analjezik, cerrahi uyarıya karşı oluşan sempatik cevabı baskılama, anti-inflamatuar gibi etkilerinin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları arasında; denek sayılarının az olması, ratların lidokain plazma düzeylerinin ölçülememesi bulunmaktadır.



6. SONUÇ

1. Diyabet oluşturulan ratlarda iskemi öncesinde uygulanmaya başlayan lidokain infüzyonunun TBARS düzeyini, CAT ve GST enzim aktivitelerini azaltarak oksidatif stresi azalttığını,
2. Hidropik dejenerasyonu, sinüzoidal dilatasyon, piknotik çekirdek, nekroza giden hücre, parankimde MN hücre infiltrasyonu yönünden lidokainin karaciğer IR hasarını azalttığını gözlemledik. Diyabetli ratlarda IR hasarında lidokainin karaciğer için protektif etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz.
3. Biyokimyasal karaciğer hasarının göstergesi olan AST, ALT, LDH ve GGT parametreleri yönünden lidokain infüzyonunun karaciğer IR'unu koruyucu etkisi olduğunu gözlemledik.
4. Karaciğer IRH'da diyabetik ratlardaki lidokain infüzyonunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kan şekeri regülasyonu ve IRH'a karşı koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir.
5. Bu çalışma diyabetik hastalardaki karaciğer ameliyatlarında IRH'nın azaltılması için IV lidokain infüzyonunun kullanımıyla ilgili literatüre ışık tutacaktır. Bu çalışma ile literatüre lidokainin diyabetik hastalardaki iskemi reperfüzyon hasarında olumlu etkilerinin olabileceğini katmak istedik. Bu çalışmanın lidokainin farmakodinamisi, etki mekanizması ve iskemi reperfüzyon hasarına etkisi ile ilgili daha detaylı çalışmalara ışık tutmasını ümit ediyoruz. Bu çalışmanın sonuçları, daha detaylı araştırmaların yapılmasını haklı çıkarabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Jin, S., et al., *Management of post-hepatectomy complications*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(44): p. 7983-91.
2. Foster, J.H., *Survival after liver resection for cancer*. Cancer, 1970. **26**(3): p. 493-502.
3. Savage, A.P. and R.A. Malt, *Elective and emergency hepatic resection. Determinants of operative mortality and morbidity*. Ann Surg, 1991. **214**(6): p. 689-95.
4. Asiyanbola, B., et al., *Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable?* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(5): p. 842-51.
5. Benzoni, E., et al., *Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006. **5**(4): p. 526-33.
6. ARSLAN, M., *Deneyisel İskemi Reperfüzyon Modelleri*. 2021.
7. Yuan, F.S., et al., *Abnormal coagulation profile after hepatic resection: the effect of chronic hepatic disease and implications for epidural analgesia*. J Clin Anesth, 2012. **24**(5): p. 398-403.
8. Lau, A.W., et al., *Hypothermia as a cause of coagulopathy during hepatectomy*. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2010. **48**(2): p. 103-6.
9. Lee, S.H., et al., *Differential mechanisms of hepatic vascular dysregulation with mild vs. moderate ischemia-reperfusion*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008. **294**(5): p. G1219-26.
10. Cannistrà, M., et al., *Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers*. Int J Surg, 2016. **33 Suppl 1**: p. S57-70.
11. Zhai, Y., et al., *Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(2): p. 79-89.
12. Guan, L.Y., et al., *Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide*. World J Gastrointest Surg, 2014. **6**(7): p. 122-8.
13. Patterson, C.C., et al., *Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study*. Diabetologia, 2019. **62**(3): p. 408-417.
14. Cho, N.H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **138**: p. 271-281.

15. Dabelea, D., et al., *Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009*. *Jama*, 2014. **311**(17): p. 1778-86.
16. Abdel-Misih, S.R. and M. Bloomston, *Liver anatomy*. *Surg Clin North Am*, 2010. **90**(4): p. 643-53.
17. Huntington, J.T., N.A. Royall, and C.R. Schmidt, *Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review*. *J Surg Oncol*, 2014. **109**(2): p. 81-8.
18. Rampes, S. and D. Ma, *Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies*. *J Biomed Res*, 2019. **33**(4): p. 221-234.
19. Ikeda, T., et al., *Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats*. *Hepatology*, 1992. **16**(2): p. 454-61.
20. Jaeschke, H., *Reperfusion injury after warm ischemia or cold storage of the liver: role of apoptotic cell death*. *Transplant Proc*, 2002. **34**(7): p. 2656-8.
21. Huet, P.M., et al., *Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver*. *Hepatology*, 2004. **39**(4): p. 1110-9.
22. Kupiec-Weglinski, J.W. and R.W. Busuttil, *Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(4): p. 1653-6.
23. Pine, J.K., et al., *Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs*. *Liver Transpl*, 2009. **15**(9): p. 1072-82.
24. Howard, T.K., et al., *The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient*. *Transplantation*, 1990. **49**(1): p. 103-7.
25. Guo, W.A., *The search for a magic bullet to fight multiple organ failure secondary to ischemia/reperfusion injury and abdominal compartment syndrome*. *J Surg Res*, 2013. **184**(2): p. 792-3.
26. Casillas-Ramírez, A., et al., *Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation*. *Life Sci*, 2006. **79**(20): p. 1881-94.
27. Fan, C., R.M. Zwacka, and J.F. Engelhardt, *Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver*. *J Mol Med (Berl)*, 1999. **77**(8): p. 577-92.
28. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2013. **36** Suppl 1(Suppl 1): p. S67-74.
29. Arison, R.N., et al., *Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin*. *Diabetes*, 1967. **16**(1): p. 51-6.
30. Furman, B.L., *Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats*. *Curr Protoc*, 2021. **1**(4): p. e78.

31. Barletta, M. and R. Reed, *Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2019. **49**(6): p. 1109-1125.
32. Calatayud, J. and A. González, *History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf*. Anesthesiology, 2003. **98**(6): p. 1503-8.
33. Taverna, G., et al., *A single injection of lidocaine as local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate*. J Urol, 2002. **167**(1): p. 222-3.
34. Butterworth, J.F.t. and G.R. Strichartz, *Molecular mechanisms of local anesthesia: a review*. Anesthesiology, 1990. **72**(4): p. 711-34.
35. Beaussier, M., et al., *Perioperative Use of Intravenous Lidocaine*. Drugs, 2018. **78**(12): p. 1229-1246.
36. Bahar, E. and H. Yoon, *Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(8).
37. Ma, X., W. Yan, and N. He, *Lidocaine attenuates hypoxia/reoxygenation-induced inflammation, apoptosis and ferroptosis in lung epithelial cells by regulating the p38 MAPK pathway*. Mol Med Rep, 2022. **25**(5).
38. Nation, R.L., E.J. Triggs, and M. Selig, *Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects*. Br J Clin Pharmacol, 1977. **4**(4): p. 439-48.
39. Katz, J., M.E. Gershwin, and N.L. Hood, *The distribution of 14C-labelled lidocaine in the rat using whole-body autoradiography*. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1968. **175**(2): p. 339-46.
40. Hammarström, L., et al., *Distribution of local anesthetics: accumulation in some endocrine polypeptide-hormone producing cell systems*. Br J Pharmacol, 1974. **52**(3): p. 367-74.
41. Hsu, Y.W., et al., *Population pharmacokinetics of lidocaine administered during and after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011. **25**(6): p. 931-6.
42. Orlando, R., et al., *Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **55**(1): p. 86-93.
43. De Martin, S., et al., *Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **80**(6): p. 597-606.
44. Soto, G., M. Naranjo González, and F. Calero, *Intravenous lidocaine infusion*. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed), 2018. **65**(5): p. 269-274.

45. Helander, E.M., et al., *A Comparison of Multimodal Analgesic Approaches in Institutional Enhanced Recovery After Surgery Protocols for Colorectal Surgery: Pharmacological Agents*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017. **27**(9): p. 903-908.
46. Dunn, L.K. and M.E. Durieux, *Perioperative Use of Intravenous Lidocaine*. Anesthesiology, 2017. **126**(4): p. 729-737.
47. Oderda, G.M., et al., *Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay*. Ann Pharmacother, 2007. **41**(3): p. 400-6.
48. Kim, D.J., R. Bengali, and T.A. Anderson, *Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery*. Korean J Anesthesiol, 2017. **70**(6): p. 652-653.
49. Piegeler, T., et al., *Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor- α -induced endothelial cell Src activation*. Anesthesiology, 2014. **120**(6): p. 1414-28.
50. Fischer, L.G., et al., *Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils*. Anesth Analg, 2001. **92**(4): p. 1041-7.
51. Hollmann, M.W., et al., *Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils*. Anesthesiology, 2001. **95**(1): p. 113-22.
52. Zhang, C., C. Xie, and Y. Lu, *Local Anesthetic Lidocaine and Cancer: Insight Into Tumor Progression and Recurrence*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 669746.
53. Siemionow, M. and E. Arslan, *Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers*. Microsurgery, 2004. **24**(6): p. 468-75.
54. Kandilci, H.B. and B. Gümüşel, *Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama*. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 2005(1): p. 35-49.
55. Tapuria, N., et al., *Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review*. J Surg Res, 2008. **150**(2): p. 304-30.
56. Panconesi, R., et al., *Mitochondria and ischemia reperfusion injury*. Curr Opin Organ Transplant, 2022. **27**(5): p. 434-445.
57. Gonzalez, L.M., A.J. Moeser, and A.T. Blikslager, *Animal models of ischemia-reperfusion-induced intestinal injury: progress and promise for translational research*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015. **308**(2): p. G63-75.
58. Bilzer, M. and A.L. Gerbes, *Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies*. J Hepatol, 2000. **32**(3): p. 508-15.

59. Robbins, S.L. and V. Kumar, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 8th ed. 2010, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 1450 p.
60. Robbins, S.L., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, in *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2010. p. 1450-1450.
61. Rangan, U. and G. Bulkley, *Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury*. British medical bulletin, 1993. **49**(3): p. 700-718.
62. Eltzschig, H.K. and C.D. Collard, *Vascular ischaemia and reperfusion injury*. British medical bulletin, 2004. **70**(1): p. 71-86.
63. Peralta, C., M.B. Jiménez-Castro, and J. Gracia-Sancho, *Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu*. J Hepatol, 2013. **59**(5): p. 1094-106.
64. Zhao, Z.-Q. and J. Vinten-Johansen, *Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury*. Cardiovascular research, 2006. **70**(2): p. 200-211.
65. Derviş, E., *Oral Antioksidanlar*. Dermatoz, 2011. **2**(1): p. 263-267.
66. Finkel, T. and N.J. Holbrook, *Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing*. nature, 2000. **408**(6809): p. 239-247.
67. Sharifi-Rad, M., et al., *Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases*. Front Physiol, 2020. **11**: p. 694.
68. Jie, Z., et al., *Detection strategies for superoxide anion: A review*. Talanta, 2022. **236**: p. 122892.
69. Quinlan, C.L., et al., *Sites of reactive oxygen species generation by mitochondria oxidizing different substrates*. Redox biology, 2013. **1**(1): p. 304-312.
70. Sedlak, E. and A. Musatov, *Inner mechanism of protection of mitochondrial electron-transfer proteins against oxidative damage. Focus on hydrogen peroxide decomposition*. Biochimie, 2017. **142**: p. 152-157.
71. Grivennikova, V.G., A.V. Kareyeva, and A.D. Vinogradov, *What are the sources of hydrogen peroxide production by heart mitochondria?* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 2010. **1797**(6-7): p. 939-944.
72. Cheng, F.C., J.F. Jen, and T.H. Tsai, *Hydroxyl radical in living systems and its separation methods*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002. **781**(1-2): p. 481-96.
73. Demirci-Çekiç, S., et al., *Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense*. J Pharm Biomed Anal, 2022. **209**: p. 114477.

74. Matough, F.A., et al., *The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications*. Sultan Qaboos University Medical Journal, 2012. **12**(1): p. 5.
75. Alfonso-Prieto, M., et al., *The molecular mechanism of the catalase reaction*. J Am Chem Soc, 2009. **131**(33): p. 11751-61.
76. Kakkar, R., et al., *Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes*. Clinical Science, 1998. **94**(6): p. 623-632.
77. Handy, D.E. and J. Loscalzo, *The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease*. Free Radic Biol Med, 2022. **188**: p. 146-161.
78. Niki, E., et al., *Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **338**(1): p. 668-676.
79. Wijnberger, L.D., et al., *Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function*. Early human development, 2003. **71**(2): p. 111-116.
80. Couto, N., J. Wood, and J. Barber, *The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network*. Free Radic Biol Med, 2016. **95**: p. 27-42.
81. Unal, Y., et al., *The effect of lidocaine on the endothelium damage in rabbit vein grafts*. Saudi Med J, 2011. **32**(3): p. 236-40.
82. Baltalarli, A., et al., *Ascorbic acid (vitamin C) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats*. Ann Vasc Surg, 2006. **20**(1): p. 49-55.
83. Kingston, R., C.J. Kelly, and P. Murray, *The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury*. Curr Pharm Des, 2004. **10**(19): p. 2401-10.
84. Vincent, A.M., et al., *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Endocrine reviews, 2004. **25**(4): p. 612-628.
85. Parmaksız, İ., *Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri (Derleme)*. 2011.
86. Altan, N., A.S. Dinçel, and C. Koca, *Diabetes mellitus and oxidative stress*. Turk J Biochem, 2006. **31**(2): p. 51-56.
87. Rolo, A.P. and C.M. Palmeira, *Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress*. Toxicology and applied pharmacology, 2006. **212**(2): p. 167-178.
88. Vogt, A.P. and L. Bally, *Perioperative glucose management: Current status and future directions*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2020. **34**(2): p. 213-224.

89. Frisch, A., et al., *Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery*. Diabetes care, 2010. **33**(8): p. 1783-1788.
90. Kotagal, M., et al., *Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes*. Annals of surgery, 2015. **261**(1): p. 97.
91. Van Ye, T.M., et al., *Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage*. J Surg Res, 1993. **55**(5): p. 553-8.
92. Aebi, H., *Catalase*, in *Methods of enzymatic analysis*. 1974, Elsevier. p. 673-684.
93. Habig, W.H., M.J. Pabst, and W.B. Jakoby, *Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation*. J Biol Chem, 1974. **249**(22): p. 7130-9.
94. Wang, D., et al., *Effect of lidocaine on improving cerebral protection provided by retrograde cerebral perfusion: a neuropathologic study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1999. **13**(2): p. 176-80.
95. Takao, Y., et al., *Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits*. Acta Anaesthesiol Scand, 1996. **40**(3): p. 318-25.
96. Flondor, M., et al., *Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats*. Eur J Anaesthesiol, 2010. **27**(1): p. 53-60.
97. Bellini, L. and C.J. Seymour, *Effect of intraoperative constant rate infusion of lidocaine on short-term survival of dogs with septic peritonitis: 75 cases (2007-2011)*. J Am Vet Med Assoc, 2016. **248**(4): p. 422-9.
98. Piegeler, T., et al., *Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade*. Anesthesiology, 2012. **117**(3): p. 548-59.
99. Wang, R., et al., *Dysfunctional phagocytosis capacity, granulocyte recruitment and inflammatory factor secretion of Kupffer cells in diabetes mellitus reversed by Lidocaine*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2018. **11**: p. 827-834.
100. Smith, L.J., et al., *Continual systemic infusion of lidocaine provides analgesia in an animal model of neuropathic pain*. Pain, 2002. **97**(3): p. 267-273.
101. Fondevila, C., R.W. Busuttil, and J.W. Kupiec-Weglinski, *Hepatic ischemia/reperfusion injury--a fresh look*. Exp Mol Pathol, 2003. **74**(2): p. 86-93.
102. Li, H., et al., *Carnosic acid nanoparticles suppress liver ischemia/reperfusion injury by inhibition of ROS, Caspases and NF- κ B signaling pathway in mice*. Biomed Pharmacother, 2016. **82**: p. 237-46.

103. Parvizi, F., et al., *Hepatoprotective properties of p-coumaric acid in a rat model of ischemia-reperfusion*. Avicenna J Phytomed, 2020. **10**(6): p. 633-640.
104. R, G.B., et al., *Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury*. Febs j, 2022. **289**(18): p. 5463-5479.
105. Alexandrova, A., et al., *Effect of MG132 on proteasome activity and prooxidant/antioxidant status of rat liver subjected to ischemia/reperfusion injury*. Hepatol Res, 2008. **38**(4): p. 393-401.
106. AYDIN, M.E., et al., *The Renoprotective Effects of Desflurane And Sevoflurane in Lower Limb Ischemia-Reperfusion Injury on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats*. New Trends in Medicine Sciences, 2021. **2**(1): p. 75-82.
107. Arab, H.A., et al., *A comparison of hepatic ischemia/hypoxia-reperfusion injury models*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2013. **68**(3): p. 349-56.
108. Wallin, G., et al., *Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery*. Anesth Analg, 1987. **66**(10): p. 1008-13.
109. Janda, A. and C. Salem, *[Hypoglycemia caused by lidocaine overdosage]*. Reg Anaesth, 1986. **9**(3): p. 88-90.
110. Hardie, E.M., et al., *Lidocaine treatment of dogs with Escherichia coli septicemia*. Am J Vet Res, 1988. **49**(1): p. 77-81.
111. Mikawa, K., et al., *Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin-induced lung injury in rabbits*. Anesthesiology, 1994. **81**(3): p. 689-99.
112. Nishina, K., et al., *Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits*. Anesthesiology, 1998. **88**(5): p. 1300-9.
113. Stelzner, T.J., et al., *Antiarrhythmic agents diminish thiourea-induced pulmonary vascular protein leak in rats*. J Appl Physiol (1985), 1987. **63**(5): p. 1877-83.
114. Piegeler, T., et al., *Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNF α -induced invasion of lung adenocarcinoma cells in vitro by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase*. Br J Anaesth, 2015. **115**(5): p. 784-91.
115. Drayton, D.J., et al., *Diabetes mellitus and perioperative outcomes: a scoping review of the literature*. Br J Anaesth, 2022. **128**(5): p. 817-828.
116. Rotruck, L.S., et al., *Should Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps Be Used During the Perioperative Period? Development of a Clinical Decision Algorithm*. Aana j, 2018. **86**(3): p. 194-200.

117. Nicolini, F., et al., *Utility of glycated hemoglobin screening in patients undergoing elective coronary artery surgery: Prospective, cohort study from the E-CABG registry.* Int J Surg, 2018. **53**: p. 354-359.
118. Agani, Z., et al., *The changes in levels of blood cortisol, glucose, and oxygen saturation in type 2 diabetic patients during tooth extraction.* Clin Exp Dent Res, 2022. **8**(6): p. 1449-1455.
119. Holt, R.I.G., et al., *The Optimising Cardiac Surgery ouTcOmes in People with diabetes (OCTOPuS) randomised controlled trial to evaluate an outpatient pre-cardiac surgery diabetes management intervention: a study protocol.* BMJ Open, 2021. **11**(6): p. e050919.
120. Lazar, H.L., et al., *Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events.* Circulation, 2004. **109**(12): p. 1497-502.
121. Kirdemir, P., et al., *Does continuous insulin therapy reduce postoperative supraventricular tachycardia incidence after coronary artery bypass operations in diabetic patients?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2008. **22**(3): p. 383-7.
122. Park, C., et al., *Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation.* Transplantation, 2009. **87**(7): p. 1031-6.
123. Kumar, S.S., et al., *Intraoperative glycemic control in patients undergoing Orthotopic liver transplant: a single center prospective randomized study.* BMC Anesthesiol, 2020. **20**(1): p. 3.
124. Ammori, J.B., et al., *Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation.* J Surg Res, 2007. **140**(2): p. 227-33.

8. ÖZET

STREPTOZOSİN İLE İNDÜKLENMİŞ DİYABETİK RATLARDA LİDOKAİNİN HEPATİK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA KORUYUCU ETKİSİ

Karaciğer, oksidatif ve detoksifiye edici süreçlerin yanı sıra serbest radikal reaksiyonların ana organıdır. Karaciğer IRH, karaciğer cerrahisi ve transplantasyonu yapılan hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. İskemi reperfüzyon hasarı, Kupffer hücrelerini reaktif oksijen türleri (ROS), proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretmek için aktive eder, bu sayede nötrofillerin aktivasyonu ile karakterize edilen bir inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarır ve lökosit infiltrasyonu, oksidatif stres, inflamasyon, trombosit aktivasyonu, nitrik oksit salınımı ve apoptozis gibi çeşitli patolojik durumları teşvik eder. Lidokainin nötrofil aktivitelerini inhibe ederek karaciğerdeki sıcak IRH'ı azaltabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, lidokainin anti-inflamatuvar özelliği yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Diyabetes Mellitus'un varlığı, enfeksiyonlardan, kardiyovasküler hastalıklardan, inmeden, kronik böbrek hastalığından, kronik karaciğer hastalığından ve kanserden kaynaklanan artmış mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamız, streptozosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda lidokainin hepatik iskemi reperfüzyon hasarına ve kan şekeri regülasyonuna koruyucu etkisini araştırmıştır. Yaptığımız çalışma, lidokainin karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle olumlu sonuçlar gösterdiğini ortaya

koymuştur. Ayrıca, diyabetli ratlarda kan şekeri regölıasyonunda pozitif etkiler gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes Mellitus, Lidokain, Hepatik iskemi
reperfüzyon hasarı



9. ABSTRACT

PROTECTIVE EFFECT OF LIDOCAINE ON HEPATIC ISCHEMIA REPERFUSION INJURY IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

The liver is the main organ for oxidative and detoxification processes, as well as the site of free radical reactions. Liver ischemia-reperfusion injury (IRI) is a major cause of morbidity and mortality in patients undergoing liver surgery and transplantation. Ischemia-reperfusion injury activates Kupffer cells to produce reactive oxygen species (ROS), proinflammatory cytokines, and chemokines, leading to an inflammatory response characterized by the activation of neutrophils and promoting leukocyte infiltration, oxidative stress, inflammation, platelet activation, nitric oxide release, and apoptosis. Lidocaine has been shown to reduce liver IRI by inhibiting neutrophil activity. Additionally, lidocaine's anti-inflammatory properties have been demonstrated in numerous studies.

The presence of DM is associated with increased mortality from infections, cardiovascular diseases, stroke, chronic kidney disease, chronic liver disease, and cancer. Our study investigated the protective effects of lidocaine on hepatic IRI and blood glucose regulation in streptozotocin-induced diabetic rats. Our findings demonstrate the beneficial effects of lidocaine in reducing liver ischemia-reperfusion injury due to its anti-inflammatory properties. Additionally, lidocaine showed positive effects on blood glucose regulation in diabetic rats.

Keywords: Diabetes Mellitus, Lidocaine, Hepatic ischemia-reperfusion injury

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.04.2023-E.630079



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-66332047-604.01.02-630079
Konu : Değerlendirme ve Onay

06.04.2023

Sayın Prof. Dr. Yusuf ÜNAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Yusuf ÜNAL, Mustafa ARSLAN, Zeliha Aycan ÖZDEMİRKAN, Dilara AKÇAL ÖKSÜZ, İsmail ÖKSÜZ, Şaban Cem SEZEN, Muharrem ATLI, Mustafa KAVUTÇU ve Fatma ER'den oluşan, G.Ü.ET-23.034 kod numaralı ve "*Streptozosin ile İndüklenmiş Diyabetik Ratlarda Lidokainin Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarına Koruyucu Etkisi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-23.034 and entitled "*Protective Effects of Lidocaine on Hepatic Ischemia Reperfusion Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

Hayvan Türü : Rat Wistar
Hayvan Sayısı : 38

Prof. Dr. Mustafa ARSLAN
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BSD7S2BSZZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/
Kep Adresi :gaziuniversitesi@ns01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

E-İmza Tarih ve Sayısı: 06.04.2023 E.630079

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 17/02/2023		TOPLANTI SAYISI : 02	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Mustafa ARSLAN (Başkan)			
Prof.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.İlker ŞEN			
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Prof.Dr.İpek SÜNTAR			
Prof.Dr.Serkan YAVUZ			
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER			
Prof.Dr.Fatma Gökçe APAYDIN			
Doç.Dr.Elvan ANADOL			
Doç.Dr.Yeliz KILINÇ			
Doç.Dr.Zeliha Aycan ÖZDEMİRKAN			
Doç.Dr. Duygu AĞAGÜNDÜZ			
Dr.Öğr.Üyesi Şevki Mustafa DEMİRÖZ			
Dr.Öğr.Üyesi Sühan GÜRBÜZ			
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep YIĞMAN			
Dr.Öğr.Üyesi Nur Banu BAL			
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM			
Öğr.Gör.Dr. Beyza AYDOĞAN			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ			

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Dilara

Soyadı: AKÇAL ÖKSÜZ

-