

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

STREPTOZOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ALT EKSTREMİTE İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINDA
DEKSMEDETOMİDİNİN BÖBREK ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meral ERDAL ERBATUR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

ANKARA
AĞUSTOS-2015

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Dr. Meral Erdal Erbatur
Baba Adı	Mahmut
Doğum Yeri/Tarihi	Batman/02.11.1981
Diploma Tarihi/Diploma No	15.07.2005 -- 33/3305
Mezun Olduğu Fakülte	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: " Streptozosin ile diabet oluşturulan sıçanlarda alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon hasarında deksmedetomidinin böbrek üzerine etkileri "

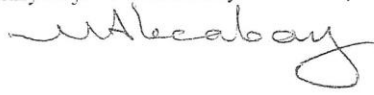
JÜRI KARARI:

17.08.2015 tarihinde saat 10⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış olduğu "Streptozosin ile diabet oluşturulan sıçanlarda alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon hasarında deksmedetomidinin böbrek üzerine etkileri" isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul etmiştir

JÜRI ÜYELERİ

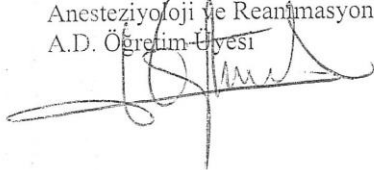
BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı



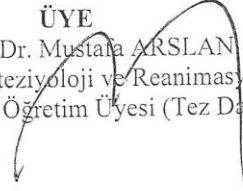
ÜYE

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



ÜYE

Doç. Dr. Mustafa ARSLAN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi (Tez Danışmanı)



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGE ve KISALTMALAR	VII
RESİMLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
GRAFİKLER DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Deksmetomidin	5
2.1.1. α -reseptör fizyolojisi	5
2.1.2. Etki Mekanizması	7
2.1.3 Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	9
2.1.4. Deksmetomidin Farmakokinetiği	9
2.1.6.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	11
2.1.6.2. Santral Sinir Sistemine Etkileri	12
2.1.6.3. Solunum Sistemine Etkileri	14
2.1.6.4. Anestezik İhtiyacını Azaltıcı Etkisi	14
2.1.6.5. Renal Fonksiyonlara Etkileri	15
2.1.6.6. Diğer Etkileri	16
2.1.7. Kullanımı ve Dozaj	18

2.1.8. Yan Etkileri	19
2.1.9. İskemi Reperfüzyon Hasarında Deksmetomidinin Rolü	19
2.2. Böbrek	20
2.2.1. Anatomi ve Histoloji	20
2.2.2. Fizyoloji	23
2.3. Diyabetes Mellitus	27
2.3.1. Tanım.....	27
2.3.2. Epidemiyoloji ve Prevelans	28
2.3.3. Semptomlar	29
2.3.4. Tanı	30
2.3.5. Sınıflama	32
2.3.5.1. Tip 1 DM.....	34
2.3.5.1.1. Tip 1A DM	34
2.3.5.1.2. Tip 1B DM	35
2.3.5.2. Tip 2 DM.....	35
2.3.5.3. Diğer Özel Tipler	36
2.3.5.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	37
2.3.6. Diyabetes Mellitus' un Komplikasyonları	37
2.3.6.1 Akut Komplikasyonlar	38
2.3.6.2. Kronik Komplikasyonlar	39
2.3.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	40
2.3.6.2. Kronik Komplikasyonlar	53
2.3.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	53
2.4. İskemi ve Reperfüzyon.....	63
2.4.1 İskemi	63

2.4.1.1. Geri Dönüslü Zedelenme.....	65
2.4.1.2 Geri Dönüslü Zedelenme.....	68
2.4.2. Reperfüzyon	71
2.4.3. İskemi Reperfüzyon Hasarı Mekanizmaları	73
2.4.4. Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi ve Uzak Organ Hasarı	74
2.5. Serbest Radikaller	79
2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	81
2.5.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	82
2.5.1.3. Hidroksil Radikali ($OH^\cdot$)	82
2.5.2. Reaktif Nitrojen Türleri.....	83
2.5.2.1. Nitrik Oksit ($NO^\cdot$)	83
2.5.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri	84
2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri	87
2.6.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	88
2.6.2. Katalaz (CAT)	89
2.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	89
2.6.4. Glutasyon-S Transferaz (GST)	90
2.6.5. Glutasyon Redüktaz	90
2.6.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	90
2.6.7. Malondialdehit (MDA).....	90
2.7. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres	91
2.8. Deksmetomidin ve Diyabetes Mellitus	93
2.9. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri.....	93
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	96
3.1. Denek Seçimi.....	96

3.2. Kullanılan Yöntemler	96
3.2.1. Aortik Oklüzyon ve İskemi Reperfüzyon Modeli	97
3.3. Deney Grupları	98
3.4. Histopatolojik İnceleme	99
3.5.1. TBARS Analizi	100
3.5.2. Glutasyon S Transferaz Tayini:	102
3.5.3. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini:	103
3.5.4. CAT aktivitesi ölçümü	105
3.5.5. Süperoksid Dismutaz	106
3.6. İstatistiksel değerlendirme	106
5. TARTIŞMA	113
6. SONUÇ	132
7. KAYNAKLAR	134
8. ÖZET	163
9. SUMMARY	165
10. EKLER	167
Ek-1: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı	167
11. ÖZGEÇMİŞ	168

SİMGE ve KISALTMALAR

DM	:	Diyabetes mellitus
I/R	:	İskemi reperfüzyon
i.v	:	İntravenöz
i.M	:	İntramusküler
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
SSS	:	Santral sinir sistemi
FDA	:	Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	:	Gama aminobutirik asit
CO₂	:	Karbon dioksit
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
DSÖ	:	Dünya sağlık örgütü
TEKHARF	:	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TURDEP	:	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
UDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
APG	:	Açlık plazma glukozu
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
HbA_{1c}	:	Glikolize hemoglobin
TEMĐ	:	Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği
BAG	:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı

ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği
EASD	:	Avrupa Diyabet alışma Birliği
DCCT	:	Diabetes Control and Complications Trial
HLA	:	Lökosit antijen kompleksi
LADA	:	Latent otoimmun diyabet
GDM	:	Gestasyonel diyabetes mellitus
DKA	:	Diyabetik ketoasidoz
HHD	:	Hiperosmolar hiperglisemik koma
LA	:	Laktik asidoz
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
ABH	:	Akut böbrek hasarı
PKC	:	Protein kinaz C
MAP Kinaz	:	Mitojen aktif protein kinaz
NF-Kappa B	:	Nükleer Faktör kappa B
A II	:	Anjiyotensin 2
AGE	:	İleri glikolizasyon ürünleri
ACE I	:	Anjiyotensin converting enzim 1
TGF-β	:	Dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta)
ATP	:	Adenozin trifosfat
ROS	:	Reaktif oksijen türevleri
eNOS	:	endotelial nitrik oksit sentaz

Na⁺	:	Sodyum
K⁺	:	Potasyum
Ca⁺²	:	Kalsiyum
AMP	:	Adenozin monofosfat
ADP	:	Adenozin difosfat
GER	:	Granüllü endoplazmik retikulum
O₂	:	Oksijen
ÇOYS	:	Çoklu organ yetmezliği sendromu
TNF-α	:	Tümör nekroz faktör alfa
ABY	:	Akut böbrek yetmezliği
SOR	:	Serbest oksijen radikalleri
SOD	:	Süperoksid dismutaz
H₂O₂	:	Hidrojen peroksit
O²⁻	:	Süperoksit radikali
OH⁻	:	Hidroksil radikali
CAT	:	Katalaz
GSH-Px	:	Glutatyon peroksidaz
NOS	:	Nitrik oksit sentaz
NAD	:	Okside Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	:	Redükte Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
DNA	:	Deoksiribonükleik asit

PUFA	:	Doymamış yağ asidi
LOO⁻	:	Lipid peroksil radikali
LOOH	:	Lipid hidroperoksit
TBARS	:	Tiyobarbitürik asit reaktif substans
MDA	:	Malondialdehit
RNA	:	Ribonükleik asit
GST	:	Glutatyon-S transferaz
STZ	:	Streptozotosin
cAMP	:	Siklik adenzin monofosfat
GV	:	Glomerüler vakuolizasyon
TD	:	Tübüler dilatasyon
VVH	:	Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi
THDN	:	Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz
BSD	:	Bowman space dilatasyon
THS	:	Tübüler hiyalin silindirler
Li	:	Lenfosit infiltrasyonu
THD	:	Tübüler hücre dökülmesi

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1. Kontrol grubu böbrek dokusu	108
Resim 2. Diyabet Kontrol grubu böbrek dokusu	109
Resim 3. Diyabet iskemi reperfüzyon grubu böbrek dokusu	109
Resim 4. Diyabet iskemi reperfüzyon desmedetomidin grubu böbrek dokusu	110

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. DM'nin semptomları	30
Tablo 2. DM'nin Tanı Kriterleri	31
Tablo 3. Diyabet için yüksek risk kategorileri (prediyabet)	32
Tablo 4. DM'nin Etiyolojik Sınıflaması	33
Tablo 5. DM' nin komplikasyonları	38
2.3.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	52
Tablo 6. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları.	80
Tablo 7. Organizmada bulunan endojen antioksidan savunma sistemleri.....	87
Tablo 8. Böbrek dokusu histopatolojik bulgular [Ortalama $\pm$ SH]	110
Tablo 9. Oksidan durum parametre [Ortalama $\pm$ SH]	112

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1. MDA standart grafiği.....	102
Grafik 2. NO standart grafiği.....	105

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	α_2 - reseptörlerin yerleşimi ve α_2 -agonistlerinin etki mekanizması	6
Şekil 2.	α_2 -adrenöseptör fizyolojisi.....	8
Şekil 3.	Deksmedetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı	9
Şekil 4.	α_2 - reseptör aracılı fizyolojik yanıtlar	18
Şekil 5.	Böbreğin genel görünümü	22
Şekil 6.	Böbreğin damarları ve kanlanması	24
Şekil 7.	Diyabetik nefropati patogenezi	44
Şekil 8.	Ksantin-hipoksantin metabolizması ve SOR oluşum şeması	67
Şekil 9.	Hücre zedelenmesinde sitoplazmik Ca^{+2} artışının sebepleri ve sonuçları	70
Şekil 10.	Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu	81
Şekil 11.	Diyabette artan glukoz ile oksidan stresin artışı	92
Şekil 12.	TBA-MDA kompleksi oluşumu	101
Şekil 13.	Nitrik oksit' in NEDA ve SA ile kompleks oluşturması reaksiyonu	104

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada streptozosin ile diabet oluşturulan ratlarda infrarenal abdominal aorta klempajı ile meydana gelen iskemiye, sonrasında klemplerin açılmasıyla oluşan reperfüzyona ve bu reperfüzyona bağlı oluşacak iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarına deksmedetomidin anestezisinin böbrek üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

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

Abdominal aort anevrizma cerrahisi gibi infrarenal abdominal aortanın klemplenmesiyle kan akımının geçici olarak kesintiye uğratılması sık uygulanan bir cerrahi prosedürdür. Kesintinin sonlandırılması ile kan akımının ve oksijenin tekrar temin edilmesini tanımlayan reperfüzyon dönemi, iskemik periyotta

meydana gelen hücresel düzeydeki hasarı kötüleştirmektedir. Bu fenomen “iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı” olarak bilinmektedir (8,9).

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

Yüksek oranda mortaliteye neden olan farklı etyolojik faktörler arasında, I/R hasarı perioperatif ABH’ nın önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Böbreğin total ya da lokal vasküler kaynağının geçici yoksunluğu sonrasında, kan akımının yeniden, sürekli ve şiddetli sağlanması, histopatolojik olarak vasküler, tübüler ve inflamatuvar bozulmalarla karakterize post-iskemik renal parankim hasarına neden olur (10).

İnfrarenal abdominal aort cerrahisi sırasında cerrahi teknik olarak uygulanan kros klemp ve sonrasında kros klempin kaldırılmasının aortik I/R hasarının gelişimi ile sonuçlandığı bilinmektedir (11). Aortik I/R hasarı sonucu ortaya çıkan; serbest oksijen radikalleri (SOR)’nin oluşumu, sistemik vazokonstrüktif mediatörler, nötrofil aktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt uzak organ hasarına neden olmaktadır (11,12). Bu nedenle aortik I/R’nin indüklediği böbrek hasarı; aort cerrahisi sonrası yüksek

mortalite ile seyreden ABY gelişiminde önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir (13).

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

Özellikle alt ekstremité I/R dönemi sonrasında oluşan uzak organ hasarında böbrekler hedef organ konumundadır ve bu durum klinik olarak önem taşımaktadır. Lökosit aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıt end organ hasarında en önemli rolü oynar. Ayrıca I/R bağlı hasarda anjiotensin, katekolaminler ve endotelin gibi mediyatörlerin de miktarları artmakta, buna bağlı olarak vazokonstrüktör etkiler oluşmaktadır (14).

Anestezide sevofluran, izofluran, deksmedetomidin ve ketamin de dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar I/R hasarını engellemek için kullanılmaktadır (15,16).

Alfa 2 (α_2)-adrenoseptör agonisti deksmedetomidinin, sedatif, analjezik ve sempatolitik özellikleri vardır (17). Seçici ve güçlü α_2 -adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidin, yoğun bakımda yatan hastaların sedasyonu için 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. O zamandan beri, giderek artan sayıda araştırma makaleleri bu tür rejyonel ve genel anestezi gibi diğer olası endikasyonları raporlayarak ortaya çıkarmıştır (18,19).

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

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deksmedetomidin

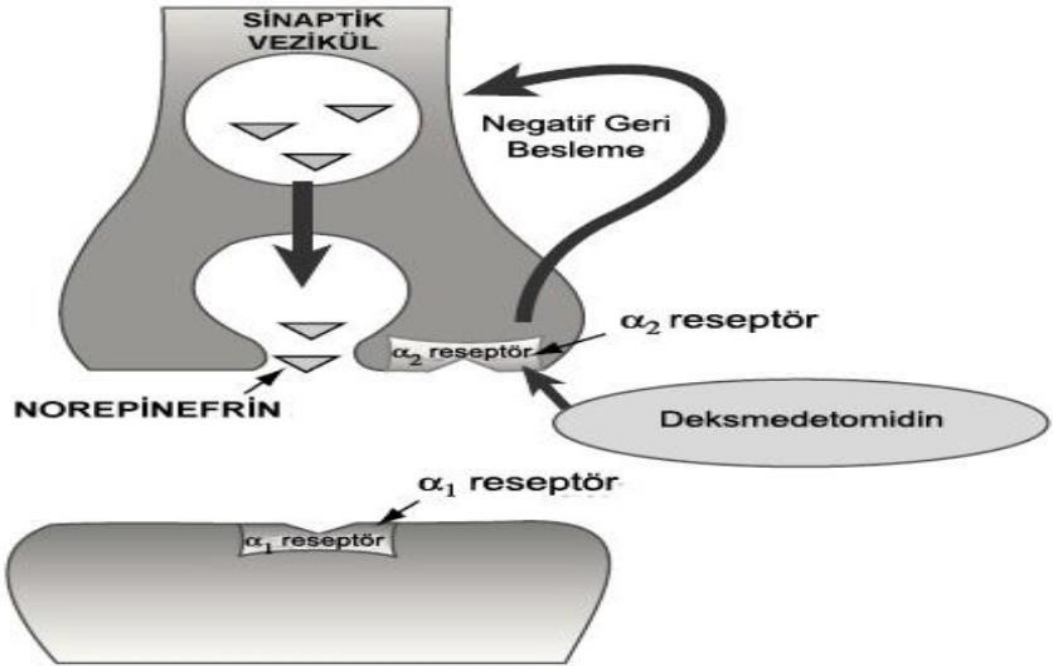
Deksmedetomidin lipofilik yeni bir α -metilol derivesi olup geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif α_2 -adrenoseptör agonistidir. Anesteziye premedikasyonda, ko-indüksiyonda, rejyonel anestezide ve yoğun bakımda koopere sedasyon amacıyla kullanılmakta ayrıca anksiyolizis ve solunum depresyonu olmadan analjezi sağlamaktadır (20).

2.1.1. α -reseptör fizyolojisi

Adrenerjik reseptörler, çeşitli aminlere verdikleri cevaplar temel alınarak Ahlquist tarafından ilk olarak α ve Beta (β) olmak üzere ikiye ayrılmışlardır. α_2 -adrenerjik agonistler, analjezi ve sempatolizis oluşturdıkları ölçüde sedasyon, anksiyolitik ve hipnotik etki de sağlarlar. Deksmedetomidin, α_2 reseptörler üzerinde, α_1 'e göre 1600 kat daha fazla bir seçiciliğe sahiptir (21). α veya β reseptörlerin aktivasyonu bazı dokularda eksitasyon; bazılarında ise inhibisyon oluşturur. Nöroeffektör bileşkede α_1 -adrenoreseptör agonistlerinin bağlanması; vazokonstriksiyon, glikojenoliz ve kalp hızında artış ile sonuçlanabilir. Sempatik sinir uçlarındaki α_2 -adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu bir katekolamin olan noradrenalinin salınımını engellenir. Santral sinir sistemi (SSS)'deki çoğu adrenoseptörlerin nöradrenerjik yollar ile beyin sapında özellikle de beyinde

predominant noradrenerjik nükleus olan lokus seruleus'da yüksek reseptör dansitesi vardır (22).

α_2 -reseptörler, çoğunlukla sinir terminallerinin presinaptik bölgesinde yerleşerek nörotransmitterlerin serbestleşmesini düzenler, postsinaptik ve sinaps dışı bölgelerde de bulunabilirler. Presinaptik α_2 -reseptörler negatif geri besleme mekanizması ile noradrenalin ve adenosin trifosfat (ATP)' in serbestleşmesini düzenledikleri için klinik olarak daha fazla öneme sahiptirler (Şekil:2), (23).



Şekil 1. α_2 - reseptörlerin yerleşimi ve α_2 -agonistlerinin etki mekanizması (23)

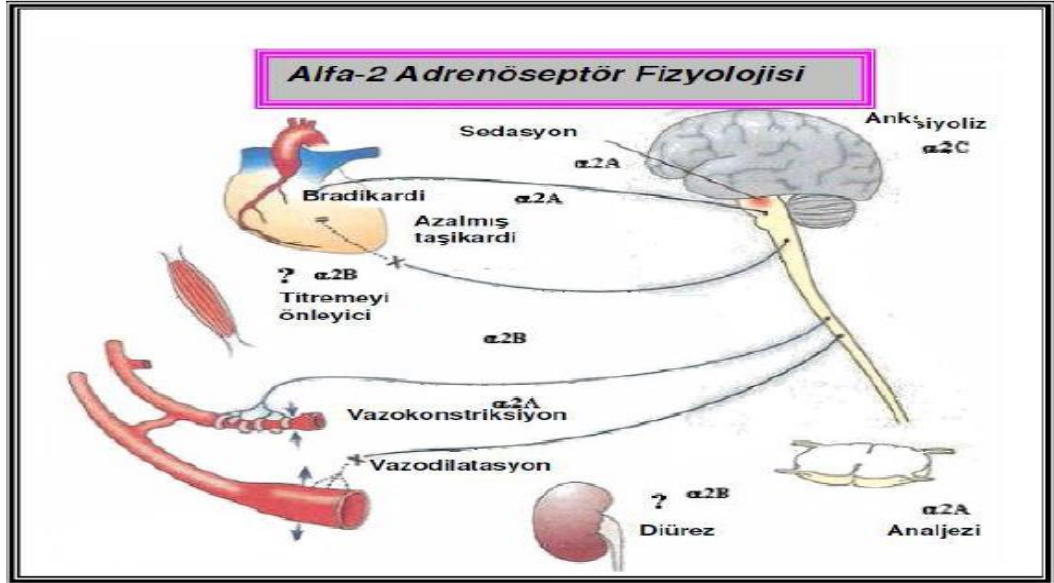
2.1.2. Etki Mekanizması

Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik α_2 -adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. α_2 selektivitesi, düşük ve orta derecedeki dozların yavaş verilmesiyle görülmektedir. α_2 -adrenoreseptörlerin noradrenerjik transmisyonunda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestezi koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. α_2 -adrenoreseptörler volatil anestetikler ve İ.V anesteziklerin ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye sahiptir (24).

Deksmedetomidin bir imidazol bileşiği olup, medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir. Etki mekanizması klonidin de dahil olmak üzere diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Beyin ve spinal korddaki reseptörlerin aktivasyonu sinirsel ateşlemeyi inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonu ise tükürük salgılamada azalma, sekresyonlarda azalma ve gastrointestinal sistemde barsak motilitesinde azalma, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılma; renin salgılamasının inhibisyonu, glomerüler filtrasyonda ve böbreklerden sodyum ve su salgılamada artma, intraoküler basınçta azalma ve pankreastan insülin salgılamada azalmaya sebep olur.

Genel olarak presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu norepinefrin salgılamasını inhibe eder, ağrı sinyallerinin yayılımını durdurur. SSS' deki postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu ise sempatik aktivasyonu

inhibe ederek kan basıncını ve kalp hızını düşürür. Deksmetomidin bu etkileri kombine ederek analjezi, sedasyon ve anksiyoliz oluşturur (23), (şekil 2).



Şekil 2. α_2 -adrenöseptör fizyolojisi

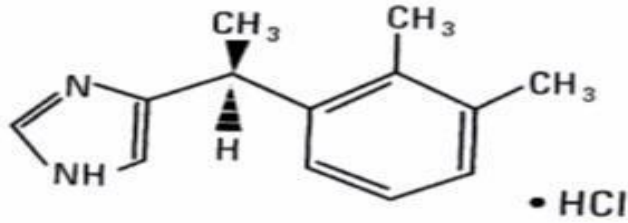
α_2 -agonistler, locus seruleustaki α_2 -reseptörlere etki ederek sedatif-hipnotik etkilerini gösterir. Analjezik etkileri ise locus seruleus ve spinal korddaki α_2 -reseptörler aracılığıyla ortaya çıkar. Uzun süreli uygulamayla α_2 -agonistlere tolerans gelişebilir (21).

Deksmetomidinin tüm etkileri, sedasyon ve sempatolitik etkileri bir α_2 -adrenerjik antagonisti olan “atipamezol” uygulanarak kolaylıkla geri çevrilebilmekte olup; atipamezolün yarı ömrü de 1, 5-2 saattir (25).

2.1.3 Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{16}N_2$ HCL'dir (26). Medetomidin α_2 -adrenoseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. α_2 -adrenoseptörler uyarıldığında noradrenalin salınımını engeller, sempatik aktiviteyi inhibe eder, kan basıncını ve kalp hızını azaltır ve sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar (23).

Pka: 7,1, Ph: 4,5-7 arasında olan deksmedetomidin berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur (26).



Şekil 3. Deksmetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı

2.1.4. Deksmetomidin Farmakokinetiği

Deksmetomidin α_1 -adrenoreseptörlere kıyasla, spesifik ve selektif olarak 1600:1 oranında α_2 -adrenoreseptörler üzerinde etki yapmaktadır. Deksmetomidin farmakokinetiği cinsiyet ve yaşa bağımlı olarak değişiklik göstermez (23).

Yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı olan deksmedetomidinin, ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı vardır. Deksmetomidin % 94 oranında plazma proteinlerine bağlanır (26).

Deksmetomidin hızla elimine olur ve karaciğerde büyük oranda metabolize olarak hem idrar hem de feçesle atılır. % 41 oranında konjugasyona, % 21 oranında N-metilasyona veya konjugasyonu takiben hidroksilasyona uğrar (21). Radyoaktif işaretlenmiş dozunun % 95'i idrarla ve % 4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukuronoidlerdir (26). Temel metabolitler N-glukuronitler (G-DEX-1 ve G-DEX-2) ve N-metil-O glukronittir. Bilinen aktif metaboliti yoktur. Deksmetomidin hızlı bir sedasyon başlangıcı sağlamaktadır, bu etki infüzyonların süresi boyunca sabittir (27). Deksmetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir, fakat infüzyon süresine bağlı olarak, 10 dakikalık infüzyon sonrası 4 dakikadan, 8 saatlik infüzyon sonrası 250 dakikaya kadar değişir. Deksmetomidin ile postoperatif sedasyon uygulanan hastalar, gönüllülerde görülene benzer farmakokinetik gösterirler (21).

2.1.5. Deksmetomidin Farmakodinamiği

α_2 -adrenoseptörler, SSS, periferik sinirler (somatik ve otonomik) ve otonomik gangliyonlarda bulunurlar. α_2 selektivitesi, düşük ve orta büyüklükteki dozların (10-300 $\mu\text{g/kg}$) yavaş olarak verilmesiyle gösterilmiştir. Çok yüksek dozlarda (> 1000 $\mu\text{g/kg}$) veya daha düşük dozların hızlı infüzyonunda α_2 ve α_1

aktivitesi görülmüştür. Moleküler, biyolojik ve radyonükleik bağlama teknikleri kullanılarak yapılan araştırmalarda α_2 -adrenoseptörlerin üç ana tipi tanımlanmıştır. Bunlar α_2 -A, α_2 -B, α_2 -C reseptörleridir. Bu üç subtip G-proteine bağlı reseptörlerdir. Bu reseptörlerin inhibisyonu veya aktivasyonu, adenilat siklaz ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) ile kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarını inhibe, potasyum kanallarını hiperpolarize ederek oluşmaktadır. Norepinefrin salınımının düzenlenmesinden α_2 -A subtipi sorumlu tutulmaktadır (27).

Deksmedetomidinin invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir, fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir (26).

2.1.6. Deksmedetomidinin Klinik Etkileri

Deksmedetomidin prelinik olarak potent, nonselektif α_2 -adrenoseptör agonisti ilaç olarak tanımlanmıştır. Klonidinin parsiyel agonistik etkilerine rağmen deksmedetomidine tam agonistik aktiviteye sahiptir (27).

2.1.6.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

α_2 -agonistlerin kardiyovasküler sisteme başlıca etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler dirençte ve dolaylı olarak miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalmadır (21). Deksmedetomidinin sempatolitik etkisi ile doza bağımlı olarak plazma norepinefrin

konsantrasyonunda düşme ve bunun sonucunda yine doza bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalma yapar (28). İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Deksmetomidinin 2 µg/kg İ.V bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra, bazal değerlere göre başlangıçta kan basıncında %22 oranında bir artış, kalp hızında ise %27 oranında bir azalma meydana gelmektedir. Deksmetomidin hızlı İ.V verilmesi kan basıncında geçici bir artış oluşturur. Kan basıncında başlangıçta görülen bu artış muhtemelen deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörler üzerindeki etkisine bağlıdır. Kalp hızı 15 dakika içerisinde normal değerlere dönmektedir ve kan basınçları da 1 saat içerisinde bazal değerlerin %15 kadar altına inmektedir. Aynı dozun İ.M enjeksiyonunda kan basıncında başlangıçtaki artış görülmemektedir ve hem kalp hızı hem de kan basınçları bazal değerlerin %10 sınırları içerisinde seyretmektedir (29).

Deksmetomidin ciddi bradikardiye (< 40 atım/dk), nadiren de sinüs arrestine yol açabilir. Bu epizod sıklıkla spontan olarak geri döner veya antikolinergikler ile kolaylıkla tedavi edilir.

Deksmetomidinin iskemik miyokard üzerinde yararlı etkileri olacağı düşünülmektedir. Ayrıca serum laktat düzeylerini azaltır (21).

2.1.6.2. Santral Sinir Sistemine Etkileri

α_2 -agonistler, lokus seruleustaki α_2 -reseptörlere etki ederek sedatif-hipnotik etkilerini gösterir. Analjezik etkileri ise lokus seruleus ve spinal korddaki

α_2 -reseptörler aracılığıyla ortaya çıkar. Deksmedetomidin ile oluşan sedasyonun kalitesinin, gama-amino butirik asit (GABA) sistemi veya diğer sedatifler aracılığıyla oluşandan farklı oluşu ilginç bir gözlemdir. α_2 -agonistlerin oluşturduğu sedatif etki, endojen uyku düzenleyici yollar üzerinde oynadığı rol aracılığıyla (21).

Yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlama, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine deksmedetomidin teorik olarak tamamen uymaktadır. Deksmedetomidin faz 3 çalışmalarda klinik olarak etkili bir sedasyon sağlamıştır (20).

Deksmedetomidin, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle analjezi oluşturarak postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. α_2 -adrenerjik agonistlerin opiyoid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Çok selektif α_2 -agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada gösterilmiştir. α_2 -agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adreseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmedetomidinin analjezik koruyucu etkisi preemtif analjezik etki veya rezidüel additif etki ile açıklanabilir. Birçok çalışmada deksmedetomidin ve medetomidinin doza bağımlı analjezi oluşturdukları gösterilmiştir (20).

2.1.6.3. Solunum Sistemine Etkileri

Gönüllülerde deksmedetomidin; ciddi sedasyon oluşturan konsantrasyonlarda dakika ventilasyonunu azaltmakta, ancak artan karbon dioksit (CO₂)' e solunumsal cevabı değiştirmemektedir. Ventilasyonda görülen değişiklikler, doğal uykuda gözlenen değişiklikler ile benzerlik göstermektedir (21). Deksmetomidinin ilginç bir özelliği de benzodiyazepin veya opiyoidler gibi diğer sedatif ajanlarla karşılaştırıldığında minimal solunum depresyonu oluşturmamasıdır. Deksmetomidin spontan soluyan sedatize hayvanlarda solunum üzerine etkisizdir veya çok az etki etmektedir (22). Deksmetomidin, alfentanille kombine edildiğinde daha fazla solunum depresyonuna yol açmadan analjeziyi artırır (23).

2.1.6.4. Anestezik İhtiyacını Azaltıcı Etkisi

Deksmetomidinin anestezik ihtiyacını azalttığına dair birçok yayın mevcuttur. Cerrahi sırasında deksmedetomidin infüzyonunun plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, deksmedetomidinin izofluran ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (30). Deksmetomidin anestezisi indüksiyonunda barbiturat ihtiyacını azaltmıştır (25). α_2 -adrenerjik agonistler anestezisi için değerli olan birçok özellikler taşımaktadırlar. Ancak insanlarda anestezik konsantrasyonlarda görülen kardiyovasküler etkileri (hipotansiyon ve bradikardi) onların primer bir anestezik ajan olarak kullanılmasını önlemektedir. Bu yüzden

onların anestezideki rolü anesteziik ilaçlara bir adjuvan olmakla sınırlanmaktadır (27).

Beyinde ve spinal korddaki postsinaptik α_2 -reseptörlerin aktivasyonu nöronal ateşlemeyi inhibe ederek, hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye yol açar (23). Genel olarak, α_2 -adrenoseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin serbestleşmesini inhibe ederek ağrı sinyallerinin ilerlemesini sonlandırır (23,31). SSS' deki α_2 -reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktiviteyi inhibe ederek sistemik arter basıncını ve kalp atım hızını düşürebilir. Bu etkilerin tümü birlikte düşünüldüğünde, α_2 -reseptörlerin uyarılmasıyla analjezi, sedasyon ve anksiyolizin bir arada oluştuğu söylenebilir (23).

2.1.6.5. Renal Fonksiyonlara Etkileri

α_2 -reseptörleri renal parankimal, distal tübüller ve peritübüler vasküler yapılarda yaygın olarak bulunur (10). Böbrekteki α_2 -adrenoreseptörlerin uyarılması üriner sistemde diürece ve natriürece sebep olur (32). Deksmetomidin idrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır (33). Diüretik etkisini vazopressin salınımında azalma, renin salınımında inhibisyon, atriyal natriüretik peptit salınımında artma yaparak gösterir (23,32). α_2 -reseptör agonistleri klinik olarak perioperatif böbrek fonksiyonunu ve üriner akımı iyileştirir (34,35).

Hayvan çalışmalarında α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin renoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (10,34,36-38). Deksmetomidinin riner outputu artırdığı, idrar osmolalitesini azaltarak prerenal antidiüretik cevabı geri döndürdüğü saptanmıştır (23). Deksmetomidinin renal hasarı önleyici mekanizması kesinlik kazanmamakla birlikte böbreklerden presinaptik noradrenalin salınımının azalmış olması, strese bağlı olarak artan dolaşımdaki noradrenalin düzeylerinin düşmesi ile sağlanan glomerüler filtrasyon ve renal kan akımındaki düzelmenin etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Deksmetomidin cerrahi sırasında uygulandığında plazma katekolamin düzeylerini düşürmekte, hemodinamik stabilite sağlamakta ve idrar debisini artırmaktadır (39,40).

Lampiainen ve ark. deksmedetomidinin antienflamatuar özellikleri sayesinde böbreği I/R hasarına karşı koruyabildiğini ne süren önceki çalışmalarla birlikte (10), deksmedetomidinin I/R' un indüklediği monosit/makrofaj hücrelerinin infiltrasyonuna karşı belirgin koruma sağladığını tespit etmiş (41).

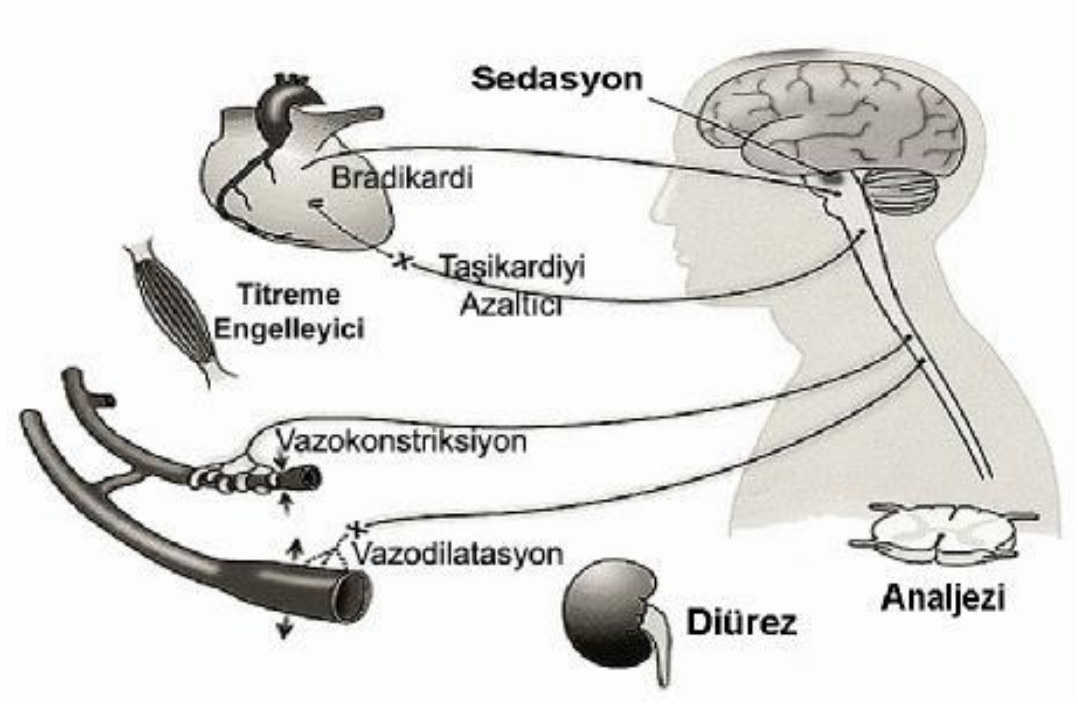
2.1.6.6. Diğer Etkileri

Deksmetomidin ile yapılan çalışmaların büyük kısmı ilacın sedatif ve analjezik etkilerine yöneliktir. Ancak α_2 -reseptörlerin organizmadaki dağılımları göz önünde bulundurulduğunda, farklı etkilerinin olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda diğer potansiyel etkileri de araştırılmıştır.

Hoffman ve ark. (31), deneysel *inkomplet* serebral iskemi modelinde, iskemiden 30 dakika önce intraperitoneal yolla farklı iki dozda deksmedetomidin (10µg/kg ve 100 µg/kg) uygulamasının nörolojik hasar üzerindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; deksmedetomidin uygulanan gruplarda nörolojik hasarın doza bağımlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Ratlarda gerek fokal (42) gerekse global (43) serebral I/R modellerinin kullanıldığı çalışmalarda deksmedetomidinin, hem iskemik hasarı azaltarak hem de plazma tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) konsantrasyonlarını düşürerek nöroprotektif etki gösterdiği saptanmıştır.

Deksmedetomidinin postoperatif dönemde terleme sıklığını azalttığı görülmüştür. Ayrıca deksmedetomidin lokal anestezi ile katarak cerrahisi geçirecek hastalara operasyondan 45 dk önce 2 µg/kg İ.M deksmedetomidin verilmesinin intraoküler basıncı %35 oranında düşürdüğü bulunmuştur.

Deksmedetomidin sıklıkla salivasyonu azaltır. Doza bağlı olarak büyüme hormonu sekresyonunu, plazma renin aktivasyonunu ve prolaktin seviyesini etkilemeksizin arttırmıştır. Teorik olarak α₂-agonistler plateletlerin agregasyonunu artırır. Klinikte buna ilişkin delillere rastlanmamıştır (23).



Şekil 4. α_2 - reseptör aracılı fizyolojik yanıtlar (23)

2.1.7. Kullanımı ve Dozaj

Deksmedetomidin, anestezi indüksiyonunda endike değildir. Rolü büyük ölçüde, 24 saatten kısa süreli postoperatif sedasyonla sınırlandırılmıştır. Hipnotik ve opiyoid ihtiyacının azaltılmasında anesteziye yardımcı olabilir. Deksmedetomidin, 2 $\mu\text{g/kg}$ fentanille karşılaştırıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtın azaltılmasında daha etkilidir. Yoğun bakım hastalarında sedasyon için deksmedetomidin ile sedasyon uygulandığında *weaning* sırasında daha stabil bir hemodinami sağlanmaktadır (21).

Deksmedetomidin kontrollü infüzyon pompaları kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve arzulanan klinik etkiye göre titre

edilmelidir. Yetişkin hastalar için 10 dk boyunca 1 µg /kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0,2-0,7 µg /kg/sa'lik bir idame dozu verilmelidir. Deksmetomidin uygulama öncesi %0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile dilüe edilmelidir. Dilüsyondan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişse atılmalıdır (23).

2.1.8. Yan Etkileri

Deksmetomidinin teratojenik etkileri henüz çalışılmamıştır, fakat ilaç plasentayı geçmektedir. Deksmetomidinin yan etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon ve hipoksiyi içermektedir (44). Doz aşımı birinci dereceden veya ikinci dereceden atrioventriküler bloğa neden olabilir. Deksmetomidinle birlikte görülen yan etkiler ilacın yükleme dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Yükleme dozunu vermeyerek veya azaltarak bu etkiler ortadan kaldırılabilir. Deksmetomidinin uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır, fakat klonidinde görüldüğü gibi adaptasyona bağlı değişiklikler veya çekilme sendromu deksmedetomidinde de beklenebilir (23).

2.1.9. İskemi Reperfüzyon Hasarında Deksmetomidinin Rolü

Beyinin birçok bölgesinde epinefrin ve noradrenalin *full* agonist olarak davranırken, deksmedetomidin *parsiyel* agonisttir. Oysa; deksmedetomidin α_2B -adrenoserptör de full agonistken; α_2A -adrenoseptör ve α_2C -adrenoseptörde' de parsiyel agonisttir. Agonist ilişkili aktivitedeki bölgesel farklılıklar; α_2

adrenoseptör ile çiftleşen Gi/o subtiplerinin ekspresyon seviyelerindeki bölgesel farklılıklara ve/veya α_2 adrenoseptör subtiplerinin dağılımındaki farklılıklara bağlı olabilir.

Deksmedetomidine bağlı olan kan akımındaki düşüş spesifik organlar arasında büyük farklılık gösterir. Arteriovenöz anastomozlar ve derideki kan akımı %70-90 azalırken, renal kan akımı %30 azalır ve serebral kan akımı ise bazal kan akımı yüksekken değişir. Bu durumda hemodinamik değişkenlerde büyük düşüş meydana gelir. Bu bilgiler gösteriyor ki; deksmedetomidin kan akımında belirgin tekrar dağılımına neden oluyor ve belirgin olarak kan akımını daha az vital olan organlarda ve şantlarda düşürüyor. Bu tekrar dağılım ile deksmedetomidin çeşitli organlarda tam koruma yapar; organların bu yönleri aşağıda belirtilmiştir (45).

2.2. Böbrek

2.2.1. Anatomi ve Histoloji

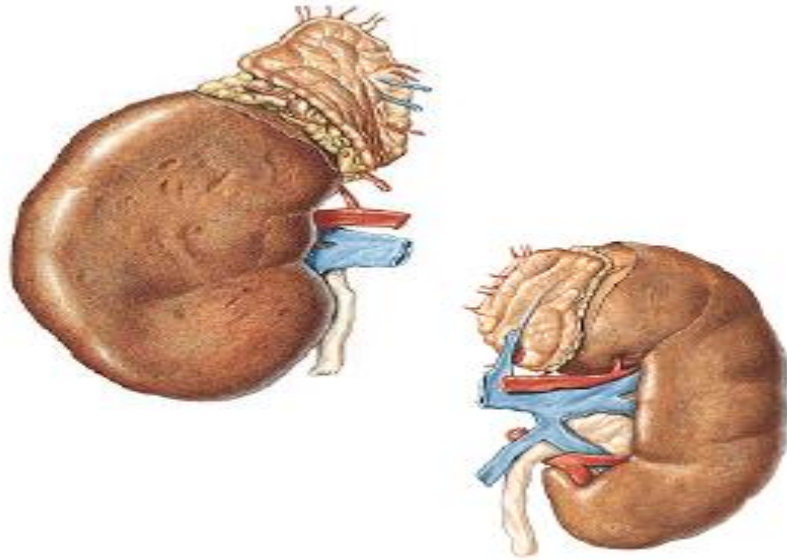
Böbrekler kolumna vertebralis'in her iki tarafında ve karın arka duvarının üst kısmında bulunurlar. Böbreklerin etrafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar. Ön yüzünü periton zarı örter (46). Üst uçları 12. torakal vertebranın üst kenarı, alt uçları 3. lumbal vertebra seviyesinde bulunur. Karın boşluğunun sağ üst yanında karaciğer bulunması sebebiyle sağ böbrek sol böbreğe nazaran daha aşağıdadır (47). Her böbrek insanlarda yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm

genişliğinde ve 2,5 cm kalınlıktadır. Sol böbrek sağa nazaran biraz daha uzun ve dardır (48). Böbrekler kuru fasülye şeklindedir (Şekil-5), (49).

Böbrekleri kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak incelediğimizde renk ve fonksiyon olarak iki farklı bölümden oluştuğunu görürüz. Daha açık renkli (kırmızı) dış bölüme korteks, daha koyu renkli (kahverengi-kırmızı) ve çizgili bölüme medulla denir. Orta bölümdeki boşluğa sinus renalis adı verilir. Korteks, renal korpüsküller, kıvrımlı ve düz tübüleri, toplama tübüllerini ve kanallarını bulundurur. Medulla renal korpüskül bulundurmaz; düz tübüleri ve toplayıcı kanalları içerir. Böbreğin mediyal kenarı hilum denilen derin ve vertikal çukur bulundurur. Kan damarları, sinirler ve üreterler bu bölgeden böbreğe giriş ve çıkış yaparlar (48).

Hilumda üreterler genişleyerek renal pelvisi meydana getirirler. Renal pelvis dallara ayrılarak renal kaliksleri oluşturur. Major kalikslerden minör kaliksler oluşur (47). Genelde her bir böbrekte iki major kaliks, 10-12 minör kaliks mevcuttur. Minör kalikslerin uç bölümleri papilla olarak adlandırılır. Her papillanın uç bölümleri toplama kanallarının açılması sebebiyle deliklidir ve papillanın uç bölümlerine *area cribrosa* adı verilir (48). Vertikal kesitlerde her papillanın piramidal şekilli böbrek dokusunun tepe noktasında bulunduğu görülür. Medüller piramid olarak adlandırılan bu bölümler düz seyirli tübüller ve bunlara paralel ilerleyen kan damarları sebebiyle çizgili görünümündedirler. İnsan böbreğinde yaklaşık olarak 8-18 piramid bulunur (50).

Böbreği içten dışa doğru *capsula fibroza*, *capsula adipoza* ve *fascia renalis* olmak üzere üç kılıf sarar. Karın arka duvarında retroperitonal olarak yerleşen böbrekler bazı hallerde biraz aşağı ve yukarı doğru hareket edebilirler. Üst kısımlarının diafragmaya dayanması sebebiyle derin inspirasyonda 1-2 cm aşağı inerler. Böbrekleri yerlerinde tutan en önemli yapılar böbrek damarları ve *fascia renalis*'tir. Ayrıca *capsula adipoza* ve pararenal yağ tabakasının da katkısı olur (51).



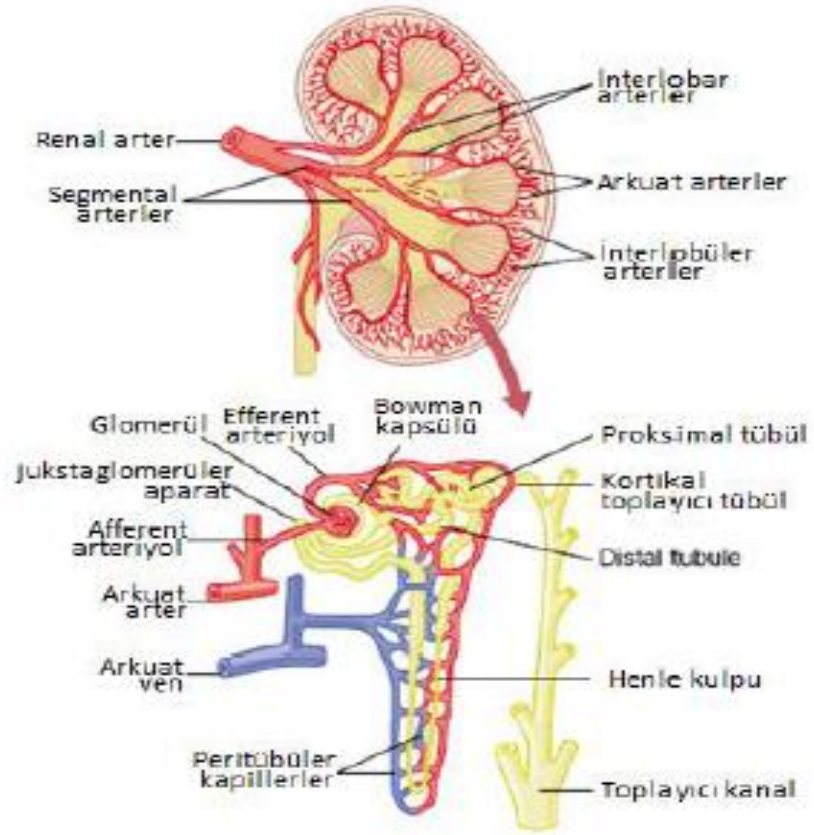
Şekil 5. Böbreğin genel görünümü (49).

Böbreğin kan akımı normal koşullarda kalp debisinin % 22'sidir ve yaklaşık olarak 1100 ml/dk'dır. Böbrek arteri hilum bölgesinde böbreğe giriş yapar. İnterlober, arkuat, interlobüler arterlere (radyal arter) ve aferent arteriyollere ayrılır (Şekil-6). Aferent arteriyoller, plazma proteinlerinden başka, bol miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı yer olan glomerüler

kapillerleri meydana getirir (52). Her glomerüler kapillerinin distal ucu toplanarak, böbrek tübüllerini çevreleyen, peritübüler kapiller adı verilen ikinci bir kapiller ağı meydana getirir. Peritübüler kapiller daha sonra venöz sistemin damarları olan interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven, en sonunda böbreği renal arter ve üreterle birlikte terk eden renal veni meydana getirirler. Böbrek kan dolaşımı glomerüler ve peritübüler kapiller olarak iki farklı kapiller yatağı bulunan özel bir dolaşımdır.

2.2.2. Fizyoloji

Böbrekler, idrar oluşturabilme yeteneğinde olan her birinde yaklaşık bir milyon kadar sayıda bulunan nefrondan oluşur. Her nefron çok miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve böbrek pelvisi içindeki yol boyunca filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübülden oluşur (54). Nefron, afferent ve efferent arteriollerden meydana gelen bir kapiller yumağı olan glomerül ile başlamaktadır. Glomerüller özelleşmiş bir kılcal damar ağından oluşmuştur.



Şekil 6. Böbreğin damarları ve kanlanması (53).

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

doğru çıkan henle kulpunu toplayıcı tübülle birleştirir. Sodyum, potasyum, klor, hidrojen atılımında ve geri emiliminde görev alır (55,56).

Glomerülden filtre edilen sıvı sırasıyla proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan geçer, renal papillaların içinden renal kalikse oradan renal pelvis ve üretere geçer (53,57).

Distal tübülüsün başlangıcı her nefronda, afferent ve efferent arterioller ile temas halindedir ve bu üç yapı *jukstaglomerüler apparatus* denen yapıyı oluşturur. Jukstaglomerüler

apparatusun görevi renin salgılamak, glomerüler filtrasyon ve renal kan akımının regülasyonunu idare etmektir. Jukstaglomerüler apparatusun distal tübülüsteki değişiklik gösteren hücrelerine *makula densa* denir ve distal tübülüsteki sıvının bileşimine göre jukstaglomerüler apparatusun aktivitesini ayarlar (58). Makula densa tübüldeki sodyum klorür değişikliklerini algılar ve jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını ve aferent arteriol direncinin düzenlenmesine yardım ederek glomerüler hidrostatik basıncı düzenler, böylelikle glomerüler filtrasyon hızını (GFR)'nin normale dönmesine yardım eder (53).

Endotelden kaynaklanan nitrik oksit (NO), böbrek damar direncini azaltır ve glomerüler filtrasyonu artırır. Prostaglandin-E₂, Prostaglandin-I₂ ve bradikinin de damarları genişleten ve glomerüler filtrasyonu artıran diğer otakoidlerdir (59).

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

- 1- Yabancı maddelerin, metabolik yıkım ürünlerinin, ilaçların ve hormon metabolitlerinin atılması
- 2- Su ve elektrolit dengesinin sağlanması
- 3- Arteriyel basıncın düzenlenmesi
- 4- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi
- 5- Eritrosit yapımının düzenlenmesi
- 6- 1,25-dihidroksi vitamin D₃ yapımının düzenlenmesi
- 7- Glikoneojenez (53,60,61).

Normal bir erişkin günde 1000-1500 ml idrar çıkartır. Bu son idrarın başlıca özellikleri şunlardır: Normal koşullarda 0°C'de idrar dansitesi 1015-1025 arasındadır. Yani plazmaya göre hipertoniktir. İdrar dansitesi genellikle idrar miktarı ile ters orantılıdır. Böbrekler fizyolojik koşullarda, organizmanın hidrasyon durumuna göre idrarı dilüe (1001-1002'ye kadar) ve konsantre (1035-1036'ya kadar) etme yeteneğine sahiptir. İdrar dansitesi 1008-1010 civarında ise izoosmotiktir. İdrar pH'sı sabit olmayıp belirli sınırlar içinde değişir. Böylece asit-baz dengesinin regülasyonunda rol oynar. Normal beslenen bir insanın idrar pH'sı 6.2 civarındadır. Ayrıca 4.8'e inebildiği gibi 8.2'ye kadar da çıkabilir (53).

2.3. Diyabetes Mellitus

2.3.1. Tanım

Diyabetes mellitus; insülin salınımının ve/veya insülinin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (62). DM kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma gibi akut ve hayatı tehdit eden durumlara neden olabilirken, uzun dönemde de mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara neden olarak morbidite ve mortalite de artışa yol açar (63,64).

Kontrolsüz diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasında ise görme kaybı ile sonuçlanan retinopati, renal yetmezliğe yol açan nefropati, ayak ülserleri, amputasyon ve Charcot eklemi riski taşıyan periferik nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlar ile cinsel disfonksiyona neden olan otonom nöropati sayılabilir. Diyabetli hastalar, aterosklerotik kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı için özellikle yüksek risk altındadır. Bunun yanı sıra diyabetik bireylerde hipertansiyon ve lipoprotein metabolizma bozuklukları da sıklıkla görülür (65,66).

2.3.2. Epidemiyoloji ve Prevelans

DM dünyada en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir (64). DM'nin küresel sıklığı nüfusun hızla yaşlanması, şehirleşme ve ilişkili yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olarak artmaktadır (67).

Diyabet için 2012 yılında 471 milyar dolar harcanmış olup, yarısı 60 yaş öncesi olmak üzere 4.8 milyon kişi diyabet ilişkili komplikasyonlardan dolayı ölmüştür (68). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-DSÖ) ise diyabetin 2030 yılında yedinci önde gelen ölüm sebebi olacağını tahmin etmektedir (69).

Diyabete bağlı komplikasyonlar düşük yaşam kalitesi, özürlülük ve ölümlerin önemli bir nedeni olup, tanı anında hastaların büyük bir kısmında (bazı çalışmalarda en az %50 ya da daha fazla) en az bir komplikasyon mevcuttur. Bu da diyabetin komplikasyonlarının çok yaygın olduğunun göstergesidir (64). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması 2009'a göre diyabetin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %81 oranında arttırdığı hesaplanmıştır (70).

Türkiye de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta % 7.2 ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT)'nin prevalansı % 6.7 olarak bildirilmiştir (71).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF)'nin 2013' de yayımlanan 6. Diyabet Atlası'nın son güncellemesine göre 2013 yılında 385 milyon kişi DM tanısı

almış iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Aradaki fark Tip 2-DM'li hasta sayısındaki artışa bağlı olup %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerdedir. Diyabetli hastaların çoğunluğunu 40-59 yaş arasındaki insanlar oluşturur (72). Bu 10 erişkinden biri diyabet olacaktır anlamına gelmektedir, yani her 10 saniyede bir yaklaşık 3 yeni vakaya ya da yılda hemen hemen 10 milyon vakaya eşittir. UDF Diyabet Atlasına göre ise 2011 itibarı ile Türkiye erişkin nüfusta (20-79 yaş) diyabet prevalansı %7,4'tür (64).

2010 yılında ise tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile diyabet prevalansı % 13.7 düzeyine ulaşmıştır (73,74).

Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler yer almaktadır. Bunlar; insülin yokluğuna neden olacak pankreasın beta hücrelerinin otoimmün harabiyetinden, insülinin etkisine rezistans gelişimine neden olacak anormalliklere kadar geniş bir yelpaze göstermektedir (65).

2.3.3. Semptomlar

DM genellikle Tablo 1' de belirtilen semptomlarla belirgin hale gelir. Tanıda özellikle daha az görülen semptomların varlığı dikkate alınmalıdır (75).

Tablo 1. DM'nin semptomları (75).

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

2.3.4. Tanı

Uzun yıllardır DM tanısı açlık plazma glukozu (APG) veya 2 saatlik 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konurdu. 2009 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), UDF ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) glikolize hemoglobin (HbA1c)' in tanıda kullanılmasını önermişlerdir (76). HbA1c $\geq$ 6.5, DM tanısı için eşik değer kabul edilmiştir (65,76,77). Ülkemizde DM tanısında Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından önerilen yaklaşımda ise HbA1c' nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler dikkate alındığında tanı amacıyla kullanılması şu an için uygun görülmemektedir (78).

DM için öngörülen yeni tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (76,77).

Tablo 2. DM'nin Tanı Kriterleri

- HbA1c $\geq$ %6.5 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) verilerine göre standardize edilmelidir.
veya
- APG $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) açlık için en az 8 saat kalori alımı olmamalıdır.
veya
- 75 g OGTT' nin 2. saatinde plazma glukoza $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/l *veya*
- Hipergliseminin klasik semptomları olan veya hiperglisemik krizde olan bir kişide rastgele plazma glukoza $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/l)

Yukarıdaki dört kriterden, herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Aşkar hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır (76).

HbA1c ölçümü ile APG veya OGTT sonuçları arasında her zaman uyum olmayabilir. Bir test ile DM tanısı konduktan sonra laboratuvar hatasını dışlamak için test tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. Ancak hastada hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomları varsa; bunun yanı sıra rastgele plazma glukoza $\geq$ 200 mg/dL ise test tekrarına gerek yoktur (76,77).

APG 100-125 mg/dl arası (bozulmuş açlık glukoza-BAG) ve 2 saatlik 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukoza 140-199 mg/dl arası (bozulmuş glukoz toleransı-BGT) prediyabet olarak adlandırılır (Tablo 3). HbA1c düzeyi %5,7-6,4 arasındaki değerler de prediyabet olarak kabul edilmiştir (76,77). BAG ve BGT

kendi içinde özel durumlar olarak değil, daha ziyade kardiyovasküler hastalıklar yanı sıra diyabet için risk faktörleri olarak görülmelidir. BAG ve BGT obezite (özellikle abdominal veya visseral obezite), yüksek trigliserid düzeyi ve/veya düşük HDL (High Density Lipoprotein) kolesterol ile giden dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir (65).

Tablo 3. Diyabet için yüksek risk kategorileri (prediyabet)

- | |
|---|
| <p>1) APG 100-125 mg/dl arası BAG</p> <p><i>veya</i></p> <p>2) 2 saatlik 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası BGT</p> <p><i>veya</i></p> <p>3) HbA1c %5,7-6,4</p> |
|---|

2.3.5. Sınıflama

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. 2009 yılında ADA, IDF ve EASD temsilcilerinin de dahil olduğu bir Uluslararası Uzman Komitesi, $\geq$ %6,5 eşik değeri ile diyabet tanısı için HbA1c testinin kullanılmasını tavsiye etmiş ve ADA 2010 yılında bu kriteri kabul etmiştir. Bunun yanı sıra diyabet tanısı için belirlenmiş glukoz kriterleri de (APG ve 2. saat plazma glukozu) geçerli kalmıştır (65).

Tablo 4 Diyabet için tanı kriterlerini özetlemektedir (65,76).

Tablo 4. DM'nin Etiyolojik Sınıflaması

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

2.3.5.1. Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90' ında otoimmün (Tip 1A), %10' unda nonotoimmün (Tip 1 β) beta hücre yıkımı vardır (75).

2.3.5.1.1. Tip 1A DM

Pankreas β hücrelerinin hücreyel aracılı otoimmün hasarı sonucu gelişen ve daha önceleri insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu formu, diyabetik hastaların sadece %5-10'unu oluşturmaktadır (65).

Tip 1 DM özellikle β hücre yıkımına bağılı olan bir formdur. Bu tipte ketoasidoz, koma veya ölümün gelişmesine engel olabilmek için insülin gereksinimi vardır. Tip 1 diyabetli kişiler klinik olarak hastalık belirgin hale gelmeden önce metabolik açıdan normaldirler fakat β hücre yıkım süreci bazı antikorların varlığında erkenden tespit edilebilir. Tip 1 diyabette genellikle β hücre yıkımına yol açan otoimmün süreci gösteren anti-glutamik asit dekarboksilaz antikor, anti-adacık antikor ve anti-insülin antikorları mevcuttur (65,79).

Tip 1-A diyabet insan lökosit antijen kompleksinin (HLA) DQ-A ve DQ-B lokusundaki alleller ve spesifik halotiplerle güçlü bir ilişkisi vardır. Diyabetin bu formunda β hücre yıkım hızı değişkendir. Hızlı ilerleyen formu genellikle çocuklarda görülür, yavaş ilerleyen form ise erişkinlerde görülür ve bazen latent otoimmün diyabet (LADA) olarak adlandırılır (65). Bazılarında hafif düzeyde açlık

hiperglisemisi varken bu durum hızla ciddi düzeyde hiperglisemiye veya ketoasidoza yol açabilirken, özellikle erişkinlerde rezidüel β hücre fonksiyonlarının olması nedeniyle hastalığın belirgin hale gelmesi yıllar içinde olmaktadır.

Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, çoklu genetik yatkınlığın yanı sıra tam olarak açıklanmamış çevresel faktörler ile de ilgilidir. En olası çevresel adaylar viral enfeksiyonlardır. Tip 1 diyabetin bazı viral enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu uzun yıldır bilinmektedir. Tip 1-A diyabetli hastalarda ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir (72).

2.3.5.1.2. Tip 1B DM

Tip 1 diyabetlerin bazılarında bilinmeyen bir etyoloji mevcuttur. Kalıcı insülinopeninin eşlik ettiği bu grup hastalarda ketoasidoza eğilim vardır, ancak otoimmünite söz konusu değildir. İdiyopatik diyabeti olan kişiler epizodik olarak ketoasidoza girerler ve epizodlar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği sergilerler (65,79).

2.3.5.2. Tip 2 DM

Daha önce insüline bağımlı olmayan diyabet ya da yetişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu formu diyabetli hastaların yaklaşık %90-

95'ni oluşturur ve insülin direnci ile genellikle rölatif insülin eksikliği olan bireyleri kapsar (65). Esas bozukluk; insülin sekresyonunda veya etkinliğinde yetersizlik olmasıyla karakterizedir. Bu formun etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte β hücre yıkımı tip 2 diyabette olmamaktadır (65,66). Tip 2 DM sedanter yaşam ve obezite gibi çevresel faktörlerle genetik yatkınlık gibi faktörlerin bir araya gelmesi ile oluşur (80). Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin yetmezliğinden ziyade göreceli olarak insülin fazlalığı ve insülin direnci mevcuttur. Tipik olarak tip 2 diyabetin erken evreleri insülin direnci ve aşırı postprandial hiperglisemiye neden olan azalmış insülin salgılanması ile karakterizedir. Bunu artmış kan glukoz konsantrasyonuna insülin yanıtının ilk fazının giderek bozulması izler (81). Diyabet teşhisi konduğunda ve sonrasında bu hastalarda glisemi kontrolü yapılması gerekse de hayatta kalmak için insülin tedavisine gereksinim duymayabilir (65,79).

2.3.5.3. Diğer Özel Tipler

Diyabetin diğer özel tipleri farklı özelliklerine göre ve altta yatan sorumlu mekanizmalara göre tanımlanmaktadır. Bu kategoriye farklı etyolojiye sahip sendromlar ve hatalıklarla birliktelik gösteren diyabetin değişik formları oluşturmaktadır (65).

2.3.5.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel DM (GDM) ilk kez gebelik sırasında oluşan, değişken bir yelpaze içinde bulunan glukoz intoleransıdır. Tüm gebeliklerin % 7'sinde gestasyonel diyabet görülmekle birlikte ABD'de yılda yaklaşık 200.000'den fazla vaka bildirilmektedir. Araştırma yapılan topluma ve kullanılan tanı koydurucu testlere göre değişse de prevalans % 1-14 olarak rapor edilmektedir (82). Genellikle gebelikle ilgili insülin karsıtı hormonların tepe yaptığı ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkar (83). Tekrarlayan gebeliklerde glukoz intoleransı ve diyabet gelişme olasılığı mevcuttur. GDM tanısı daha önce diyabetik olduğu bilinen kadınların hamileliğinde kullanılan bir terim değildir (65).

Tüm dünyada GDM taraması için pekçok test kullanılmaktadır (84). Daha önce glukoz intoleransı olan ileri yaştaki kadınlar, daha önceki gebeliklerinde makrozomik bebek doğuranlar, tip 2 diyabetin sık görüldüğü etnik gruptan olanlar ve APG herhangi bir dönemde yüksek bulunan kadınlar GDM açısından yüksek risk taşırlar (66,84).

Doğumla birlikte GDM'lerin 1/3 kadarı düzelir fakat kalan 2/3 ise aşikar diyabet veya BGT olarak devam eder (75). Uzun bir dönem sonunda GDM'li kadınlarda tip 2 DM gelişme riski yüksek saptanmaktadır (82).

2.3.6. Diyabetes Mellitus' un Komplikasyonları

Akut ve kronik olmak üzere DM' nin komplikasyonları Tablo 5'de gösterilmiştir (85). Diyabet; araştırma gruplarında körlüğün en sık nedeni, son

dönem böbrek yetersizliğinin en yaygın tek nedeni, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölümlerde 2-4 kat fazla risk sebebi ve nöropati sonucu nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının da en önemli nedenidir (86).

Tablo 5. DM' nin komplikasyonları

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

2.3.6.1 Akut Komplikasyonlar

DKA ve HHD, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki

farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez (78). DKA öncelikle tip 1 diyabeti olan bireylerde görölrken, non-ketotik hiperosmolar koma tip 2 diyabet olanlarda yaygındır (87). LA, ise daha seyrek görölen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve oral antidiyabetik) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (78).

2.3.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları pek çok organ sistemini etkiler ve morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur (87). Kronik hiperglisemiyle karakterize DM' de klasik olarak makro ve mikrovasköler komplikasyonlar meydana gelmektedir. Hipergliseminin yetersiz regöasyonu sonucunda hücre içi glukoz artışı mitokondriyal SOR oluşumuna neden olmaktadır. Artmış oksijen radikalleri oksidatif strese, vasköler permeabilite artışına ve doku inflamasyonu sonucunda hücre ölümlüne neden olmaktadır (88). Nonvasköler komplikasyonlar gastroparezi, cinsel işlev bozukluğu ve cilt değişikliklerini içerir. Kronik komplikasyonların bir sonucu olarak diyabet yetişkin

körlüğünün, düşkünlüğe neden olan çeşitli nöropatiler, kardiyak ve serebral hastalıkların en sık nedenidir. Diyabetin komplikasyonlarının tedavisi, hastalığın kontrolünden daha pahalıdır (87).

2.3.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetlilerde geri dönüşümsüz olarak proteinlerin glikozillenmesi biyokimyasal mekanizmalardan biridir. Artmış glukoz seviyesi sonucunda kırmızı kan hücreleri içindeki Hemoglobin-A glikozillenir. Ömürleri 120 gün olmasından dolayı HbA1c 2-3 aylık glisemik kontrolün göstergesidir. Diyabetiklerde küçük ve büyük kan damarlarının her ikisinde de sürekli olarak plazma proteini birikimi gözlenir. Bu birikim, AGE' nin birikmesi sonucu oluşabilir. Başka bir mekanizma ise hiperglisemi nedeniyle sorbitolün hücre içinde birikmesidir. Bu birikim endotel, sinir ve gözde gösterilmiştir (85,88).

2.3.6.2.1.1. Retinopati

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gözlenen vasküler komplikasyondur. 20-74 yaş arası yetişkinlerde en sık gözlenen körlük nedenleri arasındadır (76,78). DSÖ' ye göre dünyadaki 37 milyon körlük vakasının %4,8'inden diyabetik retinopati sorumludur (89). Glokom, katarakt ve gözün diğer hastalıkları da diyabetik hastalarda daha erken ve daha sık gözlenmektedir (76,78).

2.3.6.2.1.2. Nefropati

Diyabet, KBY' nin en sık nedenidir. Diyaliz ünitelerinde tedavi gören hastaların %50'si diyabetlidir. Diyabetli hastaların %20-40'ında diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik nefropatili hastaların %10-20'si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilir (66).

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropatinin en önemli nedeni hipergliseminin neden olduğu hücresel hasardır. Özellikle mezengiyal hücreler hipergliseminin toksik etkilerine karşı en duyarlı alanlardır (90). National Diabetes Fact Sheet 2011 verilerine göre, ABD' de 2008 yılındaki yeni böbrek yetmezliği olguların %44'ünden sorumlu olan diyabet, en önemli KBY nedenlerinden biridir (91).

2.3.6.2.1.2.1 Diyabetik Nefropati Seyri

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

Tip 2 diyabette normoalbüminürik olanlarla kıyaslandığında mikroalbüminürik olanlarda kardiyovasküler riskin 2-3 kat arttığı ve proteinürik hastalarda bunun 10 kat olduğu bildirilmektedir. Birleşik Krallık prospektif

diyabet çalışmasında 1998 yılında normoalbuminürikler için kardiyovasküler risk % 0.7, mikroalbuminüriili olanlarda % 2.0, proteinüriklerde % 3.5 ve artmış serum kreatinin olanlarda veya renal replasman tedavisi alanlarda %12.1 idi (92,93).

2.3.6.2.1.2.2 Diyabetik Nefropati Patogenezi

Glukoza bağımlı yolaklar renal hasar oluşturmada kilit bir rol oynarlar. Bu, artmış glikozilasyon ya da PKC gibi hücre içi çeşitli ikincil habercilerin biyokimyasal yolaklarının aktivasyonunu içerir. Bu yolaklar daha sonra MAP kinazları, NF-kappa B veya renal hasarı indükleyen çeşitli sitokinleri aktive ederler. Burada özel önemi olan, hem metabolik hem hemodinamik faktörlerin şekil-7’de de görüldüğü üzere diyabette renal hasarı oluşturmada benzer yolakları etkilemesidir (94,95).

2.3.6.2.1.2.3.1 Metabolik Faktörler

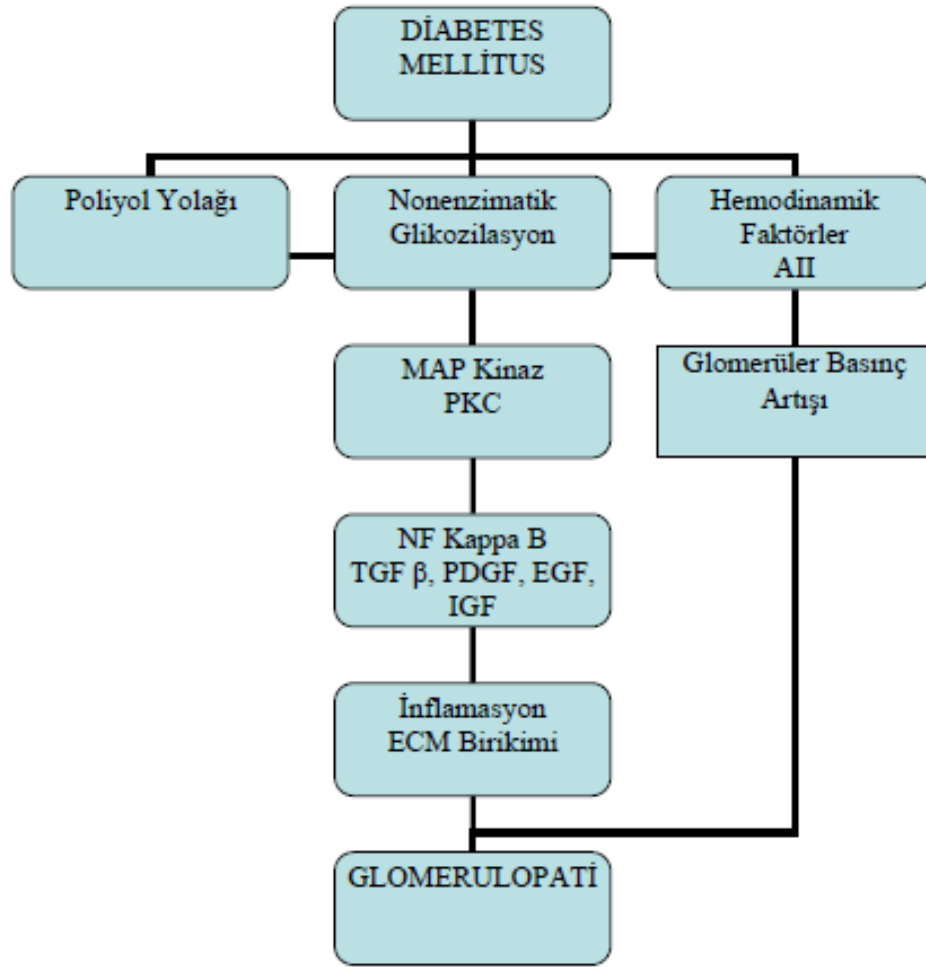
2.3.6.2.1.2.3.1.1 Glikolizasyon

Diyabet kronik hiperglisemi durumu olduğundan diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda glukoza bağımlı süreçlerin yer alması muhtemeldir. İleri glikozilasyon sürecinde glukoza lipidler ve proteinler arasında AGE oluşumuna yol açan, kendiliğinden oluşan, enzimatik olmayan bir reaksiyon vardır. Henüz özellikleri tam olarak belirlenememiş bu ürün ailesinin diyabetik böbrekte biriktiği gösterilmektedir (96).

2.3.6.2.1.2.3.1.2 Poliyol Yolağı

Diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda ayrıntılı olarak araştırılmakta olan diğeri metabolik yolak poliyol yolağıdır. Bu yolakta glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole indirgenir. Sorbitol birikimi myoinozitolün azalması ve hücrel yükseltgenme-indirgenme potansiyelindeki değışikliklerle ilişkilidir.

Poliyol yolağının araştırılmasında galaktozla beslenen ratlar kullanılmaktadır ve streptozotosin ile renal hasarlanmış diyabetik ratlarda gözlenenlere benzer bazı renal hemodinamik anormalliklere sahip oldukları gösterilmektedir. Bu, renal perfüzyon basıncındaki bir artışa cevaben bu ratlarda afferent arteriyolün konstriksiyon yeteneğinde bir kaybı içermektedir (97).



Şekil 7. Diyabetik nefropati patogenezi

2.3.6.2.1.2.3.1.3 Protein Kinaz C (PKC)

Protein Kinaz C hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini içeren bir seri işlevi etkileyen serin-treonin kinazlarının bir ailesidir. Diyabetik glomerüllerde PKC aktivitesinin arttığı bildirilmektedir. PKC'nin β II izoformunun oral olarak etkin bir inhibitörü, LY 333531, geliştirilmektedir. Bu bileşiğin diyabetik ratlarda hiperfiltrasyon ve albüminüriyi içeren çeşitli böbrek işlevlerinin

değişimini önlediği bildirilmektedir. Gerek başlangıç halindeki gerekse aşıkâr nefropatideki rolü klinik olarak araştırılmaktadır (98).

2.3.6.2.1.2.3.2 Hemodinamik Faktörler

Diyabetik nefropati diyabetik glomerüle iletilmesi muhtemel sistemik hipertansiyonla sık olarak biraradadır. Çalışmalar deneysel diyabette sistemik hipertansiyon olmasa bile glomerül içi basınçta bir artış olduğunu göstermektedir. Bu afferent arteriyolün efferente kıyasla olan nisbi dilatasyonu ile ilişkilidir.

Bir dizi vazoaaktif maddenin bu renal hemodinamik anormalliklerin gelişiminde özel bir şekilde yer aldığı kabul edilmektedir. Anjiotensin II (AII); afferent ve efferent arteriyoller tonüs, mezengial kontraksiyon, proksimal tübül solüt transportu üzerine olan etkileri de içeren bir dizi faaliyete sahiptir. Diyabetik böbrekte renin anjiotensin sisteminin çeşitli öğelerinin aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, diyabetik böbrek AII' ye karşı artmış duyarlılığa sahiptir. Bu bulgular diyabetik nefropatide anjiyotensin converting enzim 1 (ACEI) kullanımı için bir temel sağlamaktadır. AII'nin oluşumunu inhibe ederek etki gösteren bu sınıf ilaçlar şimdi diyabetik nefropatide geniş olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar sadece AII oluşumunu engellemek için faaliyet göstermezler aynı zamanda bradikinin adlı vazodilatörün yıkımını da engellerler.

AII'nin pek çok hemodinamik etkisi olmasına rağmen kısa süre önce bu hormonun hemodinamik olmayan etkilerinin böbrek hastalığında anahtar bir rol

oynadığı gösterilmiştir. Bu, renal sitokin üretimi üzerine doğrudan etkilerini ve makrofajlar gibi çeşitli böbrek kaynaklı olmayan böbrek hücrelerinin ortama toplanmasını içerir. Muhtemeldir ki, All'nin hemodinamik etkilerine ilaveten bu etkiler ACEI ve All antagonistleri gibi renin anjiotensin sistemini kesintiye uğratan ajanlarla bloke edilir (99).

2.3.6.2.1.2.3.3 Sitokinler

Diyabetik nefropati sadece bir dizi renal işlevsel anormallikleri içermez, aynı zamanda mihenk noktası hücre dışı matriks birikimi olan patolojik değişiklikleri de içerir.

Böbrekte hücre dışı matriks dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta/TGF- β) gibi skleroz yapmaya eğilimli büyüme faktörlerini içeren bir dizi sitokinlerin yanı sıra tip IV kollajen gibi bir dizi yapısal proteinlerden de oluşur. Bu büyüme faktörünün diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmektedir. TGF- β karşıtı antikorların uygulanması diyabetle ilişkili renal hipertrofiyi önler. Antikorlar yolu ile TGF- β 'nın blokajını içeren daha uzun süreli çalışmalar bu yaklaşımın diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikimini de önlediğini öne sürmektedir. Bu büyüme hormonunun rolü All ve AGE gibi kabul görmüş diyabetik nefropati medyatörlerinin bu sitokinin ifadesini artırdıklarını işaret eden hem in vitro hem de in vivo bulgularca daha da ileri bir şekilde öne sürülmektedir.

All'nin mesengial hücrelerde TGF- β yoluyla kollajen-IV üretimini teşvik ettiği in-vitro olarak gösterilmektedir. Diyabette, bir hayvan modeli olan subtotal nefrektomi modelinde ACEI ya da All reseptör antagonizmi ile All'nin in-vivo inhibisyonunun TGF- β 1 gen ifadesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedaviler sadece hücre dışı matriks birikiminin azalmasına yol açmaz, glomerüler ve tübülointerstisyel hasarın azalmasına ve böbrek işlevlerinin korunmasına da yol açar.

All'yi TGF- β ve renal hasara bağlayan bu yolak deneysel diyabetik nefropatide de gösterilmektedir. Endotelin gibi diğer vazoaaktif hormonlar da TGF- β 'yı uyarabilir. Çoğu çalışmanın TGF- β 'nın matriks sentezini önlemedeki rolü üzerine odaklaşmasına rağmen bu sitokin aynı zamanda matriks yıkımını da engeller. Gerçekten diyabetik böbrekte matriks yıkımının azaldığı, bunun muhtemelen TGF- β 'nın bu biyolojik faaliyeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (100).

AGE ürünlerinin dışarıdan verilmesi böbrekte TGF- β 'yı içeren bir dizi sitokini artırır. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar diyabetik damarlarda TGF- β 1, kollajen ve AGE ürünlerinin arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmış ve diyabetik damarlardaki artmış TGF- β 1 gen ifadesinin ileri glikozilasyon inhibitörü aminoguanidin uygulanması ile önlenebildiği gösterilmiştir.

Platalet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)' yi de içeren bir dizi diğer sitokinlerin de diyabetik böbrekte düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Vazoaaktif

hormonlar ve glukoz türevi ürünlerce de etkilenen bu sitokinlerin rolü tam olarak belirlenememiştir (101).

2.3.6.2.1.2.4 Diyabetik Nefropatide Tanı ve Tarama

Nefropati taramasına tip 1 diyabetli hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında idrarda albümin atılımı ölçülerek başlanmalı ve daha sonra yılda bir kez mikroalbüminüri kontrolü yapılmalıdır. Spot idrarda albümin (mg)/kreatinin (g) oranı için kesim noktası <18 mg/g olmalıdır (102). Bunun üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmektedir. Daha önceleri idrar albümin atılımının 30-299 mg/g bulunması 'mikroalbüminüri', >300 mg/g bulunması ise 'makroalbüminüri' olarak değerlendirilmekteydi. Benzer şekilde 24 saatlik idrarda albümin atılımı <30 mg/g ise normal, 30-299 mg/g ise mikroalbüminüri, >300 mg/g ise makroalbüminüri olarak adlandırılmaktaydı. Bununla birlikte yakın zamanda ADA tarafından, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri tanımlamaları yerine idrarda albümin atılımının kullanılmasını önermiştir. Buna göre 24 saatlik idrarda <30 mg/gün olması normal albümin atılımı, daha yüksek değerlerin ise persistan albüminüri olarak adlandırılması tavsiye edilmektedir (82).

Mikroalbüminürinin taranması Tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında gerçekleştirilmelidir. Mikroalbüminüri Tip 1 diyabette kısa sürede nadiren meydana gelir, bu nedenle Tip 1 diyabetli hastalarda tarama 5 yıllık bir hastalık süresinden sonra başlar. Tip 2 diyabetin başlangıcının tam tarihindeki güçlük

nedeni ile böyle bir tarama hemen tanı anında yapılmalıdır. Başlangıç taramasından sonra ve önceden gösterilmiş mikroalbüminüri olmadığında mikroalbüminüri için tarama yıllık olarak yapılmalıdır.

Kısa süreli hiperglisemi, egzersiz, idrar yolu infeksiyonları, belirgin hipertansiyon, kalp yetmezliği ateşli akut hastalık idrarla albümin atılımında geçici yükselmelere neden olabilir. Bu yüzden ideal olarak tarama sabah ilk idrar örneğini kullanarak bireyin glukozunun istikrarlı seyrettiği bir dönemde, araya giren bir akut hastalık olmadığında ve üriner sistem infeksiyonu semptomları bulunmadığında gerçekleştirilmelidir.

Mikroalbüminürinin ya da proteinürinin varlığı mutlaka diyabetik nefropatiyi vurgulamaz, böbrek hastalığının diğer nedenlerinin de dışlanması gerekebilir. Otoimmün hastalık gibi diğer bir sistemik hastalığın işaretleri için iyi bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Tip 1 diyabette kişinin retinopatisi varsa ve albüminüride, serum kreatininde ve kan basıncındaki ilerleyici artış diyabetin süresi ve diyabetik nefropatinin umulan doğal seyriyle uyumlu ise daha ileri araştırma gerekmez. Tip 2 diyabette nefropatinin retinopati ve diyabet süresi ile ilişkisi daha zayıftır fakat yine de farklı bir böbrek hastalığı için şüpheli özellikler yoksa daha ileri araştırma gerekmez. Şüphe varsa otoantikörler için test ve böbrek ultrasonografisi faydalı olabilir: Diyabetik nefropatide böbrekler simetrik ve normal boyuttadır. Böbrek biyopsisi bazen gerekir (93,103).

2.3.6.2.1.2.5 Diyabetik Nefropati Evreleri

Diyabetik nefropati evreleri şu şekilde özetlenebilir (104).

1.Hiperfiltrasyon Evresi

- * Glomerüller genişlemeye başlar
- * GFR normalden %20-40 kadar fazladır
- * Normoalbuminüri bulunur

2. Mikroalbuminüri Evresi

- * Bazal membranlarda kalınlaşma ve mezengiumda genişleme görülür
- * GFR normaldir
- * 30-300 mg/gün albuminüri bulunur
- * Yeni ortaya çıkan hipertansiyon veya önceden olan hipertansiyonda kombinasyon tedavisi ihtiyacı gelişir

3.Makroalbuminüri Evresi

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

4.Son Dönem Böbrek Yetmezliği

- * GFR 15 mL/d'nın altındadır, renal replasman tedavisi gerekir

2.3.6.2.1.3 Nöropati

Diyabetik nöropati uzun süreli diyabetin periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklardır. Tüm diyabetiklerin yaklaşık yarısında bir dereceye kadar polinöropati, mono-nöropati ve/veya otonom nöropati vardır (87,91). Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duysal polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (78).

2.3.6.2.1.3.1. Periferik Polinöropati

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

2.3.6.2.1.3.2. Otonom Nöropati

Diyabetik otonomik nöropatinin belli başlı belirtileri; istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon bozulmuş nörovasküler fonksiyon ve otonomik hipoglisemik yetmezliğidir (7,76).

2.3.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler patolojiler için artmış **2.3.6.1 Akut Komplikasyonlar**

DKA ve HHD, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez (78). DKA öncelikle tip 1 diyabeti olan bireylerde görülürken, non-ketotik hiperosmolar koma tip 2 diyabet olanlarda yaygındır (87). LA, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve oral antidiyabetik) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (78).

2.3.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları pek çok organ sistemini etkiler ve morbidite ve mortalitenin çoğunluğundan sorumludur (87). Kronik hiperglisemiyle karakterize DM' de klasik olarak makro ve mikrovasküler komplikasyonlar meydana gelmektedir. Hipergliseminin yetersiz regülasyonu sonucunda hücre içi glukoz artışı mitokondriyal SOR oluşumuna neden olmaktadır. Artmış oksijen radikalleri oksidatif strese, vasküler permeabilite artışına ve doku inflamasyonu sonucunda hücre ölümüne neden olmaktadır (88). Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi, cinsel işlev bozukluğu ve cilt değişikliklerini içerir. Kronik komplikasyonların bir sonucu olarak diyabet yetişkin körlüğünün, düşkünlüğe neden olan çeşitli nöropatiler, kardiyak ve serebral hastalıkların en sık nedenidir. Diyabetin komplikasyonlarının tedavisi, hastalığın kontrolünden daha pahalıdır (87).

2.3.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetlilerde geri dönüşümsüz olarak proteinlerin glikozillenmesi biyokimyasal mekanizmalardan biridir. Artmış glukoz seviyesi sonucunda kırmızı kan hücreleri içindeki Hemoglobin-A glikozillenir. Ömürleri 120 gün olmasından dolayı HbA1c 2-3 aylık glisemik kontrolün göstergesidir. Diyabetiklerde küçük ve büyük kan damarlarının her ikisinde de sürekli olarak plazma proteini birikimi gözlenir. Bu birikim, AGE' nin birikmesi sonucu oluşabilir. Başka bir mekanizma

ise hiperglisemi nedeniyle sorbitolün hücre içinde birikmesidir. Bu birikim endotel, sinir ve gözde gösterilmiştir (85,88).

2.3.6.2.1.1. Retinopati

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gözlenen vasküler komplikasyondur. 20-74 yaş arası yetişkinlerde en sık gözlenen körlük nedenleri arasındadır (76,78). DSÖ' ye göre dünyadaki 37 milyon körlük vakasının %4,8'inden diyabetik retinopati sorumludur (89). Glokom, katarakt ve gözün diğer hastalıkları da diyabetik hastalarda daha erken ve daha sık gözlenmektedir (76,78).

2.3.6.2.1.2. Nefropati

Diyabet, KBY' nin en sık nedenidir. Diyaliz ünitelerinde tedavi gören hastaların %50'si diyabetlidir. Diyabetli hastaların %20-40'ında diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik nefropatili hastaların %10-20'si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilir (66).

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropatinin en önemli nedeni hipergliseminin neden olduğu hücresel hasardır. Özellikle mezengiyal hücreler hipergliseminin toksik etkilerine karşı en duyarlı alanlardır (90). National Diabetes Fact Sheet 2011 verilerine göre, ABD' de 2008 yılındaki yeni böbrek yetmezliği olguların %44'ünden sorumlu olan diyabet, en önemli KBY nedenlerinden biridir (91).

2.3.6.2.1.2.1 Diyabetik Nefropati Seyri

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

Tip 2 diyabette normoalbüminürik olanlarla kıyaslandığında mikroalbüminürik olanlarda kardiyovasküler riskin 2-3 kat arttığı ve proteinürik hastalarda bunun 10 kat olduğu bildirilmektedir. Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışmasında 1998 yılında normoalbüminürikler için kardiyovasküler risk % 0.7, mikroalbüminüri olanlarda % 2.0, proteinüriklerde % 3.5 ve artmış serum kreatinin olanlarda veya renal replasman tedavisi alanlarda %12.1 idi (92,93).

2.3.6.2.1.2.2 Diyabetik Nefropati Patogenezi

Glukoza bağımlı yolaklar renal hasar oluşturmada kilit bir rol oynarlar. Bu, artmış glikozilasyon ya da PKC gibi hücre içi çeşitli ikincil habercilerin biyokimyasal yolaklarının aktivasyonunu içerir. Bu yolaklar daha sonra MAP kinazları, NF-kappa B veya renal hasarı indükleyen çeşitli sitokinleri aktive ederler. Burada özel önemi olan, hem metabolik hem hemodinamik faktörlerin şekil-7'de de görüldüğü üzere diyabette renal hasarı oluşturmada benzer yolakları etkilemesidir (94,95).

2.3.6.2.1.2.3.1 Metabolik Faktörler

2.3.6.2.1.2.3.1.1 Glikolizasyon

Diyabet kronik hiperglisemi durumu olduğundan diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda glukozla bağımlı süreçlerin yer alması muhtemeldir. İleri glikozilasyon sürecinde glukozla lipidler ve proteinler arasında AGE oluşumuna yol açan, kendiliğinden oluşan, enzimatik olmayan bir reaksiyon vardır. Henüz özellikleri tam olarak belirlenememiş bu ürün ailesinin diyabetik böbrekte biriktiği gösterilmektedir (96).

2.3.6.2.1.2.3.1.2 Poliyol Yolağı

Diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda ayrıntılı olarak araştırılmakta olan diğer metabolik yolak poliyol yolağıdır. Bu yolakta glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole indirgenir. Sorbitol birikimi myoinozitolün azalması ve hücrel yükseltgenme-indirgenme potansiyelindeki değişikliklerle ilişkilidir.

Poliyol yolağının araştırılmasında galaktozla beslenen ratlar kullanılmaktadır ve streptozotosin ile renal hasarlanmış diyabetik ratlarda gözlenenlere benzer bazı renal hemodinamik anormalliklere sahip oldukları gösterilmektedir. Bu, renal perfüzyon basıncındaki bir artışa cevaben bu ratlarda afferent arteriyolün konstriksiyon yeteneğinde bir kaybı içermektedir (97).

2.3.6.2.1.2.3.1.3 Protein Kinaz C (PKC)

Protein Kinaz C hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini içeren bir seri işlevi etkileyen serin-treonin kinazlarının bir ailesidir. Diyabetik glomerüllerde PKC aktivitesinin arttığı bildirilmektedir. PKC'nin β II izoformunun oral olarak etkin bir inhibitörü, LY 333531, geliştirilmektedir. Bu bileşiğin diyabetik ratlarda hiperfiltrasyon ve albüminüriyi içeren çeşitli böbrek işlevlerinin değişimini önlediği bildirilmektedir. Gerek başlangıç halindeki gerekse aşıkâr nefropatideki rolü klinik olarak araştırılmaktadır (98).

2.3.6.2.1.2.3.2 Hemodinamik Faktörler

Diyabetik nefropati diyabetik glomerüle iletilmesi muhtemel sistemik hipertansiyonla sık olarak biraradadır. Çalışmalar deneysel diyabette sistemik hipertansiyon olmasa bile glomerül içi basınçta bir artış olduğunu göstermektedir. Bu afferent arteriyolün efferente kıyasla olan nisbi dilatasyonu ile ilişkilidir.

Bir dizi vazoaktif maddenin bu renal hemodinamik anormalliklerin gelişiminde özel bir şekilde yer aldığı kabul edilmektedir. Anjiotensin II (AII); afferent ve efferent arteriyoler tonüs, mezengial kontraksiyon, proksimal tübül solüt transportu üzerine olan etkileri de içeren bir dizi faaliyete sahiptir. Diyabetik böbrekte renin anjiotensin sisteminin çeşitli öğelerinin aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, diyabetik böbrek AII' ye karşı artmış duyarlılığa sahiptir. Bu bulgular diyabetik nefropatide anjiyotensin converting enzim 1 (ACEI)

kullanımı için bir temel sağlamaktadır. All'nin oluşumunu inhibe ederek etki gösteren bu sınıf ilaçlar şimdi diyabetik nefropatide geniş olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar sadece All oluşumunu engellemek için faaliyet göstermezler aynı zamanda bradikinin adlı vazodilatörün yıkımını da engellerler.

All'nin pek çok hemodinamik etkisi olmasına rağmen kısa süre önce bu hormonun hemodinamik olmayan etkilerinin böbrek hastalığında anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu, renal sitokin üretimi üzerine doğrudan etkilerini ve makrofajlar gibi çeşitli böbrek kaynaklı olmayan böbrek hücrelerinin ortama toplanmasını içerir. Muhtemeldir ki, All'nin hemodinamik etkilerine ilaveten bu etkiler ACEI ve All antagonistleri gibi renin anjiyotensin sistemini kesintiye uğratan ajanlarla bloke edilir (99).

2.3.6.2.1.2.3.3 Sitokinler

Diyabetik nefropati sadece bir dizi renal işlevsel anormallikleri içermez, aynı zamanda mihenk noktası hücre dışı matriks birikimi olan patolojik değişiklikleri de içerir.

Böbrekte hücre dışı matriks dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta/TGF- β) gibi skleroz yapmaya eğilimli büyüme faktörlerini içeren bir dizi sitokinlerin yanı sıra tip IV kollajen gibi bir dizi yapısal proteinlerden de oluşur. Bu büyüme faktörünün diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmektedir. TGF- β karşıtı antikorların uygulanması diyabetle ilişkili renal hipertrofiyi önler. Antikorlar yolu

ile TGF- β 'nın blokajını içeren daha uzun süreli çalışmalar bu yaklaşımın diyabetik böbrekte hücre dışı matriks birikimini de önlediğini öne sürmektedir. Bu büyüme hormonunun rolü All ve AGE gibi kabul görmüş diyabetik nefropati medyatörlerinin bu sitokin ifadesini artırdıklarını işaret eden hem in vitro hem de in vivo bulgularca daha da ileri bir şekilde öne sürülmektedir.

All'nin mesengial hücrelerde TGF- β yoluyla kollajen-IV üretimini teşvik ettiği in-vitro olarak gösterilmektedir. Diyabette, bir hayvan modeli olan subtotal nefrektomi modelinde ACEI ya da All reseptör antagonizmi ile All'nin in-vivo inhibisyonunun TGF- β 1 gen ifadesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedaviler sadece hücre dışı matriks birikiminin azalmasına yol açmaz, glomerüler ve tübülointerstisyel hasarın azalmasına ve böbrek işlevlerinin korunmasına da yol açar.

All'yi TGF- β ve renal hasara bağlayan bu yolak deneysel diyabetik nefropatide de gösterilmektedir. Endotelin gibi diğer vazoaaktif hormonlar da TGF- β 'yı uyarabilir. Çoğu çalışmanın TGF- β 'nın matriks sentezini önlemedeki rolü üzerine odaklaşmasına rağmen bu sitokin aynı zamanda matriks yıkımını da engeller. Gerçekten diyabetik böbrekte matriks yıkımının azaldığı, bunun muhtemelen TGF- β 'nın bu biyolojik faaliyeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (100).

AGE ürünlerinin dışarıdan verilmesi böbrekte TGF- β 'yı içeren bir dizi sitokini artırır. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar diyabetik damarlarda TGF- β 1, kollajen ve AGE ürünlerinin arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmış ve diyabetik

damarlardaki artmış TGF- β 1 gen ifadesinin ileri glikozilasyon inhibitörü aminoguanidin uygulanması ile önlenemediği gösterilmiştir.

Plaketalet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)' yi de içeren bir dizi diğer sitokinlerin de diyabetik böbrekte düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Vazoaktif hormonlar ve glukoz türevi ürünlerce de etkilenen bu sitokinlerin rolü tam olarak belirlenememiştir (101).

2.3.6.2.1.2.4 Diyabetik Nefropatide Tanı ve Tarama

Nefropati taramasına tip 1 diyabetli hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında idrarda albümin atılımı ölçülerek başlanmalı ve daha sonra yılda bir kez mikroalbüminüri kontrolü yapılmalıdır. Spot idrarda albümin (mg)/kreatinin (g) oranı için kesim noktası <18 mg/g olmalıdır (102). Bunun üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmektedir. Daha önceleri idrar albümin atılımının 30-299 mg/g bulunması 'mikroalbüminüri', >300 mg/g bulunması ise 'makroalbüminüri' olarak değerlendirilmekteydi. Benzer şekilde 24 saatlik idrarda albümin atılımı <30 mg/g ise normal, 30-299 mg/g ise mikroalbüminüri, >300 mg/g ise makroalbüminüri olarak adlandırılmaktaydı. Bununla birlikte yakın zamanda ADA tarafından, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri tanımlamaları yerine idrarda albümin atılımının kullanılmasını önermiştir. Buna göre 24 saatlik idrarda <30 mg/gün

olması normal albümin atılımı, daha yüksek değerlerin ise persistan albüminüri olarak adlandırılması tavsiye edilmektedir (82).

Mikroalbüminürinin taranması Tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında gerçekleştirilmelidir. Mikroalbüminüri Tip 1 diyabette kısa sürede nadiren meydana gelir, bu nedenle Tip 1 diyabetli hastalarda tarama 5 yıllık bir hastalık süresinden sonra başlar. Tip 2 diyabetin başlangıcının tam tarihindeki güçlük nedeni ile böyle bir tarama hemen tanı anında yapılmalıdır. Başlangıç

nedeniyle, glikoliz metabolizması hipoksiye oranla daha erken sonlanır ve hasar çok daha erken oluşur (108). İskemiyle beraber hücrede enerji düzeyi düşer, toksik metabolitler dokuda birikip, hücre disfonksiyonu ve sonrasında hücre ölümüne kadar gidebilen biyokimyasal reaksiyonlar başlar. İskemiye bağlı hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır (106,107).

İskemiyle hücrede oksidatif fosforilasyon bozularak hücre içi ATP ve fosfokreatin sentezinde azalmaya neden olur. Sonuçta, asidoz oluşmakta ve boşalan ATP depoları uzun süren iskeminin ardından oluşturulan reperfüzyon sonrası organ canlılığını sürdürmek için yeterli miktarda doldurulamamaktadır. Bu durumda reaktif oksijen türevlerinin (ROS) prekürsörü hipoksantin hücre içi birikiminin artmasına neden olur. İskemi sonrasında o bölgedeki kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine moleküler oksijenin yeniden sunulması ile birlikte ROS türevleri hızla oluşur. Aynı zamanda iskemi endotel hücrelerinde bazı proinflamatuvar gen ürünlerinin (lökosit adhezyon molekülü, sitokinler vb.) ve biyoaktif bileşiklerin (endotelin, tromboksan A2, vb.) sentezini

arttırırken, bazı koruyucu gen ürünlerinin [endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), siklooksijenaz-2 (COX- 2) ve bu enzimlerin ürünlerinin (NO, prostasiklin)] sentezini baskılamaktadır. Geri dönüşümsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekir. Uzun süren iskeminin sonucunda hücrelerin bütünlüğü bozulup hücre sel ölüme neden olur (107).

İskemi esnasında O₂ yetersizliği ATP sentezinde azalmaya; bu da hücrede enerji açığına neden olur (109). Hücrede enerji açığı, sodyum (Na⁺) pompasının çalışmamasına; potasyumun (K⁺) hücre dışında, Na⁺ ve suyun hücre içinde birikimine neden olur. Organellerde ve hücrenin tamamında şişme ortaya çıkar. Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılarak protein sentezi durur (110).

Hücrelerdeki iyon pompalarının inhibe olmasıyla ve Na⁺-K⁺ değişim mekanizması bozulmasıyla hücre içi kalsiyum iyonu (Ca²⁺) miktarı artar (109). Hücre içi Ca²⁺ artışı proteazlar, fosfolipazlar, endonükleazlar ve ATP'azlar gibi çok sayıda enzimi

riske sahiptirler. Diyabetik hastaların %80 ölüm nedenleri kardiyovasküler patolojiler nedeniyledir (7). Non-diyabetiklere göre diyabetik erkekler 4 kat, diyabetik kadınlar ise 5 kat fazla koroner kalp hastalığı riskine sahiptir. Bazı diyabetik hastalarda miyokardiyal iskemi ve semptom vermeyen miyokard iskemisi gözlenir. Bu sessiz iskeminin nedeni halen tartışmalıdır ancak otonomik nöropati sonucu gözleendiği düşünülmektedir (2). Canto ve ark. (105)' nın yaptıkları bir çalışmada miyokard infarktüsü nedeniyle başvuran hastaların %33'

ünde göğüs ağrısı olmadığını ve bu hastaların da %32'sinin diyabetik olduğunu saptamışlardır.

2.4. İskemi ve Reperfüzyon

2.4.1 İskemi

İskemi; bir dokunun arteriyel ya da venöz kan akımının pıhtı veya mekanik etken gibi herhangi bir nedenle azalmasına bağlı yetersiz perfüzyonu sonucu dokunun oksijenden yoksun kalması ve beslenmesinin bozulmasına denir. İskemi sonucunda dokunun hipokside kalmasıyla hipoksik doku hasarı ortaya çıkar (106,107). İskemide, hem metabolit yetersizliği hem de atık ürün birikimi nedeniyle, glikoliz metabolizması hipoksiye oranla daha erken sonlanır ve hasar çok daha erken oluşur (108). İskemiyle beraber hücrede enerji düzeyi düşer, toksik metabolitler dokuda birikip, hücre disfonksiyonu ve sonrasında hücre ölümüne kadar gidebilen biyokimyasal reaksiyonlar başlar. İskemiye bağlı hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır (106,107).

İskemiyle hücrede oksidatif fosforilasyon bozularak hücre içi ATP ve fosfokreatin sentezinde azalmaya neden olur. Sonuçta, asidoz oluşmakta ve boşalan ATP depoları uzun süren iskeminin ardından oluşturulan reperfüzyon sonrası organ canlılığını sürdürmek için yeterli miktarda doldurulamamaktadır. Bu durumda reaktif oksijen türevlerinin (ROS) prekürsörü hipoksantin hücre içi birikiminin artmasına neden olur. İskemi sonrasında o bölgedeki kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine moleküler oksijenin yeniden

sunulması ile birlikte ROS türevleri hızla oluşur. Aynı zamanda iskemi endotel hücrelerinde bazı proinflamatuvar gen ürünlerinin (lökosit adhezyon molekülü, sitokinler vb.) ve biyoaktif bileşiklerin (endotelin, tromboksan A2, vb.) sentezini artırırken, bazı koruyucu gen ürünlerinin [endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), siklooksijenaz-2 (COX- 2) ve bu enzimlerin ürünlerinin (NO, prostasiklin)] sentezini baskılamaktadır. Geri dönüşümsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekir. Uzun süren iskeminin sonucunda hücrelerin bütünlüğü bozulup hücrel ölümüne neden olur (107).

İskemi esnasında O_2 yetersizliği ATP sentezinde azalmaya; bu da hücrede enerji açığına neden olur (109). Hücrede enerji açığı, sodyum (Na^+) pompasının çalışmamasına; potasyumun (K^+) hücre dışında, Na^+ ve suyun hücre içinde birikimine neden olur. Organellerde ve hücrenin tamamında şişme ortaya çıkar. Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılarak protein sentezi durur (110).

Hücrelerdeki iyon pompalarının inhibe olmasıyla ve Na^+-K^+ değişim mekanizması bozulmasıyla hücre içi kalsiyum iyonu (Ca^{2+}) miktarı artar (109). Hücre içi Ca^{2+} artışı proteazlar, fosfolipazlar, endonükleazlar ve ATP'azlar gibi çok sayıda enzimi aktif hale getirir. Proteazların aktivasyonu, hücre iskeletinin ve fosfolipazların aktivasyonu hücre zarının yapısının bozulmasına; endonükleazların aktivasyonu kromatin parçalanmasına, ATP'azlar ATP tüketiminin hızlanmasına sebep olurlar (110). Hücre iskeletinin bozulması ve böbrekte özellikle proksimal tübüllerdeki mikrovillusların kaybıyla devam eden süreç, tübüllerde yüzey

alanının ve emilim etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır (111). Tübüllerdeki bu fonksiyon bozukluğu, distal bölümlere ulaşan solüt miktarını artırır, bu da tübüloglomerüler feedback mekanizmasıyla böbrek medullasında kortekse göre az olan kan akımını vazokonstrüksiyonla daha da azaltır. Hem hayvan hem de insan böbrek I/R durumlarında reperfüzyondan sonra toplam böbrek kan akımındaki ve GFR miktarındaki düşmenin sebebinin bu glomerüler feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir (111,112).

İskemiye bağlı hasarın şiddeti, hipoperfüzyonun süresi ve miktarı ile orantılı olup, hücrenin tipi, yaralanmaya karşı hassasiyeti, diferansiyasyonu, kan ihtiyacı ve metabolizmasına göre farklılık gösterir. İskemiye bazı dokular dirençli iken (kemik, deri), bazı dokular hassastır (iskelet kası, böbrek) (113).

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

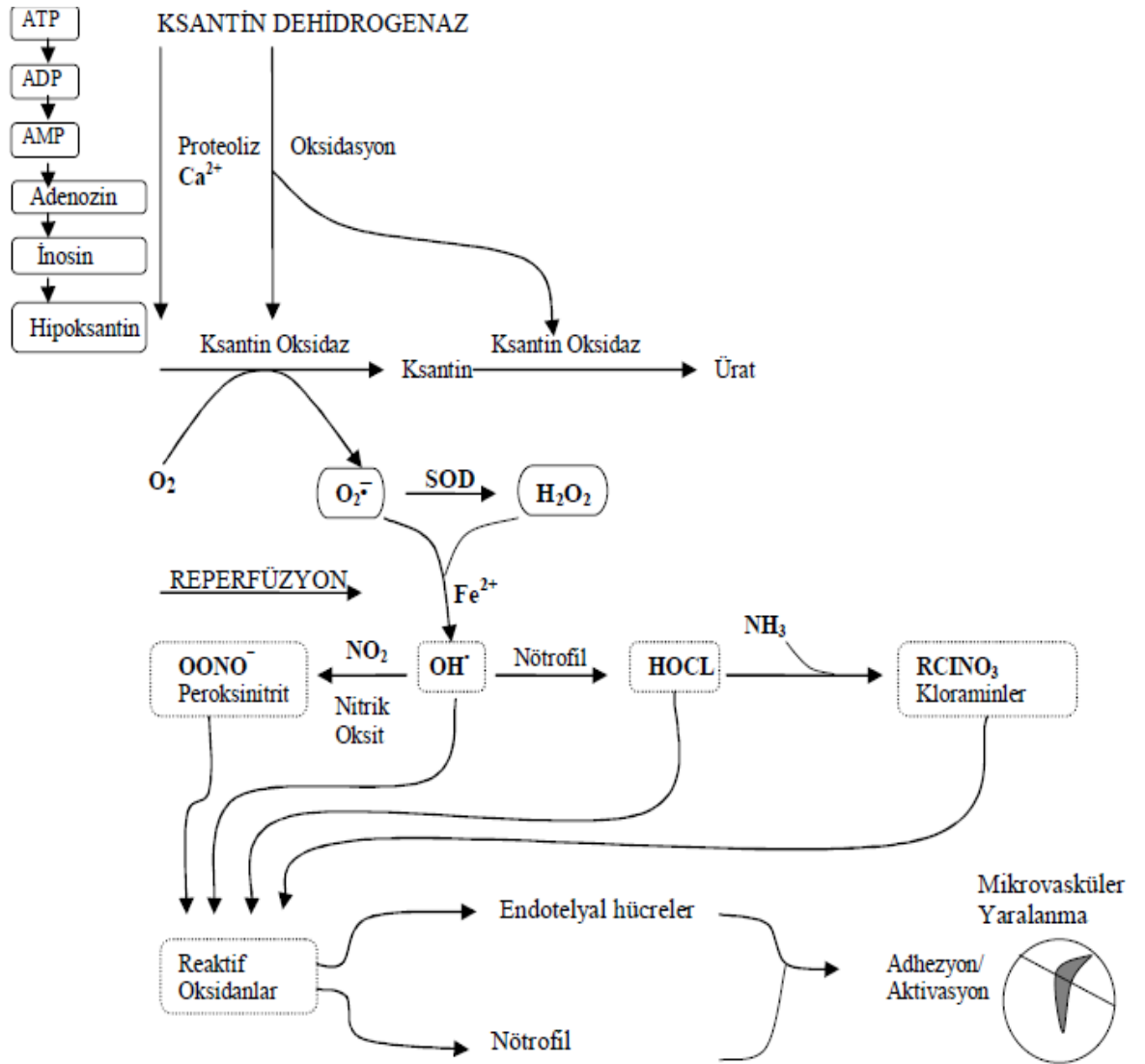
- a) Geri dönüşlü zedelenme
- b) Geri dönüşsüz zedelenme

2.4.1.1. Geri Dönüşlü Zedelenme

Normal koşullarda 3-4 dakikalık iskemi, yüksek enerjili fosfat olan fosfokreatinin ile ATP depolarının boşalmasına ve enerji bağımlı membran iyon pompalarının normal iyon gradiyentini gerçekleştirememelerine yol açar. Özellikle K^+ un difüzyonla dışarı atılımı ve Na^+ un hücre içi birikimine yol açan Na^+ pompası yetersizliğine sebep olacak şekilde oubain duyarlı ATPaz aktivitesinin

azalmasına neden olur. İyon tutulumuna izo-ozmotik su birikimi eşlik etmesi ile akut hücresel şişme ortaya çıkar. Bu şişme, inorganik fosfatlar, laktik asit ve pürin nükleozitleri gibi diğer metabolitlerin birikimi ile artan hücre içi ozmotik yükü daha da ilerler.

Hücre ATP de azalma ile birlikte adenosin monofosfat (AMP) artışı fosfofruktokinazı uyarır, bu da anaerobik glikoliz ile glikojenden ATP sentezini arttırarak hücreye enerji sağlar (114). Dolayısıyla doku glikojen depoları hızla tükenir. İskeminin devam etmesi, hipoksantin ve anaerobik glikoliz ürünlerinin (laktik asit, hidrojen iyonu, inorganik fosfatlar) hücre içinde birikimi, asidozda artış ve dolayısıyla enzim ve protein hasarıyla sonuçlanır (115). Yine iskemi sırasında devam eden başka bir olay ATP seviyesinin azalmasına karşın adenosin difosfat (ADP) düzeyinin artmasıdır. Artan ADP'ler önce AMP'ye daha sonra adenosin, inozin ve en sonunda hipoksantine dönüşür. Hipoksantin ROS prekürsörü olarak hücre içinde miktarı artar (116). Normal koşullarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz yardımıyla ksantine dönüştürülür. İskemi sırasında ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Substrat olarak nikotinamid adenin dinükleotid kullanan ksantin dehidrogenazın aksine ksantin oksidaz oksijeni kullanır. Bundan dolayı hipoksantin ksantine dönüşümünü katalize edemez, sonuçta dokuda hipoksantin düzeyi aşırı seviyelere çıkar. Reperfüzyonla oksijen tekrar dokuya sunulduğunda fazla miktardaki hipoksantin ksantin oksidaz ile reaksiyona girmesi sonucunda toksik SOR oluşur (114).



Şekil 8. Ksantin-hipoksantin metabolizması ve SOR oluşum şeması (117)

Serbest radikallerin oluşumundan sonra ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan (GER) ayrılması ve polizomlardan monozomların oluşumu ile protein sentezinde azalma bunu takip eder. Hipoksinin devam etmesi ile mitokondrial fonksiyonun daha da kötüleşmesi ve membran geçirgenliğinin artışı sonucunda morfolojik hasar artar. Hücrenin ana hatları, mikrovillus gibi

ultrastrüktürel özelliklerin kaybı ve hücre yüzeyinde kabarcıkların oluşumu ile bozulur. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve tüm hücreler ozmotik regülasyonun bozulmasından dolayı şişmişlerdir. İskemi düzeltilir ve oksijen (O₂) düzeyleri normale dönerse tüm bu bozulmalar geri dönebilir, ancak iskemi ve hipoksi devam ederse ATP'deki azalma şiddetlenir geri dönüşümsüz hasar meydana gelir (118).

2.4.1.2 Geri Dönüşsüz Zedelenme

Morfolojik olarak mitokondrilerin ileri derecede vakuolizasyonu, plazma zarlarının aşırı yıkımı, lizozomların şişmesi görülür. Mitokondri matriksinde şekilsiz yoğunlaşmalar gelişir. Mitokondride iskemiden sonra bu erken geri dönüşsüz zedelenme bulguları 30-40 dakikada gözlenebilir (114).

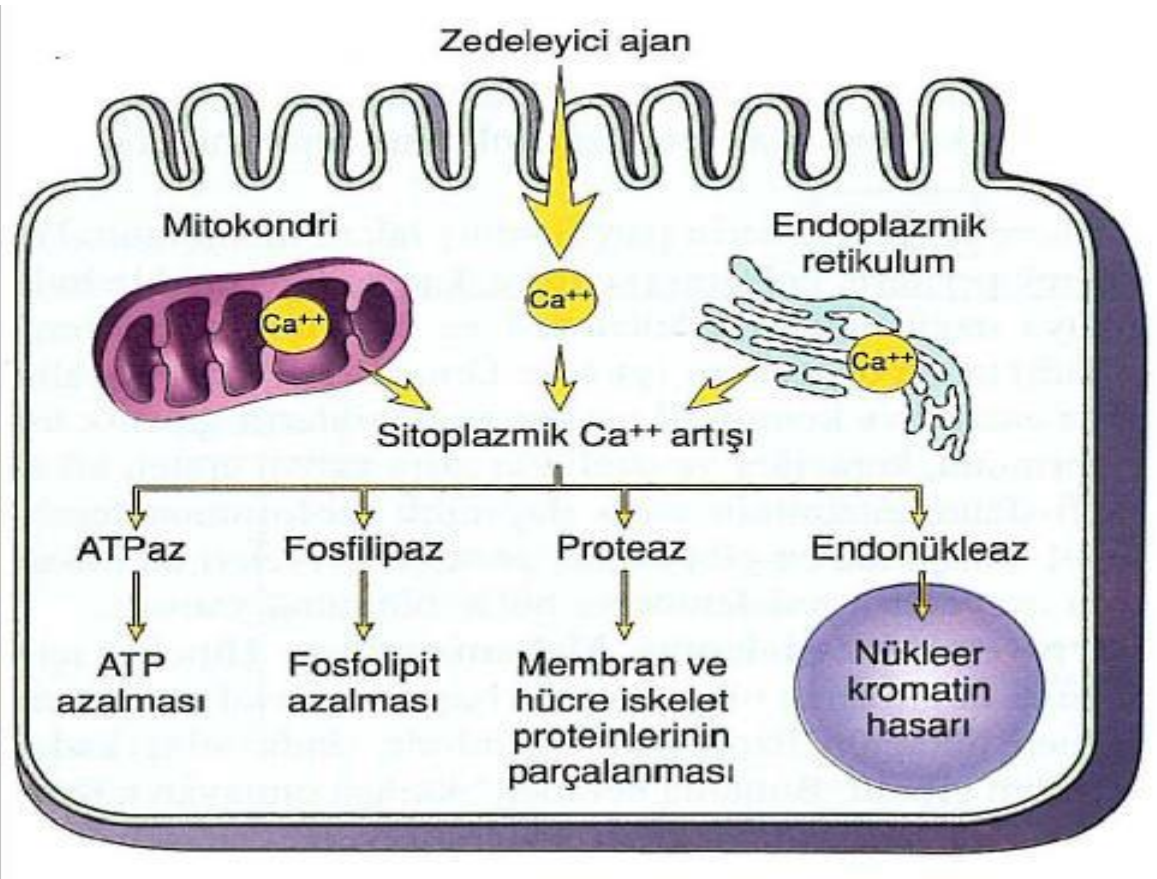
Kritik iskemi zamanı, doku canlılığının sürdürülebildiği maksimum iskemi süresi olarak tarif edilir. Ortalama kritik iskemi süresi ise %50 doku kaybına neden olan iskemik zaman dönemidir. Hücrenin metabolik aktivitesi ve adaptasyon mekanizmalarına göre kritik iskemi süresi farklılık göstermekle birlikte uzun süreli iskemide geri dönüşümsüz hasar ve nekroz kaçınılmazdır (116).

Sürekli olarak aşırı geçirgen membranlardan protein, temel koenzimler ve ribonükleik asitler kaybolur. Hücre aynı zamanda yaşamını sürdürmek için gerekli olan ATP'nin yeniden oluşumunda kullanacağı hücre içi yüksek enerjili fosfatlarını yitirir (119).

PH düşmesi lizozom membranlarında zedelenmeye yol açar. Enzimler sitoplazmaya geçerek asit hidrolazların aktivasyonu ile hücre bileşenlerinin enzimatik sindirimine bu da ribonükleoprotein, deoksiribonükleoprotein ve glikojen yitimine sebep olur. Tüm bu olaylar sonucunda ölü hücre myelin şekiller biçiminde büyük fosfolipid kitlelerine dönüşebilir. Bu ya diğer hücrelerce fagosit edilir ya da yağ asitlerine parçalanır. Yağ asitlerinin artıklarının kalsifikasyonu Ca^{+2} sabunlarının oluşmasına neden olur. Hücrede meydana gelen iki olay geri dönüşsüzlüğü karakterize eder. Önce mitokondrium işlev bozukluğunun yeniden kanlanma ve oksijenlenmeye karşı düzelmeşi (oksidatif fosforilasyon ve ATP rejenerasyon yokluğu) ve daha sonra membran işlevlerinde belirgin bozuklukların gelişimi (114).

Geri dönüşsüz hücre zedelenmesinde mekanizmalar ne olursa olsun sonuç aşırı miktarda Ca^{+2} ' un hücre içine girmesidir. Membran zedelenmesi sonucunda Ca^{+2} yüksek yoğunlukta bulunduğu hücre dışından hücre içine geçer. Reperfüzyon sağlansa dahi Ca^{+2} akümüasyonu devam eder (114). İntrasellüler Ca^{+2} artışı ile proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktive olur. Fosfolipaz A_2 aktivasyonu ile membran fosfolipidleri bozulmaya başlar, plazma ve mitokondriyal membran biyoenerjetikleri ve geçirgenlikleri de değişir (120). Fosfolipaz aktivasyonu araşidonik asit yapımı ile sonuçlanır. Araşidonik asit direkt etkiyle mitokondriyal enzimleri inhibe eder ve serbest radikal oluşumunu artırır (Şekil-9), (121). Ca^{+2} mitokondriler tarafından alınır; hücresel enzimleri inhibe eder, proteinleri denatüre eder ve koagülasyon nekrozu için karakteristik değişikliklere neden

olur. Ca^{+2} iyonları hücreyi ölüme götüren biyokimyasal değişikliklerde önemli bir mediatördür. Membran bütünlüğünün bozulması ayrıca hücre içinde bulunan süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin kaybını da hızlandırmaktadır. Bu durumdaki hücre reperfüzyon sırasında olusumu artan oksijen radikallerinin etkisine daha duyarlı hale gelecektir. Bu nedenle iskemi ne kadar uzarsa meydana gelen reperfüzyon hasarı da o derece ciddi olmaktadır (114).



Şekil 9. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik Ca^{+2} artışının sebepleri ve sonuçları (122).

Hücre hasarında 4 ana sistem etkilenir:

- 1- Hücre membran bütünlüğü, hücre ve organellerinin iyonik ve osmotik dengesi
- 2- Aerobik solunum, mitokondrial oksidatif fosforilasyon ve ATP oluşumu
- 3- Protein sentezi
- 4- Hücrenin genetik aparatı

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

Geri dönüşümsüz hasarın temelinde iki olay vardır; birincisi belirgin enerji azalmasının neden olduğu olayları geri döndürmede yetersizlik, ikincisi membran fonksiyonlarının ileri düzeyde kaybıdır (114).

2.4.2. Reperfüzyon

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

iskeminin süresinin uzun ve geri dönüşümsüz hasarın olduğu durumlarda reperfüzyonla birlikte hücrelerin kurtarılması mümkün olmayabilir. Eğer hücrede geri dönüşümsüz hasar oluşmamış ise enerji depolar ve hücresel homeostaz geri kazanılır. Reperfüzyon sağlanırken iskemik hücreler geri dönüşümsüz hasara uğrayabilirler. Hatta reperfüzyon sonucunda ortaya çıkan hasar iskeminin tek başına oluşturduğu hasardan daha aşırı olabilir. Bu fenomeni açıklamaya yönelik bir takım hipotezler geliştirilmiştir. İskemi sırasında bazı hücrelerin hasara karşı duyarlı hale gelebileceği ve reperfüzyon sırasında ortaya çıkan bazı zararlı etkenler karşısında bütünlüklerini kaybedebilecekleri ileri sürülmüştür. Duyarlı hale gelmiş bu hücreleri öldürebilen en olası zararlı etkenin SOR olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar endotel ve parankimal hücrelerden ve inflamasyon nedeniyle dokuya nüfuz etmiş nötrofillerden kaynaklanabilir. SOR lipid peroksidasyonu ile membranlara zarar verebildikleri gibi, protein, deoksiribonükleik asit (DNA) ve mitokondrilere de zarar verebilirler. Bunun dışında reperfüzyon esnasında hücre içine Ca^{+2} akümülyasyonunun masif bir hal aldığı ve ardından Ca^{+2} 'un özellikle mitokondrilere alınmasının reperfüzyon hasarının belkemiğini oluşturduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. İskemi sırasında dokuda oluşan metabolitler sirkülasyon olmadığından dokuda birikir. Kan akımının normale dönmesiyle (reperfüzyon) oluşan metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler dolaşıma karışır ve kan yolu ile tüm vücuda yayılarak uzak organ hasarından sorumlu olurlar (123).

Abdominal aortanın ve alt ekstremitte arterlerinin cerrahi girişimler sırasında klempe edilmesi daha distalinde iskemiye neden olmakta, klempin açılarak distal kan akımının tekrar sağlanması lokal ve uzak organlarda reperfüzyon hasarıyla sonuçlanmaktadır (124).

2.4.3. İskemi Reperfüzyon Hasarı Mekanizmaları

İskemik dokunun infarktüsden kurtulması için reperfüzyon şarttır. Ancak reperfüzyon iskeminin dokuda yapmış olduğu hasarı arttırarak infarkt sahasının genişlemesine neden olur. Bu olayların tamamına birden “reperfüzyon hasarı” adı verilir. İskemiye maruz kalan her dokuda reperfüzyon hasarı oluşur (123). Böbrek I/R hasarı, ciddi doku ve organ hasarına neden olan hemorajik şok, vasküler cerrahi, parsiyel nefrektomi, kazara ya da iatrojenik travmada sık karşılaşılan ciddi bir klinik durumdur. Böbrek I/R hasarının altında yatan mekanizmalar karmaşık ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbrek I/R hasarı patogeneze katkıda bulunan önemli bir yol oksidatif stresdir. Böbrek kan akımı kesilmesi ve reperfüzyon sonrası akut oksidatif stres cevabı ROS üretimine neden olur. Sonuç olarak, ROS’un fazla üretimi lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonu ve apoptotik ve nekrotik kaskadlar kaynaklı çeşitli yollarla hücre ölümüne neden olur (125). Reperfüzyon sonucu meydana gelen hasar, hasarlı doku ya da organlardaki inflamatuvar cevap nedeniyle meydana gelmektedir. Oksijenlenmiş kanın tekrar dokuya dönmesiyle beyaz kan hücreleri bu bölgede birikir ve interlökinler gibi inflamatuvar faktörler aynı zamanda doku hasarı sonucu oluşan

serbest radikaller salınır. Tekrar normale dönen kan akışı ile hücrel proteinler, DNA ve plazma membranı hasar görmektedir. Hücre membranına verilen zarar çok daha fazla serbest radikalın salınımına neden olmaktadır (123).

İskemi reperfüzyon zedelenmesinden sorumlu tutulan mekanizmalar olarak SOR, proinflamatuvar mediatörlerin artması, lökosit infiltrasyonu, Ca^{+2} yüklenmesi, fosfolipit peroksidasyonu ve azalması ileri sürülmektedir (126).

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

Jiang ve ark. böbreğin I/R hasarı iyi tanımlanmış rat modeli kullandığı çalışmada, böbrek iskemi hasarlarının özellikle süperoksid radikalleri üretiminin artmasına, yüksek lipid peroksidasyonu ve alt enzimatik antioksidan savunma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (125).

2.4.4. Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Fizyopatolojisi ve Uzak Organ

Hasarı

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

değişiklikleri birbirleriyle paralel seyretmekte olup, prognoz kas hasarı miktarına bağlıdır. Sonuçta meydana gelen inflamatuvar yanıt, geri dönüşümlü zedelenme miktarı ile doğru, nekrotik kas miktarı ile ters orantılıdır. Alt ekstremité I/R hasarında lokal ve sistemik etkiler gözlenir. Lokal etkiler iskelet kası ve damar endotelinde gözlenirken, sistemik etkiler başlıca akciğer, kalp, beyin ve böbrekler olmak üzere tüm dokularda gözlenebilir (127).

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

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

özellikle venöz kılcallarda platelet ve fibrin kümeleri ile karakterize trombotik komplikasyonlar gelişir. Platelet kümeleri endoteldeki defektleri kapatır. Venlerde lökosit diapedezi oluşurken, venöz kılcallarda lökositlerin lenfosit ve monositlerle olan kümeleşmesi oluşur. Kas iskemisi ilerlediğinde kası besleyen damarda kalıcı tıkanıklık oluşur. İskemi süresi uzadıkça damarsal geçirgenlik artışı ve ilerleyici intersitisyel ödem oluşur (128).

İskemik doku reperfüzyonu inflamatuvar bir cevap doğurur. Ancak doku nekrozundan reperfüzyon döneminden çok iskemik dönem sorumludur. Reperfüzyon sağlanmış hasarlı ve nekrotik alan miktarı morbiditeyi belirler (129).

İnflamatuvar cevabın tetikleyicileri; asit fosfataz, inorganik fosfat, laktik asit, miyogloblin, nükleotidler, K^+ , proteolitik enzimler, pürin bazları gibi kas yıkım ürünleridir. Bu ürünler prokoagülan özellikte olup intrinsek pıhtılaşma sistemini aktive ederek venöz kılcal trombozu ve kollateral arteriollerde vazospazm oluşturur. Dolayısıyla antitrombotik ve antiplatelet tedaviyle geri dönüşümlü hasar bölgelerine olan kollateral akım ve mikrodolaşım korunarak nekrotik genişleme engellenebilir (127).

İskemi reperfüzyon hasarının önemli sonuçlarından biri uzak organ hasarı olup yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreder. Oluşan sistemik inflamasyon hemen her organda hasar oluşturabilir. I/R hasarı klinikte lokal olarak kas ödemi, kompartman sendromu, kas nekrozu ve fonksiyon bozukluğu şeklinde ortaya çıkar. Lokal hasar sırasında ve sonrasında dokudan kana geçen miyogloblin gibi

maddeler ve lökotrien B4 (LTB4), tromboksan A2 (TxA2), TNF- α , interlökin 1 β (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), aktive kompleman bileşenleri gibi inflamatuvar mediyatörler uzak organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olur. Uzak organlardan klinik olarak ilk belirti verenler akciğerler ve böbreklerdir. Bu organların yanı sıra, karaciğer, miyokard ve santral sinir sistemi fonksiyonlarının da etkilenmesiyle çoklu organ yetersizliği sendromu (ÇOYS) tablosu gelişebilir (130). I/R hasarı böbrekte oldukça sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara neden olan patolojik süreçlerdendir. Gelişen mekanizma ne olursa olsun I/R hasarının sonucu geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre polarizasyonunda bozulma, apoptozis veya hücre ölümüdür.

Böbrek yüksek enerji gereksinimi ve karmaşık mikrovasküler damar ağı nedeniyle I/R hasarına çok duyarlıdır. Böbrek I/R hasarı transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonu, şok komplikasyonu ve kardiyak veya aortik cerrahide artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (131). Böbrek vücutta en iyi perfüze olan organ olması nedeniyle hipoperfüzyona da en çok duyarlı organlardan biridir. Abdominal aort cerrahisinde postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyon böbrek yetmezliğidir. Aortik cerrahide ABY oluşmasında en önemli fizyopatolojik mekanizma I/R hasarıdır. Böbrek yetmezliğinde aortik kross klemp uygulaması ve I/R hasarı önemli yer tutar. İskemi ile başlayan TNF- α artışı ve lökosit aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıt end organ hasarında en önemli rolü oynar.

İskemiden sonra gelişen ABY; GFR' de azalma, tübüler nekroz, böbrek damarlarında direnç artışı ile karakterizedir. Böbrek kan akımındaki kesilme veya azalma ve sonradan oluşan reperfüzyon ile birlikte çeşitli derecelerde doku hasarı oluşur. Böbrek I/R hasarında SOR önemli rol oynamaktadır (129).

I/R hasarı öncelikle böbreğin hipoksiye duyarlı kısmından başlar. Böbreğe gelen kan akımının büyük kısmı renal korteksten geçer ve renal medullanın kanlanmasını sağlayan *vasa recta*ya çok az kan gider, bu da renal medullayı hipoksiye daha duyarlı hale getirir. Medüller hipoksi ayrıca hücresel enerji depolarının azalmasına, endotel ve düz kas hücrelerindeki aktin hücre iskeletinin bozulmasına neden olur. Bunun sonucu ise hücresel deformite ve çevre dokulardaki hipoksinin artmasıdır. Renal hasar öncelikle tübülüslerde oluşur. Nedeni iskemiye bağlı gelişen tübüler nekrozdur. Genellikle geriye dönüşümlüdür, reperfüzyonla birlikte 1-2 hafta içinde tübül fonksiyonları normale dönmektedir (129).

I/R hasarından kaynaklanan ABH, GFR' nda azalma, tübüler hücre hasarı ve nekroz, glomerüler hasar ve hücre artıkları kaynaklı tübüler obstrüksiyon belirtileri ile karakterize karmaşık ve dinamik bir süreçtir (132).

İskemik ABY, hipoperfüzyonun böbrek parankimal hücrelerde ve özellikle de tübüler hücrelerde harabiyet oluşturmaya, böbrek hücrelerinin onarılması ve rejenerasyonunu gerektirdiğinden dolayı perfüzyon normale getirilirse bile olayın düzelmesinin 1-2 haftalık bir süre periyodunun gerekmesinden dolayı prerenal

ABY'den farklılık göstermektedir. İskemik ABY ileri formlarında bilateral kortikal nekroza yol açmasından dolayı, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. İskemik ABY en sık olarak majör kardiyovasküler cerrahi uygulanan, şiddetli travma, kanama, sepsis ve böbrek transplantasyon yapılan hastalarda gelişmektedir (133).

I/R kaynaklı böbrek hasarı, böbrek transplantasyonu sonrası kronik allograft nefropatisi ve gecikmiş greft disfonksiyonunun önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, I/R hasarını azaltmak için yapılan yoğun çalışmalar anestezipler gibi farmakolojik ajanların uygulanmasının renal I/R hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan bir anestezi olan deksmedetomidin, böbrek I/R'undan önce verildiğinde normoglisemik hayvanlar üzerinde renoprotektif etkiler gösterebilir (134).

2.5. Serbest Radikaller

Serbest radikal olarak adlandırılan bu ürünler fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen eşlenmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir (135). Diğer bir deyişle serbest radikaller; yapılarında tek sayıda elektron içeren, açık elektron kabuğu konfigürasyonuna sahip atom veya moleküllerdir. Bu dengesiz durumun yarattığı enerji, organizmanın temel yapı taşları olan proteinler, karbonhidratlar, lipidler ile inorganik kimyasallar gibi komşu moleküllerle olan tepkimeler sonucu açığa çıkar. Serbest radikaller, hücre membranları ve nükleik asitlerin yapısında yer alan anahtar moleküllerdir.

Serbest radikaller fazlasıyla reaktif, kısa ömürlü ve stabil olmayan moleküllerdir (136).

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

Tablo 6. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları (137).

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

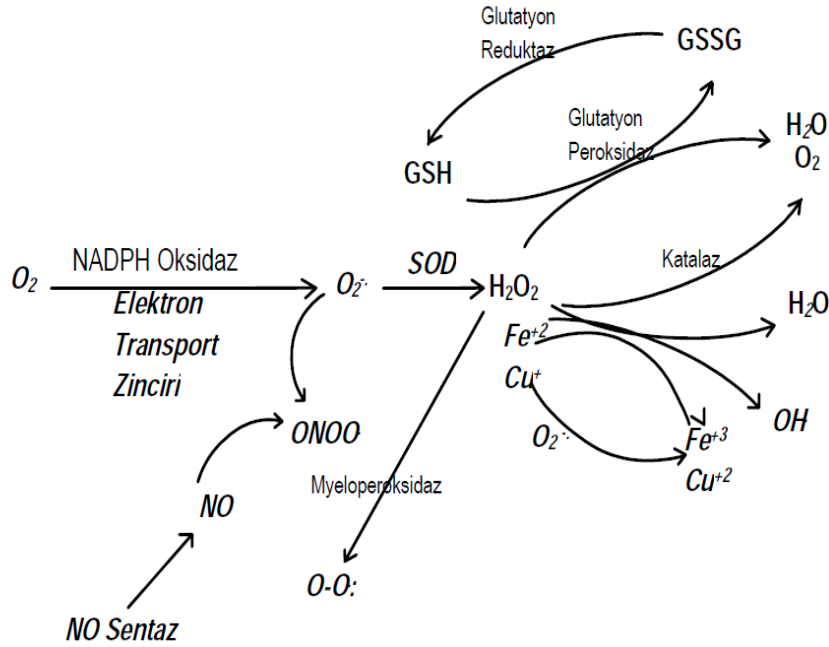
Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemli kaynağı O_2' dir. O_2' nin dış yörüngesinde eşleşmemiş 2 tane elektronu bulunması nedeniyle diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Son ürün olarak suya indirgenir ve bu arada kısmi redüksiyonla çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir (138,139).

Oluşan bu radikaller endojen mekanizmalarla etkisiz hale getirilirler. İskemi sonrası reperfüzyon safhasında oluşan SOR düzeyi vücut savunma sistemlerini aştığından lokal ve sistemik etki oluşmasına neden olur (140).

2.5.1. Reaktif Oksijen Türleri

2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Tüm aerobik hücrelerde O_2 ' in bir elektron alarak indirgenmesi sonucu O_2^- anyonu meydana gelir. Genellikle mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)' ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)' a oksidasyonu ile üretilir (Şekil-10), (139).



Şekil 10. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (139,141)

Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O_2^- spontan ve SOD enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda, dismutasyona uğrayarak H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürülür (142,143). Süperoksitin aşırı üretimi hücrel metabolizmanın aşırı yükselmiş glukoz tarafından bozulduğu durumlarda gerçekleşir ve bu da diyabetin komplikasyonlarına neden olur (141).

2.5.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Biyolojik sistemlerde H_2O_2 ' in üretimi O_2^- ' in dismutasyon reaksiyonu ile iki O_2^- 'nin iki H^+ alarak, H_2O_2 ve moleküler oksijeni oluşturması şeklinde olur (142). H_2O_2 , SOD tarafından katalize edilen bir reaksiyonla veya spontan olarak üretilir. Aslında bir radikal olmamasına rağmen süperoksit ile reaksiyona girip hidroksil radikalini meydana getirebilir (141). H_2O_2 membranlardan geçebilen uzun ömürlü oksidandır. Kendisi radikal özelliği taşımasa da Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla çok zararlı olan hidroksil radikali (OH^-) dönüşür. Hücrede oluşan H_2O_2 , CAT ve GSH-Px enzimleri tarafından ortamdaki uzaklaştırılır (143).

2.5.1.3. Hidroksil Radikali (OH^-)

Bilinen en reaktif radikaldır, biyolojik sistemlere en fazla hasar yapan oksijen radikalidir. Yarı ömrü çok kısa olup hücrede meydana geldiğinde ikincil reaksiyonlara sebep olur ve yakındaki diğer hücrel yapılara saldırır (142).

Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin birçoğu ile reaksiyona girebilir (144).

2.5.2. Reaktif Nitrojen Türleri

2.5.2.1. Nitrik Oksit (NO[•])

Nitrik oksit L-Arginin'in guanidium grubundan, Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile endotelde sentezlenen diatomik serbest radikaldır. Üç farklı NOS enzimi vardır. Endotelyal, nöronal ve üçüncüsü de normal koşullarda üretilmeyen ancak inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında sitokinler veya endotoksinler tarafından indüklenebilen iNOS'dur. Ayrıca iNOS NO üretimi Ca⁺² bağımsızdır (148). Nöronal ve endotelyal NOS kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlıdır. NO aktivitesinde azalma insülin rezistansına ve hiperglisemiye neden olur (144). NO, I/R hasarına karşı oldukça iyi bilinen koruyucu ve mediatördür (145).

NO vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunun engellenmesi, oksijen derive serbest radikallerin temizlenmesi, normal vasküler permeabilitenin idamesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi, immun defansın güçlendirilmesi, endotel hücrelerinin rejenerasyonu gibi birçok yaşamsal olayda etken bir maddedir. Aynı zamanda iskemik dokularda SOD aktivitesini etkileyerek H₂O₂ birikimini azaltır. I/R hasarına bağlı gelişen endotel hücre disfonksiyonunda, NO sentezinde

azalma oluşarak hücre hasarı derinleşir. Endotel disfonksiyonuna bağlı NO azalma mekanizması hala tam olarak gösterilememiştir (145).

Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO_3^-) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO' yu ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur (146).

2.5.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri

Serbest radikaller vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulduğu durumlarda enzimler, proteinler, lipidler ve DNA gibi hüresel yapılara zarar verirler (147).

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

- a) Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı
- b) DNA' nın tahrip olması
- c) Steroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
- d) Lipid peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi
- e) Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler
- f) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
- g) Protein ve lipidlerle kovalan bağlantılar yapması
- h) Mukopolisakkaritlerin yıkımı
- i) Proteinlerin tahrip olması ve protein döngüsünün artması

- j) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiol/disülfid oranının değişmesi
- k) Kollojen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasıdır (145).

Lipidler hücre zarlarının yapısında doymamış yağ asitleri (PUFA) şeklinde bulunurlar. Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı diğer biyomoleküllere göre daha hassastırlar. PUFA' ların serbest radikallere maruz kalması lipid peroksidasyonu ile sonuçlanır (147). Reaksiyonda ilk aşama PUFA' ların metilen grubunun O_2^- veya HO^- radikaliyle tepkimeye girmesi sonucu başlar. Molekül içindeki çift bağın yer değiştirmesiyle *dien* konjugatları ve sonrasında lipid radikalinin O_2 molekülüyle tepkimeye girmesiyle lipid peroksil radikali (LOO^-) oluşur (148). LOO^- radikali hücre membranındaki diğer PUFA' ları etkileyerek yeni lipid radikallerinin meydana gelmesine sebep olur. Reaksiyonun ilk aşamasında PUFA' lardan koparılan hidrojen atomları LOO^- radikaliyle birleşerek lipid hidroperoksitlere ($LOOH$) dönüşür. Bu şekilde kendini tekrarlayan otokatalitik reaksiyonlara dönüşerek devam eder.

Lipid peroksidasyonu hücreler için çok zararlı olabilen etkiler oluşturur (147). Hücre membranındaki deformasyonlar membran geçirgenliğinin bozulmasına ve hücre içi iyon dengesinin bozulmasına sebep olabilir. Hücre membranındaki reseptörlerin ve enzimlerin etkilemesiyle hücre fonksiyonların bozulmasına neden olabilir (148). $LOOH$ hücrelerde yıkıma

uğradığında çoğu aldehitlere dönüşür. Üç ya da daha çok çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu yine bir aldehit olan malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA membran komponentlerinde polimerizasyon ve çapraz bağlanmalar yaparak; deformasyona, enzim aktivitesinde ve iyon transportunda bozulmaya, hücre yüzeyindeki bileşenlerde agregasyona sebep olarak membran yapısını bozar (149).

Proteinler serbest radikallere karşı PUFA' lardan daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikalden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (150).

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA' da hasar yaparak mutasyonlara ve hücre ölümüne sebep olabilir. OH⁻, deoksiriboz-fosfat iskeleti ve pürin ve pirimidin bazlarında değişikliklere sebep olur. Ayrıca biyolojik membranlardan kolayca geçebilen H₂O₂ molekülü de DNA hasarına sebep olabilir (151).

Karbonhidratlara serbest radikallerin etkisiyle çeşitli ürünler oluşur. Monosakkaritlerin otooksidasyonuyla H₂O₂ ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler DNA, RNA (ribonükleik asit) ve proteinlerle birleşerek çapraz bağlanmalara sebep olup hücre çoğalmasını engelleyici etkiler gösterebilirler (150).

2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

ROS'un oluşumunu engelleyen ve oluşuktan sonra meydana getirdiği hasarı önleyici çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları vardır (Şekil-11). Vücutta oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında bir denge olmakla birlikte, bu dengenin bozulduğu durumlarda oksidatif stres meydana gelir (152).

Endojen veya eksojen kaynaklı olan bu savunma sistemi oldukça karmaşıktır (153).

Tablo 7. Organizmada bulunan endojen antioksidan savunma sistemleri

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

Endojen antioksidanlar enzimatik veya nonenzimatik olabilirler. A, C ve E vitaminleri, glutatyon, karotenoidler, alfa lipoik asit, koenzim-Q10, mineraller (bakır, çinko, mangan, selenyum), kofaktörler (folik asit, ürik asit, albumin, vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂) nonenzimatik antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar ise SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon-S transferaz (GST), glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır (154).

Eksojen antioksidanlar; ilaçlar, gıdalar ve vitaminlerde doğal ve yapay olarak bulunan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirler (155).

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır; troloks-C (vitamin E analogu), endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), rekombinant SOD, NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium), sitokinler (TNF ve IL-1), nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin), nötrofil adezyon inhibitörleri, barbitüratlar, demir şelatörleridir (155).

2.6.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Metalloprotein yapıda olan SOD, O₂⁻ molekülünü O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer O₂⁻ molekülünü H₂O₂'ye indirger. İki tip SOD vardır. Birincisi sitozolde bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren SOD (Cu-Zn SOD);

ikincisi ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan içeren SOD (Mn SOD)' dir (139,156). Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır (157).

2.6.2. Katalaz (CAT)

Hemoprotein yapıdaki CAT peroksizomlarda lokalizedir. H_2O_2 'yi oksijen ve suya indirger. CAT aktivitesi en fazla eritrosit, karaciğer ve böbrektedir (141). Yapılan çalışmalarda diyabetlilerde serum CAT aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (158). CAT hücrenin kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (157).

2.6.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Yapısında selenosistein içeren GSH-Px, H_2O_2 ' yi suya indirger ve bu reaksiyonda redükte glutatyon yükseltgenir (159). GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, H_2O_2 ' in artmasına ve şiddetli

hücre hasarına yol açar (157). Diyabetlilerde yapılan çalışmalarda GSH-Px aktivitesinin artış, azalış gösterebildiği veya değişmediği saptanmıştır (158).

2.6.4. Glutasyon-S Transferaz (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksidlere karşı GST'ler "Selenyum" bağımsız aktivite göstermektedirler (157).

2.6.5. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon peroksidaz tarafından H_2O_2 ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (157).

2.6.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (157).

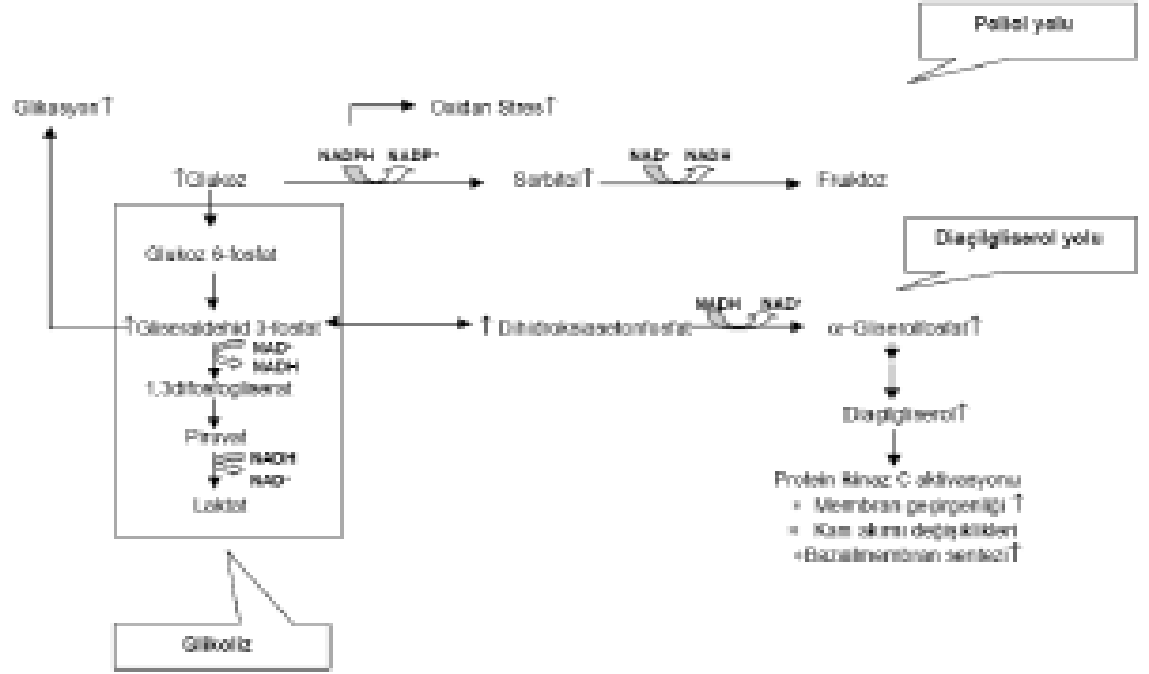
2.6.7. Malondialdehit (MDA)

MDA, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve tiyobarbutirik asit reaktif substans (TBARS) olarak ölçülmektedir. MDA,

spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir (141). Serbest radikallere bağılı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri lipid peroksidasyonudur (160). MDA gibi lipid peroksidasyonu son ürünleri, ateroskleroz ve diyabetin geç komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir (161). Diyabetik hastaların lipid peroksidasyonu yoluyla artmış oksidatif strese maruz kaldıklarını ve MDA seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (162).

2.7. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, SOR ile organizmanın antioksidan potansiyeli arasındaki dengenin bozulmasıdır (163). Diyabette artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır (Şekil-12), (139). Diyabetin metabolik sorunlarının yanı sıra, bu hastaların uzun süren hiperglisemiye maruz kalmaları oksidatif stresi artırıp nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine de neden olmaktadır (164). Hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal ROS' nin artışı dört ana mekanizma ile hücre hasara neden olmaktadır: 1) artmış polyol yol aktivitesi, 2) artmış ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, 3) protein kinaz C aktivasyonu, 4) artmış heksozamin yol aktivasyonu (165).



Şekil 11. Diyabette artan glukoz ile oksidan stresin artışı

Normalde glukoz metabolizmasında aktif olmayan polyol yolağı yüksek glukoz konsantrasyonu sonucu aktifleşir. Aldoz redüktaz enzimi hücre içi NADPH' leri kofaktör olarak kullanarak artmış glukozu sorbitole çevrilir. Hücre içi NADPH'nin azalması okside glutatyonun redükte forma çevrilmesini ve NO sentezini azaltır. Ayrıca sorbitol vasküler doku, nöronal hücreler ve diğer dokularda kolayca birikerek hasara neden olmaktadır (138,165).

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanarak glikasyon reaksiyonlarına neden olmaktadır. Glikasyon reaksiyonlarında önce Schiff bazı meydana gelir ve hızla Amadori ürünlerine dönüşür. Amadori ürünleri de daha sonra dikarbonil bileşiklerini ve AGE' ni oluşturur. Bu son basamakta glukozun

otooksidasyonu sonucu oluşan süperoksit ve H_2O_2 yer almaktadır (138,164). Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde AGE'nin oluşumu ve etkileri önemli yer tutmaktadır (141).

2.8. Deksmetomidin ve Diyabetes Mellitus

Belhoula ve ark. (166) α_2 -agonistlerle ilgili bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastaların cerrahiden 90 dk önce klonidin ile premedikasyonu göz cerrahisi sırasında insülin gereksinimini azalttığını ve kan şekeri kontrolünü iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Klonidin, kortizol konsantrasyonları ve büyüme hormonu sekresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamasına rağmen dolaşımdaki katekolaminleri azaltmıştır. Bununla birlikte, Venn ve ark. (167) deksmedetomidinin glisemik yanıtı alevlendirmeden majör cerrahi sonrası insülin salınımını azalttığı rapor edilmiştir. Bu rapor, bozulmuş insülin salınımının sempatik aktivite azalması ile dengelendiğini ileri sürdü. Şu anda klonidin ve deksmedetomidin gibi α_2 -agonistlerin glisemik yanıtı alevlendirmeden insülin salgılanmasını değiştirdiğini kabul etmek mantıklı olacaktır.

2.9. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri

Deney hayvanlarında selektif pankreas hasarı ile diyabet oluşturmak üzere en sık kullanılan iki ajan Alloksan ve Streptozotosin (STZ)' dir (168). Deneysel çalışmalar hayvan modellerinde yapılarak veriler insandaki bulgularla karşılaştırılmaktadır.

Streptozotosin, *Streptomyces acromogenes* bakterisi tarafından yapılan doğal bir antibiyotiktir. Kimyasal yapısı C2 pozisyonunda D-glukoz bağlı nitrozamid metilnitrozüre (MNU) (2-deoxy-2 (3-methyl-3-nitrosoureido)-Dglucopyronase) olarak tanımlanmıştır. Önceleri, diğer nitrozüre'lerin güçlü antikanser özellikleri nedeniyle STZ de kanser tedavisinde denenmiş, prelinik çalışmalarda sıçanlarda ve köpeklerde diyabet oluşturunca etkisi tespit edilmiştir (169).

Pankreas β hücreleri in vitro STZ'ye maruz bırakıldığında STZ, yapısındaki glukoz parçası sayesinde β hücrelerine GLUT 2 glukoz taşıyıcıları ile alınır. Hücre içerisinde metabolize olmaksızın izosiyanat ve metildiyazohidroksit bileşiklerine ayrışır. İzosiyanat bileşiği ya çeşitli hücresel elemanları karbomoiller ya da intramoleküler karbomoilasyona uğrar. Metildiyazohidroksit bileşiği ise yüksek reaktiviteye sahip olan karbonyum iyonuna ayrışır. Karbonyum iyonu, DNA veya proteinler gibi hücresel elemanları alkiler veya su ile reaksiyona girerek 1. Karbon havuzuna katılır (169). STZ nin β hücreleri üzerine gösterdiği toksik etkisinin en önemli sebeplerinden biri hücreyi ölüme götüren DNA alkilasyonudur (170).

STZ, molekül yapısında NO taşır (169). Hücre içine girdiğinde serbestlenen NO'nun akonitaz'ı ve böylece krebs siklusunu inhibe ettiği (171), mitokondride O_2 tüketimini azalttığı ve ATP üretimini sınırlayarak hücre içerisinde tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir (172).

ATP defosforilasyonundaki artış nedeniyle β hücrelerinde yüksek aktiviteye sahip olan Ksantin Oksidaz enzimine substrat eklenmesi ve sonuçta ATP tükenmesinin son ürünü olan ürik asit yapımı artar. Bu arada Ksantin Oksidaz O_2^- anyonu oluşturan reaksiyonu katalizler (173). STZ' nin bu ROS oluşturuucu etkisi, hem bu türevlerin hem de NO ile birleşerek oluşturdukları peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi toksik ürünlerin de hücresel hasara katılmasına neden olmaktadır (168).

STZ'ye bağlı DNA hasarı, hücresel NAD^+ 'nın ve ATP içeriğinin azalması ile sonuçlanan poli ADP-ribozilasyonunu aktive eder. Bunu insülin sentezi ve salınımının azalması takip eder.

Ayrıca STZ, bir N-Asetilglukozamin analogu olarak protein glikolizasyonuna da sebep olmaktadır. Bunu pankreas adacık hücrelerinde proteinlerden O-Asetilglukozaminleri ayıran enzim olan N-Asetil- β -glukozaminidaz enzimini inhibe ederek yapar (174). STZ 'ye bağlı GLUT 2 ekspresyonunda ve Glukokinaz aktivitesinde azalma da bildirilmiştir (175). Tüm bu tanımlanmış etkileriyle STZ hem insüline bağımlı (IBDM) hem de insülden bağımsız (NIBDM) deneysel diyabet oluşturmak amaçlı kullanılmaktadır (168).

IBDM oluşturmak için erişkin sıçanlarda sıklıkla intravenöz, tek doz 40-60 mg/kg-beden ağırlığı olacak şekilde kullanılır ancak daha yüksek dozlarda da kullanılmaktadır (176). Bununla birlikte benzer dozlarda subkutan veya intraperitoneal STZ uygulaması da etkilidir (168,176).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 28.11.2013 tarih ve G.Ü.ET-13.079 kod numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

3.1. Denek Seçimi

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 200-270 gr arasında değişen 24 adet, erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik tel kafeslerde saklandı. Beslenme ve su ihtiyaçları çalışma başlangıcına kadar serbest beslenme ile sağlandı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi ratlar her grupta 6 adet olmak üzere, rastgele 4 gruba ayrıldılar: **Grup K:** Kontrol (n=6), **Grup D-K:** Diyabet-Kontrol (n=6), **Grup D-I/R:** Diyabet-İskemi/reperfüzyon (n=6), **Grup D-I/R-D:** Diyabet-İskemi/reperfüzyon-deksmedetomidin (n=6).

DM oluşturmak için STZ (Sigma Chemical, St. Lois. MO, USA) kullanıldı. Çalışma günü taze olarak hazırlanan sodyum sitrat tamponu (0.1 Molar, pH 4.5) içerisinde hazırlanan STZ, üç grup rata (Grup D-K, Grup D-I/R, Grup D-I/R-D) tek

seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg dozunda enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı (GlucoDr Super Sensor, Allmedicus, Korea). Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde saptanan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. STZ enjeksiyonundan sonra diyabetin organlar üzerindeki kronik etkilerinin oluşması amacıyla ratların 4 hafta süreyle bakımları sağlandı (177). Bu süre zarfında serbest beslenme uygulandı ve su kısıtlaması yapılmadı. Haftalık olarak ratların kan şekerleri ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi.

3.2.1. Aortik Oklüzyon ve İskemi Reperfüzyon Modeli

Deney başlangıcında; İ.M enjeksiyonla, 100 mg/kg dozda ketamine hydrochloride (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) verilerek anestezi sağlandı. İşlem, bir ısıtma lambası altında, ratlar supin pozisyonda iken gerçekleştirildi. Ciltleri aseptik olarak hazırlanan ratlara orta hat laparotomi yapıldı. Barsakların ıslak gazlı bez yardımıyla uzaklaştırılması ardından, infrarenal abdominal aorta eksplore edildi. Abdominal aortaya, atravmatik bir mikrovasküler klemp konuldu. 120 dakika sonra abdominal aortadaki mikrovasküler klemp kaldırıldı ve 120 dakika süreyle reperfüzyon sağlandı. Aortik iskemi; klempleme işlemi sırasında distal aortada pulsasyonun kaybolmasıyla, aortik reperfüzyon ise; klempin kaldırılması sonrası distal aortada pulsasyonun geri gelmesiyle onaylandı. Kontrol grubunu oluşturacak ratlarda laparotomi ve abdominal aort diseksiyonu eşit sürede (240 dakika) uygulandı ancak bu grupta I/R oluşturulmadı. I/R dönemlerinde peritoneal boşluktan ısı ve sıvı kaybını en az

miktara indirmek için; abdominal aortaya klem konulması ve kaldırılması sonrası dönemlerinde, peritoneal boşluğa serum fizyolojik uygulanıp, batin insizyonu geçici olarak ıslak gazlı bez ile sarılarak kapatıldı. Sonrasında böbrek dokuları alındı. Doku alınan ratlar dekapitasyon yöntemiyle kurban edildi.

3.3. Deney Grupları

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

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

Diyabet-iskemi reperfüzyon grubu (Grup D-I/R, n=6): Bu gruptaki ratlarda laparotomi sonrasında 120 dakika süre ile abdominal aortaya kros klem konularak alt ekstremité iskelet kasında iskemi gerçekleştirildi. 120 dakikalık iskemiyi takiben damar klempini açılarak ve ratların karnı kapatıldı. İşlemden 2 saat sonra anestezi altında ratların böbrek dokuları histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için alındı.

Diyabet-iskemi reperfüzyon-deksmedetomidin grubu (Grup D-I/R-D, n=6): Bu gruptaki ratlarda da laparotomi sonrasında 120 dakika süre ile

abdominal aortaya kros klem konularak alt ekstremit e iskelet kasında iskemi ger eekleştirildi. İskemi öncesi tek doz intraperitoneal deksmedetomidin 100 µg/kg olarak uygulandı. 120 dakikalık iskemi yi takiben damar klemp i aç ılarak ve ratların karn ı kapatıldı. İş lemden 2 saat sonra anestezi altında ratların böbrek dokuları histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için alındı.

Ötenazi sonrasında böbrek dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Sol böbrek histopatolojik inceleme için %10' luk formol iç ine konuldu, sağ böbrek sıv ı azot iç inde dondurulduktan sonra biyokimyasal inceleme için -80°C' de saklandı.

3.4. Histopatolojik İnceleme

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

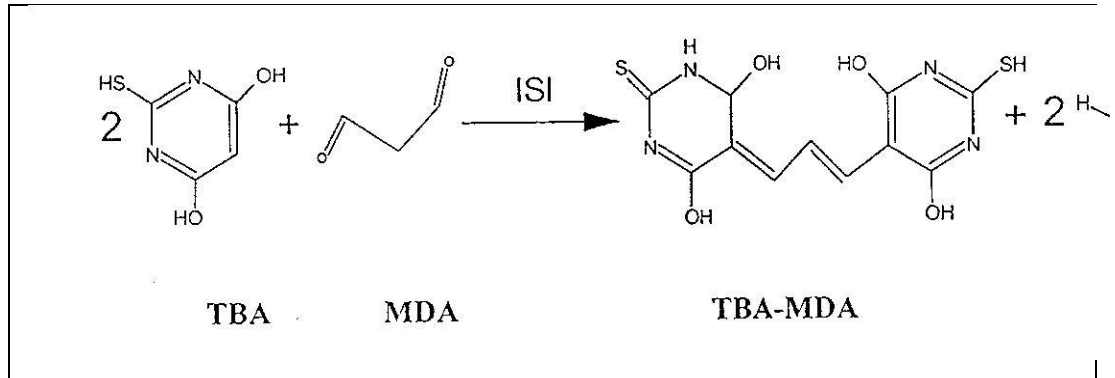
3.5. Biyokimyasal İnceleme

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

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

3.5.1. TBARS Analizi

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



Şekil 12. TBA-MDA kompleksi oluşumu

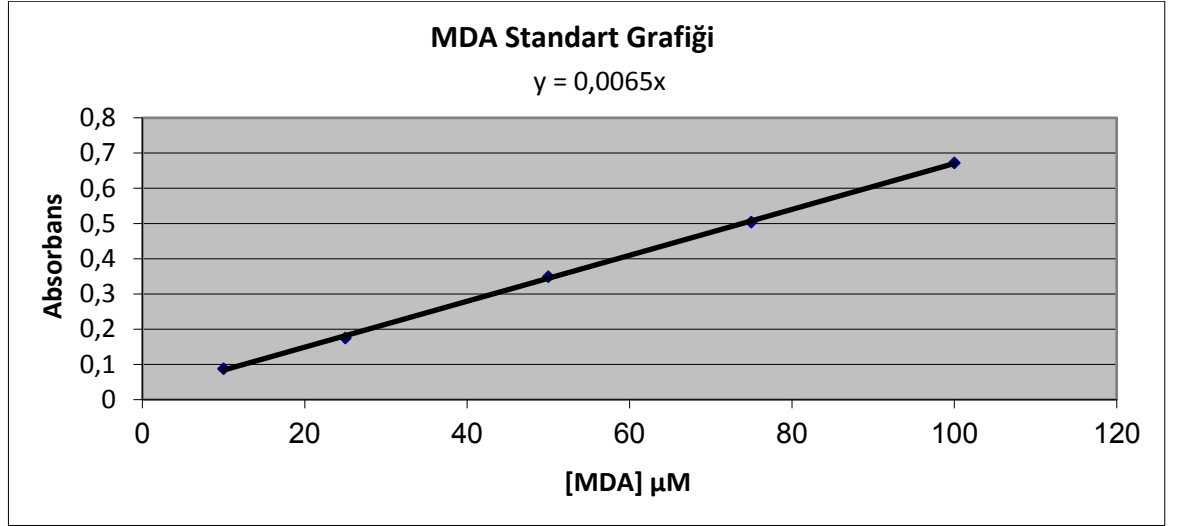
Reaktifler

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

Deneyin Yapılışı:

Numune tüplerine tampon çözelti, etanol, TBA, TCA ve numune eklenirken, kör tüplerine TBA hariç diğerleri eklendi, 60 dakika kaynar su banyosunda (85-100 °C) bekletildikten sonra çeşme suyu altında soğutulurak 5000 g' de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatantları ayrıldı. Daha sonra kör

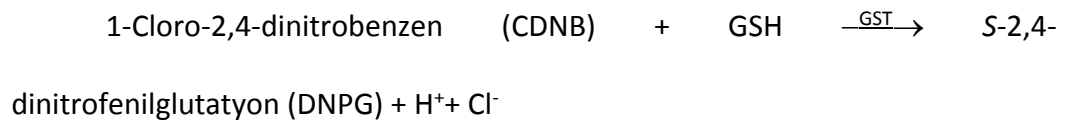
tüplerine TBA eklendi iyice karıştırıldı ve 532 nm.' de her bir tüpün absorbansı distile suya karşı okundu. Sonuçlar nmol/mg.protein olarak verildi.



Grafik 1. MDA standart grafiği

3.5.2. Glutasyon S Transferaz Tayini:

GST aktivitesi tayini Habig ve ark. (180)' nın tarif ettiği metoda göre çalışıldı.



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

Reaktifler:

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

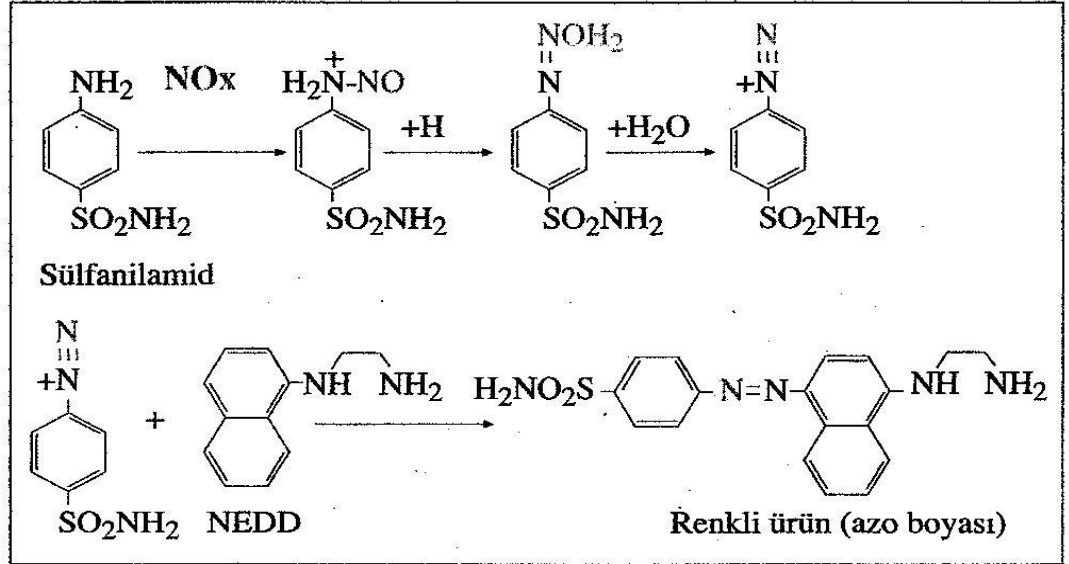
Deneyin Yapılışı: Spektrofotometre küvetine fosfat tamponu, CDNB, numune eklenip iyice karıştırıldı. 340 nm' de suya karşı sıfır ayarı yapıldıktan sonra absorbens değişimi 1-3 dakika takip edildi. Daha sonra küvete GSH eklendi ve absorbens değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. 340 nm' de ilk okunan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

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

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

3.5.3. Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini:

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



Şekil 13. Nitrik oksit' in NEDA ve SA ile kompleks oluşturması reaksiyonu

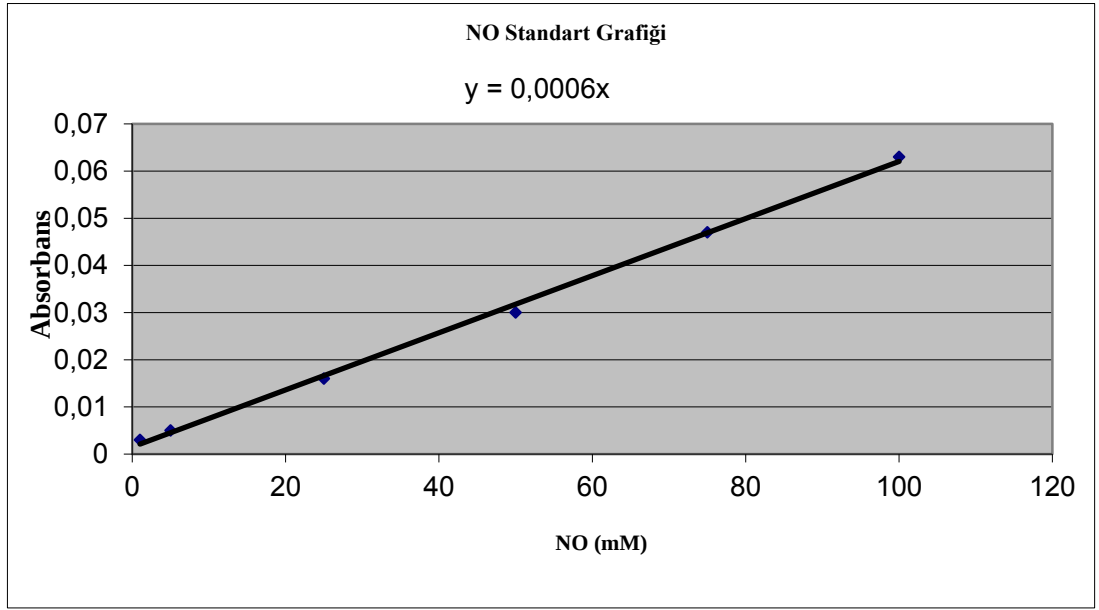
Reaktifler:

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

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

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

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



Grafik 2. NO standart grafiği

3.5.4. CAT aktivitesi lümü

Numunelerdeki CAT aktivitesi tayini Aebi (182) metoduna göre yapıldı. Metodun prensibi; CAT enziminin katalizlediği $H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$ reaksiyonu gereği parçalanan 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.

3.5.5. Süperoksid Dismutaz

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

3.6. İstatistiksel değerlendirme

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

4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde; GV düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,029$). D-K ve D-I/R gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür ($p=0,048$, $p=0,003$, sırasıyla). GV, D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,048$), (Tablo-8, Resim-1,4).

TD gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,001$). D-I/R ve D-I/R-D gruplarında kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, $p=0,006$, sırasıyla). Ayrıca D-I/R grubunda D-K grubuna göre de TD fazla görülmüştür ($p=0,006$), (Tablo-8, Resim-1,4).

VVH gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,042$). D-I/R grubunda kontrol grubuna göre VVH daha fazla görülmüştür ($p=0,008$). Ayrıca D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0,035$), (Tablo-8, Resim-1,4).

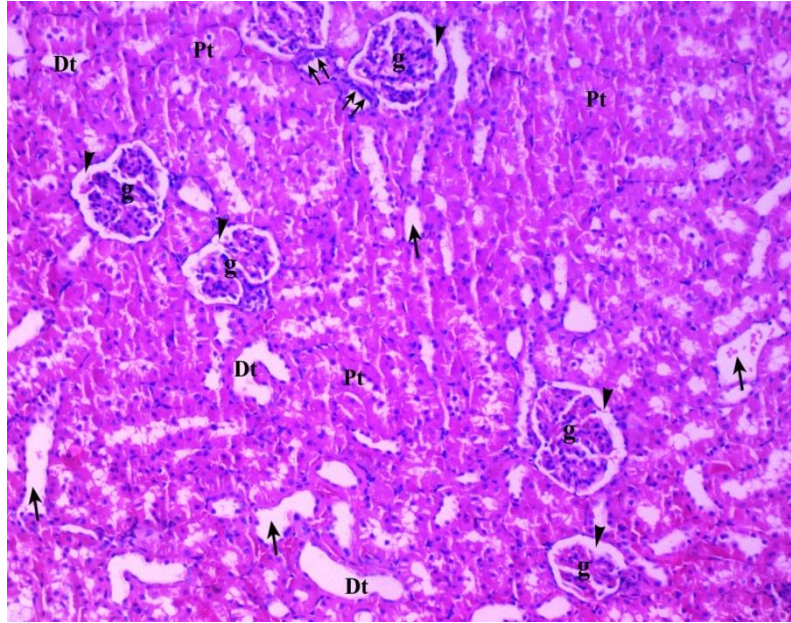
THDN gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,040$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p=0,037$, $p=0,007$, $p=0,037$, sırasıyla), (Tablo-8, Resim-1,4).

BSD gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,117$), (Tablo-8, Resim-1,4).

THS gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,001$). D-I/R grubunda kontrol ve D-K gruplarına göre THS daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla). Ayrıca D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0,022$), (Tablo-8, Resim-1,4).

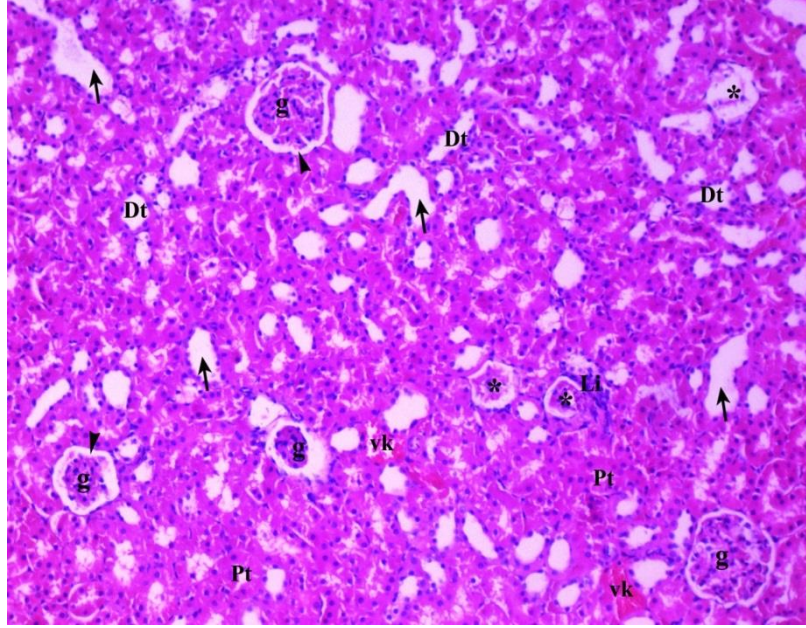
Lİ gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,006$). D-I/R ve D-I/R-D gruplarında kontrol grubuna göre Lİ daha fazla görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,018$, sırasıyla). Ayrıca D-I/R grubunda D-K grubuna göre de Lİ fazla görülmüştür ($p=0,018$), (Tablo-8, Resim-1,4).

THD gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,010$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p=0,005$, tümü), (Tablo-8, Resim-1,4).



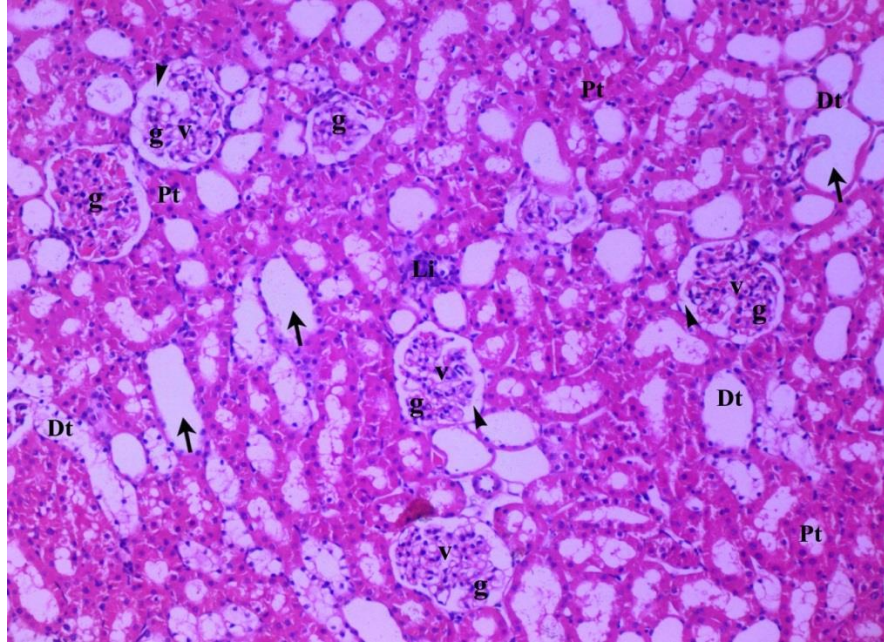
Resim 1. Kontrol grubu böbrek dokusu

Pt: Proksimal tübül, **Dt:** Distal tübül, **g:** glomerül, **ok başı:** bowman boşluğu, **ok:** dilate tübül, çift ok: makula densa (H&EX10)



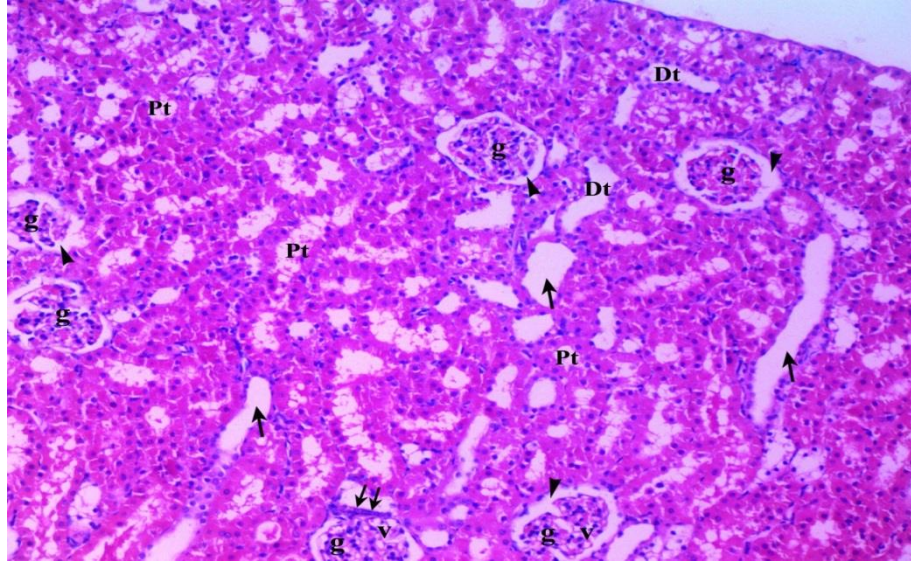
Resim 2. Diyabet Kontrol grubu böbrek dokusu

Pt: Proksimal tübül, **Dt:** Distal tübül, **g:** glomerül, **ok başı:** bowman boşluğu, **ok:** dilate tübül, **Li:** Lenfosit infiltrasyonu, **vk:** vasküler konjesyon, *: dejenere glomerül (H&EX10)



Resim 3. Diyabet iskemi reperfüzyon grubu böbrek dokusu

Pt: Proksimal tübül, **Dt:** Distal tübül, **v:** vakuol, **Li:** lenfoid infiltrasyon, **g:** glomerül, **ok başı:** bowman boşluğu, **ok:** dilate tübül (H&EX10)



Resim 4. Diyabet iskemi reperfüzyon desmedetomidin grubu böbrek dokusu

Pt: Proksimal tübül, **Dt:** Distal tübül, **g:** glomerül, **v:** vakuol, **ok başı:** bowman boşluğu, **ok:** dilate tübül, **çift ok:** makula densa (H&EX10)

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

	Grup K (n=6)	Grup D-K (n=6)	Grup D-I/R (n=6)	Grup D-I/R-D (n=6)	p**
Glomerüler vakuolizasyon (GV)	0,33 $\pm$ 0,21	1,00 $\pm$ 0,00*	1,33 $\pm$ 0,33*	0,67 $\pm$ 0,21 [§]	0,029
Tübüler dilatasyon (TD)	0,33 $\pm$ 0,21	0,83 $\pm$ 0,17	1,83 $\pm$ 0,31*,?	1,33 $\pm$ 0,21*	0,001
Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH)	0,33 $\pm$ 0,21	0,83 $\pm$ 0,31	1,33 $\pm$ 0,66*	0,67 $\pm$ 0,21 [§]	0,042
Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN)	0,33 $\pm$ 0,21	0,83 $\pm$ 0,17*	1,00 $\pm$ 0,00*	0,83 $\pm$ 0,17*	0,040
Bowman space dilatasyon (BSD)	0,00 $\pm$ 0,00	0,33 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,21	0,33 $\pm$ 0,21	0,117
Tübüler hyalin silindirler (THS)	0,17 $\pm$ 0,17	0,17 $\pm$ 0,17	1,33 $\pm$ 0,21*,?	0,67 $\pm$ 0,21 [§]	0,001
Lenfosit infiltrasyonu (Li)	0,33 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,21	1,33 $\pm$ 0,21*,?	1,00 $\pm$ 0,00*	0,006
Tübüler hücre dökülmesi (THD)	0,50 $\pm$ 0,22	1,00 $\pm$ 0,00*	1,00 $\pm$ 0,00*	1,00 $\pm$ 0,00*	0,010

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

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

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

Gruplar CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,015$). CAT enzim aktivitesi, D-I/R grubunda K ve D-K gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,009$, $p=0,045$, sırasıyla). Ayrıca, D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,008$), (Tablo-9).

Gruplar NOS enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,002$). NOS enzim aktivitesi D-K, D-I/R ve D-I/R-D gruplarında K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,015$, $p<0,0001$, $p=0,010$, sırasıyla). Benzer şekilde, D-I/R grubunda D-K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,001$). Ayrıca, D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,007$), (Tablo-9).

Gruplar TBARS enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). TBARS enzim aktivitesi D-K, D-I/R ve D-I/R-D gruplarında K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,010$, $p<0,0001$, $p=0,009$, sırasıyla). Benzer şekilde, D-I/R grubunda D-K grubuna göre

anlamli yüksek olarak bulundu ($p=0,002$). Ayrıca, D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna göre anlamli düşük olarak bulundu ($p=0,005$), (Tablo-9).

Gruplar SOD enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamli fark vardı ($p=0,013$). SOD enzim aktivitesi D-I/R-D grubunda K grubuna göre anlamli yüksek olarak bulundu ($p=0,003$). Benzer şekilde, D-I/R grubunda D-K grubuna göre anlamli yüksek olarak bulundu ($p=0,011$). Ayrıca, D-I/R-D grubunda D-I/R grubuna göre anlamli olmamakla birlikte düşük olarak bulundu ($p=0,095$), (Tablo-9).

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

	Grup K (n=6)	Grup D-K (n=6)	Grup D-I/R (n=6)	Grup D-I/R-D (n=6)	p**
GST (mIU/mg.protein)	95,77 $\pm$ 7,63	276,27 $\pm$ 7,46*	937,98 $\pm$ 7,83*,&	816,42 $\pm$ 7,73*,&, [?]	<0,0001
CAT (IU/mg.protein)	9122,23 $\pm$ 1701,14	12516,44 $\pm$ 1644,18	18407,05 $\pm$ 2438,32*,&	10346,95 $\pm$ 1915,87 ?	0,015
NOS (IU/mg.protein)	38,72 $\pm$ 11,72	104,19 $\pm$ 21,57*	500,76 $\pm$ 163,82*,&	175,80 $\pm$ 35,73*, [?]	0,002
TBARS (nmol/mg.protein)	7,17 $\pm$ 1,19	13,84 $\pm$ 1,67*	28,24 $\pm$ 4,80*,&	15,42 $\pm$ 2,51*, [?]	<0,0001
SOD (U/mg protein)	9,79 $\pm$ 2,29	11,83 $\pm$ 2,03	24,09 $\pm$ 3,16*,&	16,84 $\pm$ 3,80	0,013

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

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

5. TARTIŞMA

Çizgili kas dokusunda I/R hasarlanması, hastaların morbiditesini olumsuz yönde etkileyen klinik bir durumdur. I/R hasarlanmasının negatif sonuçlarını azaltmak amacıyla yeni ilaçların geliştirilmesi önem arz etmektedir. Damarı klempleme veya turnike uygulaması, bazı ameliyatlarda, ameliyat bölgesinde mümkün olduğunca kansız bir ortam sağlamak ve böylece cerrahın çalışmasını kolaylaştırmayı amaçlayan bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin I/R hasarına yol açabilme gibi bir sakıncası vardır. Bununla ilgili olarak, hem bu hasarı azaltarak hastayı koruyacak hem de klempleme süresini uzatarak cerrahın işini kolaylaştıracak ilaçların uygulanması faydalı bir yaklaşım olacaktır. Bu nedenle, çalışma bazı dokuların I/R hasarlanmasında koruyucu etkisi gösterilmiş bir ajan olan deksmedetomidinin diyabet oluşturulan rat alt ekstremitte I/R hasarı modelindeki böbrek hasarı üzerine olası yararlı etkilerinin araştırılması amacıyla yapıldı.

I/R hasarı, iskemik dokulara kan ve oksijenin yeniden dağılımı sırasında SOR' nin masif salınımı ile sonuçlanan çeşitli klinik koşullarda oluşabilir. Örneğin, kardiyak cerrahi, inme, turnike uygulanan ortopedik cerrahi, organ transplantasyonu şokun yeniden düzenlenmesinde I/R hasarı oluşabilir. Reperfüzyon, inflamatuvar sitokin salınımı, mikrovasküler hasar, nötrofil aktivasyonu ve lipid peroksidasyonu ile serbest radikal konsantrasyon artışı

oluşturur. Buna ek olarak, I/R stresi apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü tetikler. I/R hasarı mekanizmalarının anlaşılması, I/R hasarını azaltmak ve klinik ortamlarda (örn; koroner ve serebral vasküler hastalık) sonuçlarını iyileştirmek için tedavi hedefleri sağlayabilir. Volatil ya da intravenöz anestezikler dahil olmak üzere bazı anestezik maddelerin I/R hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir (184).

Kas hücresinde I/R hasarı sonucu önce geri dönüşümlü, iskeminin ilerleyen dönemlerinde hücre ölümünün gözlemlendiği geri dönüşümsüz zedelenme ortaya çıkar. Hücrede geri dönüşümlü zedelenmede akut hücresel şişme, nükleer kromatin kümeleşmesi, mikrovillusların kaybı, endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondri şişmesi (dilatasyon) gibi değişiklikler ortaya çıkar. ER’da şişme sonucu protein sentezi bozulur. Hipoksi düzelmez ise mitokondri fonksiyonlarının daha da kötüleşmesi ve membran permeabilitesinin artması daha fazla morfolojik bozulmaya neden olur. Geri dönüşümsüz zedelenmeye, mitokondrilerin daha şiddetli şişmesi ve mitokondri matriksinde şekilsiz, kalsiyumdan zengin yoğunlukların birikimi eşlik eder. Lizozomal membranların zedelenmesi, enzimlerin sitoplazma içine sızmasına yol açar. ER’da lizis, fosfolipitlerin kaybı, hücre iskelet değişiklikleri, SOR oluşumu, lipidlerin yıkımı, protein sindirimi, kreatin kinaz (CK) ve LDH gibi enzimlerin ortaya çıkışı gözlenir. Çekirdekte ise kromatin bazofilisinde azalma (karyolizis), nükleer büzülme (piknoz) ve piknotik çekirdeğin parçalanması (karyorheksis) gözlenir. İRH’nın ilerleyen döneminde hücre ölümü, “nekroz” ortaya çıkar (122,185).

Ekstremitte I/R hasarının lokal ve uzak sonuçları cerrahlar, girişimsel radyologlar ve kardiyologlar için ciddi bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. İskelet kası reperfüzyonu azottan türemiş reaktif azot türleri ve süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleri gibi oksijenden türemiş reaktif oksijen türleri ile serbest radikal oluşumu ve proinflamatuvar maddelerin serbest bırakılmasıyla polimorfonükleer nötrofillerin aktivasyon ve adezyonuna sebep olur. Buna ek olarak, iskelet kası I/R hasarı sonrası aktive olmuş proinflamatuvar ve zararlı faktörler, hem venöz hem de lenfatik sistem aracılığı ile yayılarak distal organ hasarına neden olur. Bu distal organ hasarı, başlangıçta kas kaynaklı inflamatuvar medyatörler tarafından tetiklenen sistemik inflamatuvar cevap sendromu, akut respiratuvar distres sendromu ya da multi-organ disfonksiyon sendromunun bir bileşeni olabilir (186).

Reperfüzyon sendromunda esas olarak iki önemli komponent vardır. Bunlardan biri iskemik sahada oluşan lokal hasar, diğeri yetmezlikle sonuçlanan uzak organ hasarıdır. İskelet kası hem en büyük kütle olması hem de iskemik hasara en hassas dokulardan olması nedeniyle alt ekstremitte I/R hasarında önemli rol oynar. Alt ekstremitte I/R hasarında mikrovasküler disfonksiyon ve kas değişiklikleri birbirleriyle paralel seyretmekte olup, prognoz kas hasarı miktarına bağlıdır. Sonuçta meydana gelen inflamatuvar yanıt, geri dönüşümlü zedelenme miktarı ile doğru, nekrotik kas miktarı ile ters orantılıdır. Alt ekstremitte I/R hasarında lokal ve sistemik etkiler gözlenir. Lokal etkiler iskelet kası ve damar

endotelinde gözlenirken, sistemik etkiler başlıca akciğer, kalp, beyin ve böbrekler olmak üzere tüm dokularda gözlenebilir (127).

Uzak organlardan klinik olarak ilk belirti verenler akciğerler ve böbreklerdir. Bu organların yanı sıra, karaciğer, miyokard ve santral sinir sistemi fonksiyonlarının da etkilenmesiyle ÇOYS tablosu gelişebilir (130). I/R hasarı böbrekte oldukça sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara neden olan patolojik süreçlerdendir. Gelişen mekanizma ne olursa olsun I/R hasarının sonucu geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre polarizasyonunda bozulma, apoptozis veya hücre ölümüdür.

Böbrek yüksek enerji gereksinimi ve karmaşık mikrovasküler damar ağı nedeniyle I/R hasarına çok duyarlıdır. Böbrek I/R hasarı transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonu, şok komplikasyonu ve kardiyak veya aortik cerrahide artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (131). Böbrek vücutta en iyi perfüze olan organ olması nedeniyle hipoperfüzyona da en çok duyarlı organlardan biridir. Abdominal aort cerrahisinde postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyon böbrek yetmezliğidir. Aortik cerrahide akut böbrek yetmezliği oluşmasında en önemli fizyopatolojik mekanizma I/R hasarıdır. Böbrek yetmezliğinde aortik kross klemp uygulaması ve I/R hasarı önemli yer tutar (129).

Bilinmektedir ki I/R hasarı, ABH' nın iyi bilinen bir etken faktörüdür. Renal tübüller iskemiye çok duyarlıdır ve uzun süreli iskemik karşılaşma renal tübüllerin proksimal bölgelerinde epitelyal hücre ölümüne yol açar. Bu durumda olmasına

rağmen uzun iskemiye maruz kaldıktan sonra böbreğin hala normal doku yapısı ve işlevlerini kurtarmak mümkündür. I/R hasarını takip eden inflamasyon sonrası hasarlı böbrek genellikle iyileşir. Aslında, proinflamatuvar/antiinflamatuvar ve hasar/onarım süreçleri, I/R hasarının ardından tüm kurtarma işlemleri sırasında yakından iç içe geçmiştir (187).

Oksidoredüktazlar, birçok redoks reaksiyonlarını katalize eden enzimlerdir. Onların görevi oksijensiz radikaller, süperoksit, hidroperoksit, tek oksijen molekülleri ve hidrojen peroksitten serbest, nötral oksijen gazı dönüşümünü katalize etmektir. Oksidoredüktazlar CAT, SOD ve GSH-Px ile örneklenen en önemli serbest radikal temizleyici sistemlerini oluşturur. Oksidoredüktazlar, en önemli serbest radikal temizleyici sistemlerden birini temsil eder ve antioksidan işlev ötesinde bir hücre koruyucu rol oynar (188).

MDA, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan stabil bir son üründür. Doku I/R hasarında, ksantin oksidaz enzimi, mitokondriyal oksidasyon, siklooksijenaz aracılı doymamış yağ asidi oksidasyonu, katekolamin oksidasyonu, sitokrom p 450 aracılı oksidasyon, lökosit NADPH oksidaz aktivasyonu, demir salınımı ve redoks siklusu lokal ve sistemik SOR oluşumuna katkıda bulunur. Bununla birlikte her doku için baskın sistem farklıdır. Artmış SOR (özellikle hidroksil radikali), hücre zarı fosfolipidlerinin (araşidonik asit, linoleik asit ve linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri) peroksidasyonuna neden olarak hücre zarı bütünlüğünde bozulma, hücre şişmesi ve arşidonik asit / lipid peroksid salınımına neden olur. Bu süreçte, zincirleme bir serbest oksijen ve yağ

asidi radikali oluşumu ile ilerleyici hücre zarı hasarı gerçekleşir (108,119). Dolayısıyla, bu kısır döngü sırasında meydana gelen ve stabil bir molekül olan MDA düzeyi ölçümü ile ROS ve membran hasarı derecesi hakkında fikir sahibi olunabilir (189).

MDA, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve tiyobarbutirik asit reaktif substans (TBARS) olarak ölçülmektedir. MDA, spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir (141). Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri lipid peroksidasyonudur (160). MDA gibi lipid peroksidasyonu son ürünleri, ateroskleroz ve diyabetin geç komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir (161). Diyabetik hastaların lipid peroksidasyonu yoluyla artmış oksidatif strese maruz kaldıklarını ve MDA seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (162).

İskelet kası I/R hasarı, yeniden oksijenlenmeye bağlı olarak serbest oksijen radikali üretimine yol açar ve lipid peroksidasyonu ve NF- κ B (Nükleer Faktör kappa B) sinyal yolu aracılığı ile IL-6, IL-1 VE TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Buna ek olarak, iskelet kası I/R hasarı sadece kası etkilemez, aynı zamanda uzak organ hasarına neden olarak çoklu organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir (187).

Diyabetes mellitus, insülinin yetersiz salgılanması, etki mekanizması veya her ikisinde meydana gelen bozukluk neticesinde meydana gelen, genetik olan kronik bir metabolizma hastalığıdır (190,191). Diyabetin nedeni ne olursa olsun

hiperglisemik tablo diyabetin belirgin sonucudur. Hiperglisemi, glikoz oksidasyonuna, proteinlerin nonenzimatik glikasyonuna ve bu proteinlerin oksidatif yıkımına neden olur. Serbest radikallerin varlığı DM' ta oksidatif stresin oluşmasına neden olabilmektedir (192,193). Oksidatif stresin artması, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini arttırmaktadır (194). DM'un hasar oluşturduğu hedef organlar arasında böbrekler önemli yer tutmaktadır. DM' ta kolay oluşan idrar yolu ve renal enfeksiyonlar ve makrovasküler bozulmalar nefropati gelişimine zemin hazırlamaktadır (195). Dokuları ve hücreleri oksidatif hasardan, antioksidan etkisi gösteren enzimatik olan ve olmayan antioksidan sistemler korur (194).

Yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'nın ve diğer lipid peroksidasyon ürün düzeylerinin diyabet oluşturulmuş ratların böbrek dokularında anlamlı derecede arttığı vurgulanmıştır (194).

Tip-2 DM' daki artan inflamatuvar yanıtın sorumlu mekanizmalar ve bunun Tip-2 DM böbreğinde gözlenen şiddetli böbrek I/R hasarına etkisi açık değildir. ROS ve NO, I/R hasarı sırasında hücre hasarına aracılık etmede önemli rol oynar. İnflamasyon, adezyon molekülleri, sitokinler ve merkezi rol oynayan bazı hücrelerle I/R patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Nötrofiller, I/R hasarı sırasında yüksek seviyede ROS üreten inflamatuvar hücrelerdir. Myeloperoksidaz nötrofillerde bulunan ve oksidatif hasarı başlatan, hücresel bileşenlere toksik bir ajan olan hipoklorik asidin oluşumunu katalize etmek için bulunmuştur. Diyabetik hastalar, ileriki yaşamlarında diyabetik

nefropati nedeniyle böbrek transplantasyonuna ihtiyaç duyabilirler. I/R hasarı bu süreçte tehlikeli komplikasyonlardan biridir.

Diyabette kısa süreli (30 dk) iskemide, son dönem böbrek hastalığı olan ilerleyici böbrek hasarına yol açsa bile, böbrek yetmezliğinin geri döndürülebilir olduğu ispatlanmıştır. Streptozotosinle diyabet oluşturulan ratlarda I/R hasarına böbreğin duyarlılığı artmıştır. Bu nedenle, biz çalışmamızda böbrek I/R hasarı oluşturmak için diyabetik ratları kullandık (196).

Bir dizi çalışma, deksmedetomidinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle akciğer, kalp, beyin ve böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organlarda, I/R hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (10, 197-201). Bazı enzimler, I/R sırasında meydana gelen oksidatif strese bağlı hasara karşı intrasellüler antioksidan gibi çalışırlar. Bu enzimlerin yüksek aktiviteleri, inflamasyon ve sonraki akciğer hasarına karşı koruma gerektiren bu hücrelerin göstergesi olarak kabul edilebilir. CAT, H₂O₂ yıkımını katalize eder ve CAT' ın yüksek kan düzeyleri antioksidan etkinliği gösterir (202). MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biridir ve hücre duvarı peroksidasyonunun bir işaretleyicisi olarak kabul edilir. MDA' nın plazma ve doku düzeyleri, oksidatif stres ve I/R' u izleyen sistemik cevabın iyi göstergesi olarak kabul edilir (203). Akciğer ve kalp dokularına kıyasla karaciğer dokusunda daha fazla GST enzimi aktivitesi görülmektedir. Buna rağmen yüksek GST aktivitesi peroksidasyonla

ilgili metabolitlerin ortadan kaldırılması için bir belirteç olarak kabul edilir ve çoğunlukla ROS' un neden olduğu hasarı gösterir (204).

Ekstremitte cerrahisi, kansız bir alan oluşturmak için turnike kontrolü altında yapılabilir, ancak bu teknik iskelet kası I/R hasarının en yaygın biçimlerinden birine neden olur. Turnike şişirilmesi ile beraber uzun süreli iskemi ve takip eden reperfüzyon doku hasarı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonuna neden olur. I/R sırasında oluşan SOR' nin neden olduğu hücre membranındaki lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve doku hasarının derecesini belirten MDA salınımına yol açar. Oksidatif stres oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanabilir. Fazla oksidanlar ve/veya antioksidan tükenmesi organizmada oksidatif strese neden olur (205).

Koruk ve ark' ları (205) spinal anestezi altında turnike uygulanan artroskopi hastalarında sedasyon amacıyla kullandıkları deksmedetomidinin I/R uygulanmasından sonraki dönemde başlangıç değerleri ile benzer olduğunu bildirmişlerdir. Deksmetomidinin ketamine alternatif olarak güvenli olarak kullanılabileğini söylemişlerdir.

Yağmurdur ve ark. (206), turnike altında üst ekstremitte cerrahisi uygulanan hastalarda deksmedetomidinin I/R hasarı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; kan MDA ve hipoksantin düzeylerinin deksmedetomidin (1 µg/kg 10 dak, idame 0,5 µg/kg/sa) uygulanan grupta anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir.

Arslan ve ark' ları hepatik I/R yaptıkları çalışmalarında MDA ve SOD seviyelerinin arttığını, iskemi öncesi deksmedetomidin uygulanmasının koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (207). Kucuk ve ark. (208) yaptıkları çalışmada hepatik I/R uygulanan ratlarda deney grubunda MDA ve SOD düzeylerinin arttığını CAT aktivitesinin azaldığını, deksmedetomidin uygulanmasının MDA ve SOD düzeylerini normale döndürdüğünü rapor etmişlerdir. GST düzeyinde herhangi bir değişiklik bulmadıklarını belirtmişlerdir. Deksmetomidinin hepatik I/R hasarında lipid peroksidasyonunu önlediğini bildirmişlerdir.

Kip ve ark'ları (209) diyabetik ratlarda miyokardiyal I/R yaptıkları çalışmalarında CAT ve GST enzim aktivitesi ve MDA düzeyini deksmedetomidin grubunda I/R grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Sonuçlarının miyokardiyal I/R uygulanan ratlarda akciğer hasarına karşı koruyucu etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Gerek I/R modellerinde, gerekse de diğer inflamatuvar yanıt çalışmalarında deksmedetomidinin etkinliğinin belirlenmesi için uygulanması gereken doz aralığına yönelik kesin bir bilgiye rastlanamamıştır. Hancı ve ark'ları (210)'nın ratlarda testiküler iskemi reperfüzyon modelinde 10 µg/kg deksmedetomidinin etkisini araştırdıkları belirlenmiştir.

Bektaş ve ark'ları (211) çalışmalarında; I/R grubunda MDA ve NO düzeyleri, Kontrol, I/R+50 µg/kg deksmedetomidin ve I/R+100 µg/kg deksmedetomidin gruplarına kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulduklarını

bildirmişlerdir. Ayrıca 100 µg/kg deksmedetomidin grubunda MDA düzeylerini 50 µg/kg deksmedetomidin grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ancak NO düzeylerini farklı deks gruplarında benzer tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda intraperitoneal yolla uygulanan deksmedetomidin dozu, literatürde güvenle kullanıldığı bildirilen en yüksek doz olan 100 µg/kg (31,212,213) olarak belirlenmiştir.

Bulgularımız, farklı dokularda I/R uygulayan Arslan ve ark. (207), Kucuk ve ark. (208), Kip ve Ark. (209) Bektaş ve ark. (211), Koruk ve ark. (205) ile Yağmurdur ve ark. (206)'na ait verilerle uyumlu bulunmuştur. Deksmetomidinin uygulandığı ilaç grubunda SOD, MDA ve NOS düzeyleri ilaç uygulanmayan I/R grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Bu veriler deksmedetomidinin alt ekstremitte abdominal aorta klempanjı ile oluşturulan I/R hasarının etkilerini azalttığı şeklinde yorumlanmıştır.

Ayrıca literatürle uyumlu şekilde diyabet oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre MDA, NOS, GST düzeylerini anlamlı olarak artmış bulduk.

Böbrek I/R hasarı, ABY nedeniyle artmış mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir. Böbrek transplantasyonu, bypass süreçleri, renal anjioplasti ve renal pedikül ve renal arterlerin üzerinde aortun klemplenmesinin sık olduğu ürolojik ya da vasküler vakalar gibi farklı klinik cerrahiler renal perfüzyonun geçici olarak durdurulması veya azaltılmasını gerektirir. İskemik dokuya kan akışının yeniden dönüşü her ne kadar normal işlevlerin geri kazanılmasıyla sonuçlansa da reperfüzyon sırasında doku paradoksal şekilde hasarlanabilir. Bu duruma

neden olan organ disfonksiyonu genellikle artmış mikrovasküler permeabilite, interstisyel ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, parankimal hücre disfonksiyonu, azalmış vazoregülasyon ve nekroz ile ilişkilidir (214).

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

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

İleri yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyak fonksiyon düşüklüğü ve daha önceden renal hastalığın olması gibi yüksek riskli hastaların, I/R’nin kaçınılmaz olduğu kardiyak, vasküler ve transplantasyon operasyonlarında ABH geliştirme oranı ve mortaliteleri daha yüksektir (215).

Collino ark’ları (216) çalışma sonuçlarının diyabetik hayvanlarda hipergliseminin I/R hasarına böbrek duyarlılığının arttığını gösteren önceki

bulgularla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir (217,218). Diyabet ve güvenlik açığı artmış iskemik bir böbreğin arasındaki ilişki yakın zamanlı çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir (219,220). I/R' da artmış böbrek duyarlılığının altında yatan mekanizmalar her ne kadar bilinmese de lokal inflamatuvar yanıt ile ilgilidir (216).

Operasyon esnasında ABH gelişen hastaları önlemedeki efektif stratejiler yetersizdir. Bu yüzden perioperatif dönemde gelişen akut böbrek hasarını önlemede ve tedavi etmede acil olarak yeni formüllere ihtiyaç vardır. Perioperatif periyotta renoprotektif özellikler gösteren selektif anestetik ajanların kullanılması umut verici bir çıkış yoludur (215).

ABH peri- ya da postoperatif dönemde renal vazokonstriksiyon, hipoperfüzyon ve azalmış idrar çıkışı gibi hemodinamik bozukluklara sebep olabilir. İnsan böbreğinde ve hayvan modellerinde bulunduğu bilinen α_2 -adrenoreseptörler göstermiştir ki, bu adreneoreseptörler su ve sodyum ekskresyonunda artış ve renin salınımının azaltılması gibi bazı böbrek fonksiyonlarında önemli yer tutmaktadır. Operasyon esnasında deksmedetomidinin hemodinamik stabiliteyi sağladığı, katekolaminlerin plazma seviyelerini azalttığı, idrar çıkışını arttırdığı hem insanlarda hem hayvan modellerinde gösterilmiştir (215).

Perioperatif ABH'nın en yaygın nedenlerinden bir tanesi I/R hasarıdır. Çünkü böbreklere kan akımının geçici olarak azalması kan akımı geri döndüğünde böbrek parankiminde şiddetli ve sürekli hasara yol açar (215). Bir

çok çalışma I/R' ye bağlı renal bozulmaya karşı koruyucu olabilecek değişik metodlar gösterse de I/R hasarı hala aort operasyonu da dahil olmak üzere bir çok cerrahi ve anestezi prosedürleri arasında majör problemdir. Böbreğin cerrahi ile ilişkili I/R hasarına karşı tolerasyon yeteneğinin gelişmesinin önemli etkileri olacaktır. Deksmetomidin, sedatif, analjezik, sempatolitik ve hemodinamik stabilize edici etkileri olan yüksek selektif bir α_2 -adrenoreseptör agonistidir. Önceki çalışmalar; deksmedetomidinin α_2 -adrenoreseptör antagonistleri tarafından ortadan kaldırılabilen renoprotektif etkileri olduğunu göstermiştir (221).

I/R hasarlı farelerde deksmedetomidinin renal hasarı hafiflettiği gösterilmiştir. Deksmetomidinle tedavi edilen farelerde normal glomerül yapısı izlenirken tedavi almayan farelerde histolojide tübüler hücrelerde şişme, medüller konjesyon ve renal hücre nekrozu görülmüştür (215).

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

Gu ve ark' ları (222) invivo fare modelinde iskemiden 30 dk önce veya sonra deksmedetomidin uygulamasının tübüler yapıyı ve fonksiyonu, uzun dönem renal fonksiyonu iyileştirdiği ve daha iyi survi sağladığını rapor etmişlerdir.

Çakır ve ark'ları (214) çalışmalarında, I/R grubunda histolojik incelemede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaygın kortikal hasar ve interstisyel kanama artışı bulmuşlardır. I/R grubu ve diğer tedavi grupları karşılaştırıldığında, 10 µg/kg deksmedetomidinin kullanıldığı grupta tübüler hasarda bazı azalmalar bulunmuştur. Deksmetomidinin 100 µg/kg kullanıldığı grupta kontrol grubu ile benzer histolojik inceleme sonuçları tespit edilmiştir. Bu sonuçlar 10 µg/kg deksmedetomidin yerine 100 µg/kg deksmedetomidin uygulanmasının böbrek I/R hasarında iyileşme açısından daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir (214).

Göksedef ve ark. (223) koroner arter bypass cerrahi hazırlığı yapılan normal renal fonksiyonlu 87 hastada gerçekleştirdikleri plasebo ya da düşük doz deksmedetomidin infüzyonu ile çift kör randomize klinik çalışmada, i.V deksmedetomidinin renal fonksiyonları etkilemediğini bunun da kullandıkları dozun çok düşük olmasında kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir.

Ji ve ark. (224) diğer prosedürlerle birlikte koroner arter bypass ve kapak cerrahisi uygulanan 1134 hastayı içeren retrospektif çalışmada; yoğun bakım ünitesinde yatan bazıları post-op deksmedetomidin almış (Sayı=568) kardiyak cerrahi hastalarda post-op renal yetmezlikte belirgin bir artış olduğu saptamışlardır. Fakat bu durumu bu grupta preop varolan renal yetmezliğin daha fazla olmasına bağlamışlardır.

Leino ve ark. (225) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada deksmedetomidin verilen hastalarda idrar çıkışında ortalama %74 artış olduğunu bildirmişlerdir. Si ve ark'ları (226) iskemi öncesinde atipamezol ile birlikte ya da

atipamezolsiz deksmedetomidin uyguladıkları çalışmalarında. Atipamezol almadan deksmedetomidin uygulanan ratlarda iyileşmiş renal fonksiyonlar, daha az histolojik lezyonlar, daha az tubüler apoptotik hücreler tespit etmişlerdir.

Vaghasiya ve ark'larının (196) çalışmalarında, rat böbreğinin histopatolojik değerlendirmesinde DM+RI/R grubunda yapısal böbrek hasarı görülmüştür. Böbrek I/R hasarı normalde de olduğu gibi diyabetik farelerde de tubüler hücre şişmesi, tubüler dilatasyon, epitelyal ve intertisyal ödem, nekroz gibi karakteristik morfolojik değişikliklere neden olmuştur.

Yang ve ark.'ları (227) da ayrıca göstermiştir ki; AG490 (JAK2 inhibitör-tyrphostin) uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre daha düşük tubüler nekroz skoru olan ve apoptotik hücrelerin azaldığı daha iyi bir histolojik profil ortaya çıkmıştır. Deksmetomidinin ayrıca α_2 -adrenoreseptör bağımlı ve bağımsız mekanizmalar aracılığıyla renal I/R hasarının indüklediği akciğer hasarında da protektif etkisi olduğu gösterilmiştir (215).

Bir randomize kontrollü çalışmada (34) torakotomi esnasında deksmedetomidinin perioperatif renal fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır ve kreatinin klerensi ve serum kreatinin düzeyi aracılığı ile renal fonksiyonların iyileştiği bulunmuştur. Fakat bu çalışma küçük bir hasta kohortunda yapılmıştır. Bundan dolayı deksmedetomidinin kardiyak cerrahi esnasında renal fonksiyonları düzeltip düzeltmediğini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (214).

Deksmedetomidinin önkoşullanma ile bolus ve daha az oranda infüzyon şeklinde uygulanması I/R'a bağlı gelişen ABH'a karşı koruduğu ve S-creatinin seviyelerinde ve histopatolojik hasarda azalma sağladığı, sonkoşullandırma ile deksmedetomidin uygulamasının herhangi bir doku koruması sağlamadığı görüldü. Deksmedetomidinin doku hasarına karşı koruma sağladığının gösterildiği çalışmaların birçoğunda, deksmedetomidin I/R periyodu sırasında veya öncesinde bolus, infüzyon ya da her ikisinin kombinasyonu olacak şekilde uygulanmıştır (41).

Önceden yapılmış bir çalışmada rat böbreğinde görülen I/R sonuçlarının önemli böbrek hasarında ve reperfüzyonun başlangıç aşamasında deksmedetomidin uygulaması ile renal hasara karşı değişen derecelerde koruma sağladığı görülmüştür. Bu çalışmada aynı zamanda tedavi edilmeyen gruba kıyasla deksmedetomidin ile tedavi edilen grup ratlarında histopatolojik yapının daha iyi olduğu görüldü (205).

Si ve ark' (221) ları yaptıkları çalışmada; sham-opere grupta herhangi bir morfolojik değişiklik gözlemediklerini, sham-opere hayvanlardan alınan böbreklere kıyasla renal I/R, böbrekte histolojik olarak belirgin değişikliğe yol açtığını tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Spesifik olarak; tubüler yapıda geniş çaplı dejenerasyon, tubüler dilatasyon, tubüler hücrelerde şişme, sellüler vakuolizasyon, piknotik nükleuslar, şiddetli tubüler nekroz ve luminal konjesyon. Aksine iskemi öncesi deksmedetomidin uygulanan gruptan alınan renal kesitlerde renal doku morfolojisinde hasarda belirgin azalma gösterilmiştir.

Çalışmalarında I/R hasarı olan rat modelinde deksmedetomidinin böbreği koruyucu etki gösterdiğinin kanıtlandığını rapor etmişlerdir. Hayvanlarda renal iskemiden önce deksmedetomidinin tek doz intraperitoneal bolus enjeksiyonu, şiddetli iskeminin (45 dk) ve reperfüzyonun neden olduğu tubüler disfonksiyonu ve hasarı önemli ölçüde hafiflettiği gösterilmiştir.

I/R hasarına karşı deksmedetomidinin renoprotektif etkisinin olduğu daha önce raporlanmıştı (10,212). Çalışmalarında deksmedetomidinin renal fonksiyon düzelmesini iyileştirdiği, apoptotik tubüler epitelyal hücreleri sayıca azalttığı, renal doku nekrozunu ve histolojik lezyonları hafiflettiğini göstermiştir (221). Fakat hala deksmedetomidinin erken biyomarkerlar üzerindeki etkisi nadirdir ve renal koruyucu etkinin mekanizması bilinmezliğini korumaktadır.

Kocoglu ve ark. (212), deneysel renal I/R modelinde deksmedetomidinin böbrek hasarı üzerindeki koruyucu etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, intraperitoneal yolla 100 µg/kg dozunda uygulanan deksmedetomidinin I/R'a bağlı böbrek hasarını azalttığını göstermişlerdir. Nekrotik ve apoptotik hücre sayılarında, tubüler fırçamsı kenar kaybında, kast oluşumunda ve nötrofil infiltrasyonunda daha iyi histolojik skorlar elde edildiğini bildirmişlerdir.

Kocoglu ve ark, reperfüzyonun başladığı anda uygulanan 100 µg/kg intraperitoneal deksmedetomidinin, normalde akut renal yetmezliğe yol açan 60 dk iskemi ve takip eden 45 dk reperfüzyonun yol açtığı hasarı engellediğini, glomerüllerin normal yapısını koruduğunu ve tubüler hücrelerde hafif ödem olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda Kocoglu ve ark.' dan farklı olarak deksmedetomidin iskemiden önce uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda diyabet oluşturulan grupta glomerüler vakuolizasyon (GV), tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) ve tubüler hücre dökülmesi (THD) kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmıştır. İ/R hasarı olan grupta; glomerüler vakuolizasyon (GV), tubüler dilatasyon (TD), vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), tubüler hyalin silindirler (THS), lenfosit infiltrasyonu (Li) ve tubüler hücre dökülmesi (THD) kontrol grubuna göre anlamlı arttığı görülmüştür. Ayrıca I/R grupta görülen GV, VVH ve THS hasarının deksmedetomidin ile tedavi edilen grupta önemli ölçüde azaldığını gösterdik. Bu histopatolojik bulgular gösteriyor ki; reperfüzyonun 2. saatinde deksmedetomidinin parsiyel renoprotektif etkisi vardır.

6. SONUÇ

Diyabet, hem ülkemizde hem de tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. DSÖ tarafından “salgın” (epidemi) olarak ifade edilen bu kronik hastalık, komplikasyonları dolayısıyla insan vücudunda birçok sistem ve organın olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır. Diyabet sıklığındaki bu artışın en önemli nedenleri sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve bunlarla ilişkili olarak obezitenin artmasıdır. Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk 10 hastalık arasında sayılan diyabet, 2013 yılında 5 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Ciddi morbidite ve mortalitesinin yanında hem bireyler hem de ülkeler için önemli bir mali yük getirmektedir.

Ülkemizde 7 milyondan fazla diyabetli hastanın yaşadığı ve 20 yaş üstü nüfusumuzun %42.4’ünde diyabet veya prediyabet olduğu bilinmektedir. Ayrıca, yine ülkemizde 20 yaş üstü nüfusumuzun %68.7’si obez veya fazla kilolu sınıfına girmektedir. SGK verilere göre ülkemizde diyabet ve neden olduğu sorunlar için yapılan harcamalar yılda yaklaşık 10 milyar TL’ye yaklaşmıştır. Bu rakam ülkemizde sağlık harcamalarını %23’ünü oluşturmaktadır. Bu durum, diyabetin ülkemizde hem mevcut şartlarda ciddi boyutlara ulaştığının hem de gelecek için önemli bir tehdit oluşturduğunun ve ülkemiz ekonomisi açısından da önemli bir sorun olduğunun bir kanıtıdır (228).

Artan sayıda DM’li hasta ameliyat olmakta ve bunlarda mortalite ve morbidite hala yüksek oranda görülmektedir. Kardiyovasküler ve vasküler

cerrahilerde böbrek hasarı diğer ameliyatlara göre yüksek oranda görülmektedir.

Bu amaçla böbrek hasarını önleyici stratejiler araştırılmaktadır.

Diyabet oluşturulan ratlarda iskemiden önce intraperitoneal olarak uygulanan 100 µg/kg dozunda deksmedetomidinin lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi azalttığını ve böbrek histopatolojisinde meydana gelen hasarlanmayı düzelttiğini tespit ettik. Diyabetli ratlarda I/R öncesi uygulanan deksmedetomidinin renoprotektif etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Robertshaw HJ, Hall GM. Diabetes mellitus: anaesthetic management. *Anaesthesia* 2006; 61: 1187–90.
2. McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br J Anesth* 2000; 85: 80–90.
3. McAnulty GR, Hall GM. Anaesthesia for the diabetic patient. *Br J Anesth* 2003; 88: 428–30.
4. Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risks in diabetes mellitus. *Anesthesiology* 2003; 98: 4–779.
5. Giquel J, Rodriguez–Blanco YF, Matadial C, Candiotti K. Diabetes mellitus in anaesthesia. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2012; 12: 60–4.
6. Miller RD. Miller’s Anesthesia. 7th ed. In: Roizen MF, Fleisher LA, eds. *Anesthesia implications of current disease*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 2010: 1067–149.
7. Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2010; 24: 739–47.
8. Si-Qi Xu, Yuan-Hai Li, Sheng-Hong Hu, Ke Chen, Liu-Yi Dong. Effects of Wy14643 on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6936–42.

9. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147 (1): 153–9.
10. Gu J, Sun P, Zhao H, Watts HR, Sanders RD, Terrando N, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Critical Care* 2011; 15: R153.
11. Joyce M, Kelly C, Winter D, Chen G, Leahy A, Bouchier- Hayes D. Pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2001; 101: 79-84.
12. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995; 82: 1026-60.
13. Ozcan AV, Sacar M, Aybek H, Bir F, Demir S, Onem G, et al. The effects of iloprost and vitamin C on kidney as a remote organ after ischemia/reperfusion of lower extremities. *J Surg Res* 2007; 140: 20-6.
14. Koksai C, Bozkurt AK, Sirin G, Konukoglu D, Ustundag N. Aprotinin ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat hind limb model. *Vascul Pharmacol* 2004; 41: 125–9.
15. Bedirli N, Ofluoglu E, Kerem M, Utebey G, Alper M, Yilmazer D et al. Hepatic energy metabolism and the differential protective effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat hepatic ischemia–reperfusion injury model. *Anesth Analg* 2008; 106 (3): 830–7.

16. Guzmán-De La Garza FJ, Cámara-Lemarroy CR, Ballesteros-Elizondo RG, Alarcon-Galvan G, Cordero-Perez P, Fernandez-Garza NE. Ketamine reduces intestinal injury and inflammatory cell infiltration after ischemia/reperfusion in rats. *Surg Today* 2010; 40 (11): 1055–62.
17. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 3–6.
18. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102: 668–75.
19. Ramsay MA, Luterman DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004; 101: 787–90.
20. Aantaa R, Scheinin M. Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37 (5): 433-48.
21. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; 317-78.
22. Maze M, Clinical uses of alpha2 agonists. *The American Society of Anesthesiologists* 1992; 20: 133-42.
23. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative analgesic agent. *Proc BUMC (Bayl UnivMed Cent)* 2001; 14: 13-21.

24. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. *Anaesthesia* 2001; 56: 408-13.
25. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha-2-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-84.
26. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine Drugs. 2000; 59: 263-8.
27. Mantz J. Dexmedetomidine Drugs Today (Barc) 1999; 35 (3): 151-7.
28. Talke P. Pharmacodynamics of alpha2-adrenoceptor agonists. *Clinical Anesthesiology* 2000; 14: 271-83.
29. Dyck JB, Maze M, Haack C, et al. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20.
30. Aho M, Erkola O, Kallio A, et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anaesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75: 940-6.
31. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat.

Reversal by the alpha 2- adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-32.

32. Arcangeli A, Alo CD, Gaspari R. Dexmedetomidine Use in General Anaesthesia. *Current Drug Targets* 2009; 10: 687-95.
33. Villela RN, Junior P, Carvalho LR, Teixeira A. Effects of Dexmedetomidine on Renal System and on Vasopressin Plasma Levels. Experimental Study in Dogs. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55 (4): 429 – 440.
34. Frumento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, Wagener G, Playford HR, Sladen RN. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2006 18: 422-6.
35. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha 2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 947-52.
36. Billings FT, Chen SW, Kim M, Park SW et al. Alpha 2-Adrenergic agonists protect against radioccontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 741-8.
37. Solez K, Ideura T, Silvia CB, Hamilton B et al. Clonidine after renal ischemia to lessen acute renal failure and microvascular damage. *Kidney Int* 1980; 18: 309-22.
38. Tsutsui H, Sugiura T, Hayashi K, Ohkita M et al. Moxonidine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 603: 73-8.

39. Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J et al. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective α_2 -adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 443-51.
40. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-45.
41. Lempiäinen J, Finckenberg P, Mervaala EE, Størvik M, Kaivola J, Lindstedt K et al. Dexmedetomidine preconditioning ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res* 2014; 2 (3), e00045, doi: 10.1002/prp2.45.
42. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R, et al. Neuroprotection by the α_2 -adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 31-6.
43. Eser O, Fidan H, Sahin O, Cosar M et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus. *Brain Res* 2008; 1218: 250-6.
44. Lin CM, Lee JF, Chiang LL, Chen CF, Wang D, Su CL. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Transplant Proc* 2012; 44 (4):974-7.
45. Cai Y, Xu H, Yan J, Zhang L, Lu Y. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1542-50.

46. Moore KL, Agur AMR. Temel Klinik Anatomi. (A. Elhan, Çev.). Ankara: Güneş Kitabevleri; 2006.
47. Arıncı K, Elhan A. Anatomi (4. bs.). Ankara: Güneş Kitabevleri; 2006.
48. Standring S. Gray's Anatomy (40. bs.). London, UK: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
49. Putz R, Pabst R. Sabotta (22 bs.). (A. Elhan, çev.). İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım 2. Cilt; 2006.
50. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. (1. bs.). Malatya: Medipres yayıncılık; 2009.
51. Chung KW. Gross Anatomy (5. bs.). United States: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
52. Berne RM, Levy MN. Fizyoloji. (5. Bs). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008.
53. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. (11. bs.) (H. Çavuşoğlu, B. Çağlayan Yeğen, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. şti; 2006.
54. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. (20. bs.). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. şti; 2002.
55. İşlekel H. Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (Editörler). İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002; 37-42.
56. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW. Basic prenciples in clinical chemistry. Aslan D (ed). Klinik kimyada temel ilkeler. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005; 308-722.

57. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Uriner sistem. Aytekin Y, Solakoğlu S (Editörler). Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993; 437-62.
58. Tisher CC. Structure and function of kidneys. In: Goldman L, Bennet JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 7th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 2000: 532-9.
59. Navar LG, Carmine PK, Mitchell KD. Renal circulation In: Text book of Nephrology. Williams&Wilkins Baltimore; 1995: 41-54.
60. Öner G. Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerüler Filtrasyon, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü, Arthur C, Guyton MD, John E, Hall PhD, Tıbbi fizyoloji, 11. basım, Nobel Tıp Kitapevleri; 2007: 307-27.
61. Robins SL, Kumar V, Cotran SR (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul Nobel ve Yüce Kitabevi; 1992: 3-24.
62. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care 2010; 33: 62-9.
63. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2008; 31: 12-54.
64. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
65. 13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 35: 64–71.

66. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999).
67. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Endocrinology* 2012; 8: 228-36.
68. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 5th Edition, 2012 Update.
69. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
Erişim Tarihi: 20/06/2013.
70. Onat A, ve ark. TEKHARF Çalışması. 2009.
71. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman F, Uygur S, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551– 6.
72. IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition, 2013.
73. Satman İ ve TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP II Çalışma Sonuçları. 2010.
74. Buyukbese MA, Bakar B. Diabetes Where Continents Meet: Turkey. *Eur J Gen Med* 2012; 9: 214-15.
75. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223.

76. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. Diabetes Care 2011; 34: 11-61.
77. Atmaca A. Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri. J Exp Clin Med 2012; 29: 2-6.
78. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Miki Matbaacılık, 2011.
79. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glukoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırılması. İn: Kahn R.C, ed. Yumuk V, ç.ed. Joslin's Diabetes Mellitus, Ondördüncü baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008; 331-9.
80. Scheen AJ, Charpentier G, Östgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26 (7): 540–9.
81. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1988; 37: 736-44.
82. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014; 37: 14-80.
83. Özata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp, 2. Baskı,2011; 655-63.

84. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İİ. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi. Yeni Tıp Dergisi 2009; 26: 134-8.
85. Funk JL. Endokrin Pankreas Bozuklukları. İn: McPhee S.J, ed. Süleymanlar G, ç.ed. Hastalıkların Patofizyolojisi, Dördüncü baskıdan çeviri. Palme Yayınları, 2006; 502-30.
86. International Diabetes Federation Global Atlas, Prevalence of Diabetes in the World, 2013.
87. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006; 12 (7): 130-47.
88. Brown WV. Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: Renal Protection Accompanies Cardiovascular Protection. Am J Cardiol 2008; 102: 10-3.
89. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP. Global data on vision impairment in the year 2002. Bull World Health Organ, 2004; 82: 844-51.
90. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA. Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. Mediators of Inflamm 2010; 453892. doi: 10.1155/2010/453892.
91. National Diabetes Fact Sheet, 2011.
92. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.

93. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703–13.
94. Alvin C. Powers, Diabetes Mellitus; Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo editors, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17. baskı, 2109-38.
95. Silvio E. Inzucchi, Robert S Sherwin, Diabetes Mellitus; Lee Goldman, D. A. Ausiello editors; *Cecil Medicine*, 23. baskı, s: 887-891, s: 1727-1760.
96. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced Glycosylation End Products in Patients with Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-42.
97. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000; 58: 3–12.
98. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2007 106: 49-53.
99. Schrier RW, Holzgreve H. Hemodynamic factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 325-31.
100. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Cordonnier DJ, Pinel N, et al. Transforming Growth Factor- β in Human Diabetic Nephropathy Effects of ACE inhibition. *Diabetes Care* 2006; 29: 2670-5.
101. Navarro-González JF, Mora-Fernandez C. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 433-42.

102. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3 (Suppl.1): 1-150.
103. Tonbul HZ, San A, Selçuk Y, Onuk MD, Tekin SB. The prevalence of microalbuminuria in patients with Type-I and Type-II diabetes. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1993; 17: 301-6.
104. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 19 (2): 113-21.
105. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283: 3223-9.
106. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009; 22: 5-13.
107. Kandilci HB, Gümüşel B. Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2005; 25: 35-49.
108. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.
109. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1474–80.

110. Forsythe J, Jiang B, Iyer N et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4604–13.
111. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7 (4): 189-200.
112. Lameire NH, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 21–36.
113. Semenza GL. Perspective on oxygen sensing. *Cell* 1999; 98 (3): 281-4.
114. Robbins and Kumar, Basic Pathology Kısım 1.1 Hücre Zedelenmesi ve Adaptasyon. 4. Baskı, Güneş Kitabevi, 1990.
115. Grum CM. Cellular energetics, In: Zelenock G. ed. *Clinical Ischemic Syndromes: Mechanism and Consequence of Tissue Injury*. St. Louis: The CV Mosby Co; 1990: 47–62.
116. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004; 70: 71-86.
117. Rangan U, Bulkley G. Prospects for Treatment of Free Radical-Mediated Tissue Injury. *Br Med Bull* 1993; 49 (3): 700-18.
118. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 2003; 112 (4): 481-90.
119. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery* 2004; 24 (6): 468-75.

120. McMichael M, Moore MRM. Ischemia–reperfusion injury pathophysiology, part I. J Vet Emerg Crit Care 2004; 14: 231-41.
121. Best B. Ischemia and reperfusion injury in cryonics. <http://www.benbest.com/cryonicsischemia.html>.
122. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic Pathology. 6th edition 2000.
123. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: Reduction of reperfusion-induced injury. J Cardiovasc Res 2006; 70: 200-11.
124. Gökşin İ, Akbulut M, Baltalarlı A, Saçar M, Kaya Ş, Özcan V ve ark. Normovolemik hemodilüsyonun alt ekstremitte iskemi-reperfüzyonu sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine olan etkisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2006; 14 (1): 54-8.
125. Jiang G, Liull X, Wang M, Chen H, Chen Z, Qiu T. Oxymatrine ameliorates renal ischemia-reperfusion injury from oxidative stress through Nrf2/HO-1 pathway. Acta Cir Bras 2015; 30- (6): 422-9.
126. Kiriş İ, Okutan H, Savaş Ç, Yönden Z, Delibaş N. Deneysel Aortik İskemi-Reperfüzyon modelinde renal hasara gadolinyum klorürün etkisi. Turkish J Vasc Surg 2005; 14 (2): 13-8.
127. Hayes G, Liauw S, Romaschin AD, Walker PM. Seperation of reperfusion injury from ischemia-induced necrosis. Surg Forum 1988; 39: 306-8.
128. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. J Pathol 2000; 190: 255-66.

129. Tassiopulos AK, Carlin RE, Pedoto A, et al. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities. *J Vasc Surg* 1997; 26: 647-65.
130. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 195–203.
131. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 413–23.
132. De Carvalho AL, Vital RB, Kakuda CM, Braz JR, Castiglia YM, Braz LG, et al. Dexmedetomidine on renal ischemia-reperfusion injury in rats assessment by means of NGAL and histology. *Ren Fail* 2015; 37 (3): 526–30.
133. Brady HR, Brenner BM. Chronic renal failure. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.). New York, NY: McGraw- Hill. 2005; 1644–53.
134. Wang H, Chen H, Wang L, Liu L, Wang M, Liu X. Acute hyperglycemia prevents dexmedetomidine-induced preconditioning against renal ischemia reperfusion injury. *Acta Cir Bras* 2014; 29 (12): 812-8.
135. Derviş E. Oral Antioksidanlar. *Dermatoz* 2011; 2: 263-7.
136. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. *Free Rad Res* 1998; 28: 672-8.
137. Auten RL, Davis JM. Oxygen toxicity and reactive species: The devil is in the details. *Pediatr Res* 2009; 66 (2): 121-7.

138. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem 2006; 31: 51–6.
139. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress İn The Pathogenesis Of Diabetic Neuropathy. Endocr Rev 2004; 25: 612–28.
140. Dormandy TI. An approach to free radicals. Lancet 1983; 2: 1010-4.
141. Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 3: 30-9.
142. Flora SJ. Structural chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. Oxid Med Cell Longev 2009; 2: 191-206.
143. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol 2001; 54: 176-86.
144. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications. Cardiology 2012; 122: 55–68.
145. Cotran R: Hücre Zedelenmesi Adaptasyon. Basic Pathology. Cotran R, Kumar V, Robbins S. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 1994; 1: 3 -11.
146. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. J Invest Surg 2009; 22 (1): 46-55.
147. Avery SV. Molecular targets of oxidative stres. Biochem J 2011; 434: 201–10.

148. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants oxidative damage and oxygen deprivation stress: a Review. *Ann Bot* 2003; 91: 179-94.
149. Gardner HW. Lipid Hydroperoxide Reactivity with Proteins and Amino Acids: A Review. *J Agric Food Chem* 1979; 27 (2): 220-9.
150. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım A.ş Konya 1995.
151. Maynard S, Schurman SH, Harboe C, Souza-Pinto N, Bohr VA. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis* 2009; 30 (1): 2-10.
152. Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the comet assay. *Mut Res* 2009; 681: 51-67.
153. Halliwell B. Free Radicals and other reactive species in Disease. *Encyclopedia of Life Sciences* 2001: 1-7.
154. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *Sultan Qaboos Univ Med* 2012; 12: 5-18.
155. Sezenler E. Deneysel Olarak Oluşturulan Böbrek İskemi Reperfüzyon Sonrası Oluşan Böbrek Hasarına Karşı Sesamin'in Koruyucu Etkisinin İncelenmesi (Tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
156. Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. *Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. Plant Physiol* 2006; 141: 312–22.

157. Wijnberger LD, Krediet TG, Visser GH, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev* 2003; 71: 111-6.
158. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Kalra J. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci* 1998; 94: 623-32.
159. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 668–76.
160. Özer Ç, Gönül B. Diyabetik Sıçanlarda Askorbik Asit Uygulamasının Karaciğerde Oksidan Olaylara Etkisi. *Gazi Tıp Dergisi / Gazi Medical Journal* 2006; 17: 196-9.
161. Fenercioğlu AK, Saler T, Genç E, Sabuncu H, Altuntaş Y. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus without complications. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 118-24.
162. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacoea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012; 40: 709-16.
163. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Louis SR, Alwahaibi N, Mohamed J. Palm vitamin E reduces oxidative stress, and physical and morphological alterations of erythrocyte membranes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Oxid Antioxid Med Sci* 2012; 1: 59-68.

164. Parmaksız İ. Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Medical Journal* 2011; 24: 141-8.
165. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 212: 167-78.
166. Belhoula M, Ciebia JP, De La Chapelle A, Boisseau N, Coeurveille D, Raucoules-Aime M. Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. *Br J Anesth* 2003; 90: 434-9.
167. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anesth* 2001; 86: 650-6.
168. Szkude Iski T. The mechanism of Alloksan and Streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 537-46.
169. Wilson GL, Leiter EH. Streptozotocin interactions with pancreatic Bcells and induction of insulin-dependent diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 156: 27-54.
170. Delaney C, Dunge A, Di Matteo M, Cunningham JM, Green MH, Green IC: Comparsion of glucose-stimulatd insulin secretion in rat islets of langerhans by streptozotocin and methyl and ethyl nitrosoureas and methanesulphonates. Lack of correlation with nitric-oxide release or O6-alkylating ability. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 2015-20.

171. Turk J, Corbett JA, Ramanadham S, Bohrer A, McDaniel ML. Biochemical evidence for nitric oxide formation from streptozotocin in isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 1458-64.
172. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. *J Endocrinol* 1990; 127 (1): 161-5.
173. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Allopurinol protects pancreatic beta cells from the cytotoxic effect of streptozotocin in vitro study. *J Pharmacobiodyn* 1990; 13: 259-62.
174. Konrad RJ, Mikolaenko I, Tolar JF, Liu K, Kudlow JE. The potential mechanism of the diabetogenic action of streptozotocin: inhibition of pancreatic β -cell O-GlcNAc-selective N-acetyl- β -glucosaminidase. *Biochem J* 2001; 356: 31-41.
175. Park C, Kim JR, Shim JK, Kang BS, Park YG, Nam KS, et al. Inhibitory effects of Streptozotocin, Tumor Necrosis Factor- α , and interleukin-1 β on Glucokinase activity in pancreatic islets and gene expression of GLUT-2 and Glucokinase. *Arch Biochem Biophys* 1999; 362: 217-24.
176. Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. Streptozotocin-induced experimental diabetes in male wistar rats. *Gen Physiol Biophys* 1999; 18: 54-62.
177. Arslan M, Comu FM, Isik B, Ozturk L, Kesimci E. Effect of dexmedetomidine on erythrocyte deformability during ischemia-reperfusion injury of liver in diabetic rats. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 687-91.

178. Bostan H, Kalkan Y, Tomak Y, Tumkaya L, Altuner D, Yilmaz A, et al. Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block with Sugammadex and Resulting Histopathological Effects in Rat Kidneys. *Ren Fail* 2011; 33 (10): 1019-24.
179. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson CP, Adams MB. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphological damage. *J Surg Res* 1993; 55: 553–8.
180. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249: 7130–9.
181. Durak I, Kavutcu M, Kaçmaz M, Avci A, Horasanli E, Dikmen B, et al. Effects of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 119–22.
182. Aebi H. Catalase. In: H.U.Bergmeyer (Ed): *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press, New York and London, 1974: 673-77.
183. Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Öztürk HS, Yurtarslanı Z. Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patient with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996; 10: 17-20.
184. Bae HB. Volatile anesthetics and ischemia reperfusion injury. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68 (3): 211-2.
185. Alizan A, Khalil C, Farah A, John C. Reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1024–33.

186. Takhtfooladi HA, Asl AH, Shahzamani M, Takhtfooladi MA, Allahverdi A, Khansari M. Tramadol Alleviates Myocardial Injury Induced by Acute Hindlimb Ischemia Reperfusion in Rats. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105: 151-9.
187. Wan X, Hou LJ, Zhang LY, Huang WJ, Liu L, Zhang Q, et al. IKK α is involved in kidney recovery and regeneration of acute ischemia/reperfusion injury in mice through IL-10-producing regulatory T cells. *Dis Model Mech* 2015; 8: 733-42.
188. Yang JC, Lin MV, Rau CS, Jeng SF, Lu TH, Wu YC, et al. Altered exosomal protein expression in the serum of NF- κ B knockout mice following skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Biomed Sci* 2015; 0;22:40.
189. Kingston R, Kelly CJ, Murray P. The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des* 2004; 10 (19): 2401-10.
190. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res* 2002; 32 (4): 225-30.
191. Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, zinc, manganese, magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 1050-6.
192. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. *Eur J Intern Med* 1999; 10: 9-19.
193. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 171-80.

194. İlhan DK, Değer Y, Uslu S. Diyabetik Ratların Böbrek Dokusuna Likopenin Oksidan ve Antioksidan Etkisi. Harran Üniv Vet Fak Derg 2014; 3 (1): 18-23.
195. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalance numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-31.
196. Vaghasiya J, Sheth N, Bhalodia Y, Manek R. Sitagliptin protects renal ischemia reperfusion induced renal damage in diabetes. Regul Pept 2011; 166: 48-54.
197. Yang CL, Chen CH, Tsai PS, Wang TY, Huang CJ. Protective effects of dexmedetomidine-ketamine combination against ventilator-induced lung injury in endotoxemia rats. J Surg Res 2011; 167 (2): e273-81.
198. Yoshitomi O, Hara T, Akiyama D, Oshibuchi M, Sumikawa K. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia reperfusion injury in anesthetized pigs. Anesthesiology 2004; 101: A633.
199. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, et al. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S (p)-ketamine on the expression of apoptosis regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. Anesth Analg 2003; 96: 524-31.
200. Lai YC, Tsai PS, Huang CJ. Effects of dexmedetomidine on regulating endotoxin-induced up-regulation of inflammatory molecules in murine macrophages. J Surg Res 2009; 154: 212-9.

201. Dong X, Xing Q, Li Y, Han X, Sun L. Dexmedetomidine protects against ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle. *J Surg Res* 2014; 186 (1): 240-5.
202. Basel H, Kavak S, Demir H, Meral I, Ekim H, Bektas H. Effect of levosimendan injection on oxidative stress of rat myocardium. *Toxicol Ind Health* 2013; 29 (5): 435-40.
203. Baltalarli A, Ozcan V, Bir F, Aybek H, Sacar M, Onem G, 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): 49-55.
204. Vazquez-Medina JP, Zenteno-Savin T, Elsner R. Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006; 142: 198-204.
205. Koruk S, Mizrak A, Kaya R, Ugur B, Cebesoy O, Celik A, et al. The Effects of Dexmedetomidine on Ischemia Reperfusion Injury in Patients Undergoing Arthroscopy Under Spinal Anesthesia. *Eurasian J Med* 2010; 42: 137-41.
206. Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, Kilinc K, Yilmaz F, Basar H. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet. *J Hand Surg Am* 2008; 33: 941-7.
207. Arslan M, Comu FM, Küçük A, Öztürk L, Yaylak F. Dexmedetomidine protects against lipid peroxidation and erythrocyte deformability

alterations in experimental hepatic ischemia reperfusion injury. Libyan J Med 2012; 7:181 -5.

208. Kucuk A, Yaylak F, Cavunt-Bayraktar A, Tosun M, Arslan M, Comu FM, et al. The protective effects of dexmedetomidine on hepatic ischemia reperfusion injury. Bratisl Med J 2014; 115 (11): 680-4.
209. Kip G, Çelik A, Alkan M, Bilge M, Kiraz HA, Özer A, et al. The effect of dexmedetomidine on post myocardial ischemia reperfusion lung damage in rats in which experimental diabetes was induced. Libyan J Med (Basımda).
210. Hanci V, Erol B, Bektas S, Mungan G, Yurtlu S, Tokgöz H, et al. Effect of dexmedetomidine on testicular torsion/detorsion damage in rats. Urol Int 2010; 84 (1): 105-11.
211. Bektaş H, Özzeybek D, Günenç F, Akkuş M, Bağrıyanık A, Küme T, ve ark. Sıçanlarda Testikuler İskemi Reperfüzyon Modelinde İki Farklı Dozda Deksmidetomidinin Etkileri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012; 32 (3): 766-74.
212. Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yilmaz F, Gulcu N. Effect of dexmedetomidine on ischemia reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study. Ren Fail 2009; 31: 70-4.
213. Küçükebe ÖB. Deneysel alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon modelinde deksmedetomidinin akut akciğer hasarı üzerindeki etkinliğinin araştırılması. DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık Tezi, 2009.

214. Cakir M, Polat A, Tekin S, Vardi N, Taslidere E, Duran ZR, et al. The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. *Ren Fail* 2015; 37 (4): 704–8.
215. Khajuria A, Tay C, Shi J, Zhao H, Ma D. Anesthetics attenuate ischemia/reperfusion induced renal injury: Effects and mechanisms. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52: 176-84.
216. Collino M, Benetti E, Miglio G, Castiglia S, Rosa AC, Aragno M, et al. Peroxisome proliferator activated receptor β/δ agonism protects the kidney against ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 345–53.
217. Melin J, Hellberg O, Larsson E, Zezina L, Fellstrom BC. Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. *Kidney Int* 2002; 61: 1383–92.
218. Kurcer Z, Parlakpinar H, Vardi N, Tasdemir S, Iraz M, Fadillioglu E, et al. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 365–71.
219. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 533–6.
220. Schmekal B, Pichler R, Biesenbach G. Causes and prognosis of nontraumatic acute renal failure requiring dialysis in adult patients with and without diabetes. *Renal Fail* 2004; 26: 39–43.

221. Si YN, Bao HG, Xu L, Wang JS, Yang XB. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1843-51.
222. Gu J, Chen J, Xia P, Tao G, Zhao H, Ma D. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1272-8.
223. Göksedef D, Balkanay OO, Ömeroğlu SN, Talas Z, Arapi B, Junusbekov Y, et al. The effects of dexmedetomidine infusion on renal functions after coronary artery bypass graft surgery-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013; 21: 594-602.
224. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation* 2013; 127: 1576-84.
225. Leino K, Hynynen M, Jalonen J, Salmenpera M, Scheinin H, Aantaa R, et al. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 2011; 11. [http:// dx.doi.org/10.1186/1471-2253-11-9](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-11-9).
226. Si Y, Bao H, Han L, Shi H, Zhang Y, Xu L, et al. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation. *J Transl Med* 2013; 11: 141. doi: 10.1186/1479-5876-11-141

227. Yang N, Luo M, Li R, Huang Y, Zhang R, Wu Q, et al. Blockage of JAK/STAT signalling attenuates renal ischaemia-reperfusion injury in rat. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 91-100.
228. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Ankara, 2014; 1-87.

8. ÖZET

STREPTOZOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALT EKSTREMİTE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA DEKSMEDETOMİDİNİN BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Meral Erdal Erbatur

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Ankara/Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabet oluşturulan sıçanlarda alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon (I/R) modelinde iskemi öncesi uygulanan deksmedetomidinin böbrek üzerine koruyucu etkilerini araştırmaktır.

Metod: Etik kurul onayı alındıktan sonra, yirmi dört tane Wistar rat randomize olarak dört gruba ayrıldı (n=6). Kontrol (grup K), diyabet-kontrol (grup D-K), diyabet-I/R (grup DM-I/R), diyabet-I/R-deksmedetomidin (grup D-I/R-D). Diyabet gruplarına 55 mg/kg streptozotosin tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. 72. saat kan şekeri 250 mg/dl ve üzerinde saptananlar diyabetik olarak kabul edildi ve 4 hafta sonunda tüm gruplara anestezi altında laparotomi uygulandı. Grup K ve D-K’da başka bir işlem yapılmadı. Grup DM-I/R’ da infrarenal abdominal aortaya sırayla klemp konup kaldırılması ile 2 saatlik periyodlarla I/R uygulandı. Grup DM-I/R-D’ de iskemiden 30 dk önce intraperitoneal 100 µg/kg deksmedetomidin uygulandı. Reperfüzyon dönemi bitiminde böbrek dokusu biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için alındı.

Bulgular: D-I/R grubundaki Tiyoobarbitürik asit reaktif substans (TBARS), Süperoksit dismutaz (SOD), Nitrik oksit sentaz (NOS), Katalaz (CAT) ve Glutatyon-S transferaz (GST) düzeyleri kontrol ve diyabet kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Deksmetomidin grubunda TBARS, NOS, CAT ve GST

düzeyleri D-I/R grubundaki düzeylere göre anlamlı olarak düşüktü. Histopatolojik olarak incelendiğinde; DM-I/R grubunda, glomerüler vakuolizasyon (GV), tubüler dilatasyon (TD), vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), tubüler hyalin silindirler (THS), lenfosit infiltrasyonu (Li) ve tubüler hücre dökülmesi (THD) kontrol grubuna göre anlamlı arttığı görülmüştür. Ayrıca D-I/R grupta görülen GV, VVH ve THS hasarının deksmedetomidin ile tedavi edilen grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü.

Sonuç: Bu sonuçlar iskemiden 30 dk önce 100 µg/kg olarak uygulanan deksmedetomidinin diyabet oluşturulan ratlarda alt ekstremitte I/R hasarında böbrekleri koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İskemi reperfüzyon, deksmedetomidin, böbrek, TBARS, SOD, NOS, histopatoloji

9. SUMMARY

THE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON KIDNEY IN TERMS OF LOWER EXTREMITY ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE ON THE RATS THAT CAUSE DIABETES THROUGH STREPTOZOTOCIN

**Dr. Meral Erdal Erbatur, Gazi University Faculty of Medicine's Department of
Anesthesiology and Reanimation,
Ankara, Turkey**

Aim: The purpose of this study is to investigate the protective effects of dexmedetomidine on kidney applied before ischemia in the model of lower extremity ischemia-reperfusion (I/R) on the rats that cause diabetes through streptozotocin.

Method: 24 Wistar rats were randomly categorized into four groups (n=6) as Control Group (group-C), diabetes-control (group D-C), diabetes-I/R (group D-I/R), and diabetes-I/R-dexmedetomidine (group D-I/R-D). On diabetes groups, 55 mg/kg streptozotocin was administered as single dose intraperitoneal. The ones of which 72nd hour blood sugar confirmed at /above 250 mg/dl were identified as diabetic and laparotomy were applied to all of the groups under anesthesia at the end of the fourth week. No other application was carried out on group-C and group D-C. On the group D-I/R, an I/R was applied with two-hour periods by placing in and removing clamp in a regular order on infrarenal abdominal aorta. On the group D-I/R-D, intraperitoneal 100 µg/kg dexmedetomidine was applied 30 minutes before ischemia. At the end of the reperfusion period, renal tissue was removed for the purpose of biochemical and histopathological research.

Findings: The levels of Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), Superoxide dismutase (SOD), Nitric oxide synthase (NOS), Catalase (CAT) and Glutathione S transferase (GST) in the group D-I/R were found significantly high compared to control and diabetes groups. The levels of TBARS, SOD, NOS, CAT and GST in the group dexmedetomidine were significantly low compared to the levels in D-I/R group. When examined histopathologically, it was observed that glomerular vacuolization (GV), tubular dilatation (TD), vascular vacuolization and hypertrophy (VVH), tubular cell regeneration and necrosis (THDN), tubular hyalin cylinders (THC), lymphocyte infiltration (LI), and tubular cell spill (TCS) significantly increased compared to the control group. Moreover, it was also observed that GV, VVH and THC damages in the group D-I/R statistically and significantly decreased in the group treated with dexmedetomidine.

Conclusion: These findings indicate that dexmedetomidine applied 30 minutes before ischemia as 100 µg/kg has a protective effect for kidneys in terms of lower extremity ischemia-reperfusion damage on the rats that cause diabetes.

Keywords: Ischemia- Reperfusion, dexmedetomidine, kidney, TBARS, SOD, NOS, histopathology

10. EKLER

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

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

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

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



11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Meral ERDAL ERBATUR
Doğum Tarihi : 02.11.1981
Doğum Yeri : Batman
Adres : Bahçelievler mah. 43. Sok 2/4 Çankaya/ ANKARA
Telefon : 0505 696 08 14
e-mail : merdalerbatur@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

1988-1995 : Fatih İlköğretim Okulu, Merkez/ BATMAN
1996-1998 : Fatih Lisesi, Merkez/ BATMAN
1999-2005 : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR
2011- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
AD. (Araştırma Görevlisi)

YABANCI DİLİ

İngilizce

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

Binatlı Sağlık Ocağı, BATMAN
Huzurevleri Sağlık Ocağı, DİYARBAKIR
112 Acil Sağlık Hizmetleri, MALATYA
Gazi üniversitesi Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AB, ANKARA

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

YAYINLAR

1. Effect of Sevoflurane and Desflurane on Erythrocyte Deformability during Ischaemia-Reperfusion Injury of Lower Extremity in Diabetic Rats Muhammed Enes Aydın, **Meral Erdal Erbatur**, Faruk Metin Çomu and Mustafa Arslan
2. Effect of low and high dose sugammadex on erythrocyte deformability in streptozotocin-induced diabetic rats Kiraz HA, Turgut HC, Kartal S, Çomu FM, Kip G, Alkan M, Aydın ME, **Erbatur ME**, Arslan M, Ünal Y.
3. The effects of low and high doses sugammadex on kidney tissue in streptozocin induced diabetic rats G Kip, HC Turgut, M Alkan, ME Aydın, **ME Erbatur**, HA Kiraz, S Kartal, H Boyunağa, FM Comu, Ö Erdem, M Arslan, Y Ünal

KONGRE SUNUMLARI

1. Goldenhar Sendromlu İki Olguda Havayolu Deneyimlerimiz Muhammed Enes Aydın, Gökçen Emmez, **Meral Erdal Erbatur**, İrfan Güngör, Nurdan Bedirli, Yusuf Ünal
48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’da sözlü sunum olarak sunulmuştur.
2. Brugada Sendromu olan hastada anestezi yönetimi ve Sugammadex kullanımı
Meral Erdal Erbatur, Gözde İnan, M. Enes Aydın, Mustafa Arslan, Sevil Baltacı Özen
48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’da poster olarak sunulmuştur.
3. Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Uygulanan Diyabetik Ratlarda Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin Eritrosit Deformabilitesi Üzerine Etkisi Muhammed Enes Aydın, **Meral Erdal Erbatur**, Faruk Metin Çomu, Mustafa Arslan
48. TARD kongresinde 2014 yılında Ankara’da deneysel çalışmalar yarışmasında sözlü sunu olarak sunulmuştur.

KATILDIĞI KONGRE, TOPLANTI ve KURSLAR

1. Türk Anestezi ve Reanimasyon Derneği 48. Ulusal Kongresi, 2014
2. ERC İleri Yaşam Desteği Kursu, 2014
3. 14. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 2013
4. İletişim Becerileri Kursu, 2013
5. Periferik Blok Kursu, 2013
6. Aile Hekimliği 1. Aşama Uyum Eğitimi, 2010