

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

**PANKREAS İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI
MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA
DEKSMEDETOMİDİNİN AKCİĞERDEKİ UZAK
ORGAN HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Feyza AKTEPE

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülay KİP**

ANKARA-2024

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

**PANKREAS İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI
MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA
DEKSMEDETOMİDİNİN AKCİĞERDEKİ UZAK
ORGAN HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Feyza AKTEPE

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülay KİP**

ANKARA-2024

TEŞEKÜRLER

İhtisas sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan ve tezimde destekleri çok olan hocalarım Doç Dr Gülay KİP ve Prof. Dr. Mustafa Arslan'a çok teşekkür ederim. Asistanlık süreci boyunca bilgilerini bize aktaran yol gösteren tüm Gazi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD hocalarına teşekkür ederim.

Her zaman sevgilerini desteklerini yanımda hissettiğim çok kıymetli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
RESİMLER	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PANKREAS.....	3
2.1.1. EKZOKRİN PANKREAS	4
2.1.2. ENDOKRİN PANKREAS	8
2.2. AKCİĞER.....	12
2.2.1 Akciğer Embriyolojisi	12
2.2.2. SOLUNUM FİZYOLOJİSİ	16
2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI	16
2.3.1. İSKEMİ.....	16
2.3.2. REPERFÜZYON HASARI	19
2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	20
2.4.1. Süperoksit Radikali (O_2^-).....	23
2.4.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	24
2.4.3. Hidroksil Radikali (OH^-)	25
2.5. Reaktif Nitrojen Türleri	25
2.5.1. Nitrik Oksit (NO^-).....	26

2.6. NÖTROFİL VE LENFOSİTLER	27
2.7. KOMPLEMAN SİSTEMİ	29
2.8. ENDOTEL HÜCRELERİ	30
2.9. PANKREAS İSKEMİ REPERFÜZYON	30
2.10. ANTİOKSİDANLAR	35
2.10.1. ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	36
2.10.2. NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	39
2.10.3. EKZOJEN ANTİOKSİDANLAR	44
2.11. UZAK ORGAN HASARI	45
2.12. DEKSMEDETOMİDİN	49
2.13. HAYVAN DENEYLERİNDE RATLARIN KULLANIMI	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. DENEKLER ve ÇALIŞMA GRUPLARI	52
3.2. CERRAHİ YÖNTEM	52
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	57
3.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	57
3.5. İSTATİKTİKSEL ANALİZ	57
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	76
7. ÖZET	77
8. SUMMARY	79
9. ÖZGEÇMİŞ	81
10. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
AMP	:Adenozin monofosfat
ADP	:Adenozin difosfat
ONOO-	:Peoksinitrit
N₂O₃	:Nitrojen Trioksit
TNF-β	:Tümör Nekroz Faktör beta
Cu	:Bakır
KO	:Ksantin oksidaz
Zn	:Çinko
Ca⁺⁺	:Kalsiyum iyonu
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	:Endotelial NOS
nNOS	:Nöronal NOS
ET	:Endotelin
ETZ	:Elektron Taşıma Zincirinin
GM-CSF	:Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
H⁺	:hidrojen iyonu
ICAM	:İnterselüler hücre adezyon molekülü
IL	:İnterlökin
iNOS	:İndüklenebilir NOS
İR	:İskemi ve reperfüzyon
K⁺	:Potasyum iyonu
MODS	:Çoklu organ disfonksiyon sendromu
ALI	:Akut Akciğer Hasarı
ARDS	:Akut Respiratuar Distress Sendromu
Na⁺	:Sodyum iyonu
DEX	:Deksmedetomidin
NO	:Nitrik oksit

PDGF	:Platelet kaynaklı büyüme faktörü
ROS	:Reaktif oksijen türleri
SIRS	:Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TNF-α	:Tümör nekroz faktörü-alfa
ARE	:Ariesteraz
ATPaz	:Adenozin trifosfataz
PON	:Paraoksanaz
CAT	:Katalaz
DNA	:Deoksiribonükleik asit
VİP	:Vazoaktif intestinal peptit
GLP	:Glukagon benzeri peptit
PP	:Pankreatik polipeptit
B1R	:Bradikinin reseptörü 1
SOD	:Superoksit Dismutaz
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
•OH	:Hidroksil
O₂-	:Superoksit
NADPH Oksidaz	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
TBARS	:Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans
GSH	:Glutasyon
GST	:Glutasyon-S-transferaz
GPX	:Glutasyon peroksidaz
Fe	:Demir
GSSG	:Glutasyon sülfid
K-ATP	:ATP-duyarlı potasyum kanalı
CYP	:Sitokrom P450
NADH	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
GR	:Glutasyon Redüktaz
H₂O	:Su

CoQ10	:Koenzim Q10
MBL	:Mannoz Bağlayıcı Lektin Yolu
LTB4	:Lökotrien B4
PAF	:Platelet aktive faktör
TxA2	:Tromboksan A2
CP	:Seruplazmin
NE	:Nötrofil Elastaz
PLA2	:Fosfolipaz A2
DHLA	:Dihidrolipoik Asit
İP	:İntraperitoneal
CB1R	:Kannabinoid Reseptör 1
PBS	:Fosfat Buffer Salin

RESİMLER

Resim 1. Orta Hat Abdominal Laparotomi	55
Resim 2. İnförior splenik arter ve gastrodüedonal arterin klempfenmesi	56
Resim 3. Reperfüzyon Aşaması	56
Resim 4. Grup K; Histopatolojik Değişimler	59
Resim 5. Grup K Histopatolojik Değişimler.....	59
Resim 6. Grup D Histopatolojik Değişimler.....	60
Resim 7. Grup D Histopatolojik Değişimler.....	60
Resim 8. Grup İR; Histopatolojik Değişimler	61
Resim 9. Grup İR Histopatolojik Değişimler	61
Resim 10. 10. Grup İR-D; Histopatolojik Değişimler	62
Resim 11. Grup İR-D Histopatolojik Değişimler	62

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pankreas Anatomisi ve Pakreatik Asinüs Histolojisi	4
Şekil 2. Pankreas hücreleri	11
Şekil 3. İskemi fazı	18
Şekil 4. İskemi sonrası ATP katabolizması	18
Şekil 5. Reperfüzyon fazı	19
Şekil 6. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Patolojik Etkileri	21
Şekil 7. Superoksit Radikalinin Elektron Kaynakları	24
Şekil 8. İR sırasında ROS üretimi ve damar duvarındaki nitrat toleransı	27
Şekil 9. Kallikrein -Kinin Sistemi	35
Şekil 10. Antioksidan Savunma Mekanizması	37
Şekil 11. Makrofaj aktivasyonu, sitokin salınımı ve akciğer hasar oluşumu	47
Şekil 12. Akut Akciğer Hasarında Nötrofil Elastaz Rolü	48

TABLÖLAR

Tablo 1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	23
Tablo 2. Reaktif nitrojen türleri (RNS).....	25
Tablo 3. Akut Pankreatit Etyolojisi	31
Tablo 4. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Kataliz Ettiği Tepkimeler	39
Tablo 5. Melatonin Tarafından Temizlenen Serbest Radikaller ve Oluşan Metabolitler	40
Tablo 6. Vitamin antioksidanlar	45
Tablo 7. İlaç antioksidanlar	45
Tablo 8. Grupların Dağılımı.....	53
Tablo 9. Akciğer dokusu histopatolojik bulguları	58
Tablo 10. Akciğer dokusu oksidan durum parametreleri	64

1. GİRİŞ

İskemi ve reperfüzyon (İR) hasarı trombolitik tedavi, organ transplantasyonu, koroner anjioplasti ve kardiyopulmoner bypass gibi çeşitli tıbbi ve cerrahi girişimler sırasında görülen potansiyel olarak ciddi bir problemdir. İskemi ve reperfüzyon hasarında temel patofizyoloji, iskemik dokuların reperfüzyonu sonrası gelişen mikrovasküler disfonksiyondur. [1] Hipoksi ve iskemi, mitokondride anaerobik metabolizmayı ve elektron taşıma zincirinin fonksiyon bozukluğunu tetikler. Azalan ATP üretimi iyon değişim kanallarının işlev bozukluğuna neden olur. hücre içinde sodyum, hidrojen ve kalsiyum iyonlarının birikmesine yol açar. Bu durum hücrenin şişmesine ve sitoplazmada enzim aktivitesinin bozulmasına neden olur. Reperfüzyon durumundaki mitokondriyal hasar ve elektrolit dengesizliği; NADPH oksidaz sistemi, NOS sistemi ve ksantin oksidaz sistemi aracılığıyla reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini arttırır. Serbest oksijen radikalleri hücre hasarını indükler ve otofaji, mitoptoz, nekroz ve nekroptoz ve apoptoz yoluyla hücre ölümüne yol açar. [2]

Hemoraji,septik ve hipovolemik sok,,kardiyak disfonksiyona bağlı gelişen hipoperfüzyon, transplantasyon cerrahisi, vasküler emboli ve tromboz,arteryel bypass ve vasküler klempleme gerektiren cerrahiler sonucunda pankreas, İR hasarına maruz kalır. Pankreas, akut pankreatit oluşumuna yol açan İR hasarının neden olduğu oksidatif strese karşı oldukça hassastır.[3]

Deksmedetomidin (DEX) geniş bir farmakolojik özellik yelpazesine sahip lipofilik α -metilol türevi güçlü ve oldukça seçici α_2 -adrenoseptör agonisti bir ilaçtır. Yoğun bakım ve cerrahi anestezide gün geçtikçe kullanımı artan sedatif, anksiyolitik, analjezik bir ilaçtır. hipotansiyon, bradikardi ve bulantı en sık gözlenen yan etkileridir. [4] Çeşitli deneysel çalışmalarda over, testis, böbrek, akciğer ve kardiyak İR hasarı üzerinde antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. [5] Doku reperfüzyonu sonucunda, iskemi meydana gelen doku dışındaki organlarda meydana gelen hasara uzak organ hasarı denir. [6] İR hasarı sonrası vücutta lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt oluşmakta ve plazmada artmış pro-enflamatuvar ajanlarla birlikte sitokinler, araşidonik asit deriveleri trombosit aktive edici faktör, kompleman sistemi, artmış serbest oksijen radikalleri ve nötrofil aktivasyon ve nötrofil infiltrasyonu oluşan uzak organ hasarında rol oynayan etkenlerdir. [7, 8] Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve çoklu organ disfonksiyon sendromunun (MODS) gelişmesine yol açarlar. [9] Akciğer dış ortamla direk teması nedeniyle monosit, makrofaj ve PMNL'lerin en geniş rezervuarlarından. [10]

MODS ile ilişkili akciğer hasarı, akut akciğer hasarı (ALI) olarak adlandırılan hafif işlev bozukluğuna sebep olabileceği gibi ciddi solunum yetmezliği ve ya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) oluşturabilecek düzeyde hasara yol açabilir. [6]

Bu çalışmada pankreas İR hasarı oluşturulmuş ratlarda, deksmedetomidinin akciğer uzak organ etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

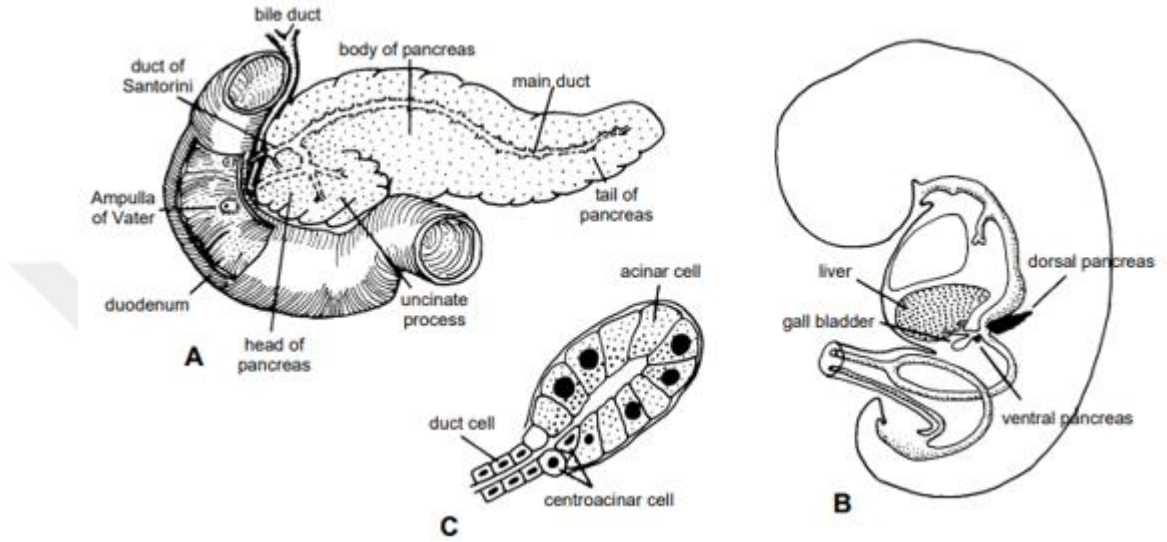
2. GENEL BİLGİLER

2.1 PANKREAS

Erişkin bir bireyde 70-110 gram ağırlığında ve 15-20 cm boyutlarında olan pankreas ekzokrin ve endokrin gland özelliği taşıyan kompleks bir organdır. Üst abdomende retroperitoneal bölgede yerleşim gösterir ve duodenumun ikinci kısmındaki kıvrım bölgesi ile dalak hilusu arasında horizontal uzanır. Anatomik olarak baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümde incelenen pankreasın baş kısmı duodenum ile kuyruk kısmı ise dalağın hilusu ile komşuluk gösterir. Pankreas konnektif dokudan oluşan ince bir kapsülle çevrilidir ve kapsülden parankim içine uzanan septumlarla lobüllere ayrılmış örünümdedir. [11]

Embriyolojik olarak pankreas, emriyonik duodonal tüpün dorsal ve ventral tarafındaki iki ayrı endodermal oluşumdan köken alır. Dorsal taraf daha hızlı gelişirken ventral taraf ancak 7. haftada oluşumunu tamamlayarak dorsal pankreasla birleşir ve tek bir organ şeklinde ortaya çıkar. Pankreasın duktus sistemi de bu birleşme esnasında tamamlanır ve Wirsung kanalının öncü hali belirginleşir. Ancak bazen dorsal ventral birleşme olmaz ve ventral pankreasın duktal segmenti daha sonra Santorini (aksesuar duktus) kanalını oluşturur. Pankreasın büyük kısmı dorsal pankreastan meydana gelir. Pankreasın baş kısmı ventral, diğer kısımları dorsal kökenlidir. Pankreasın endokrin fonksiyonlarını üstlenen Langerhans adacıkları adı verilen hücre toplulukları ise embriyolojik hayatın 9-11. haftalarında ilk kez görülmeye başlar. Doğum sırasında pankreasın büyük çoğunluğu adacık hücrelerinden oluşurken ilerleyen yaşlarla birlikte

ekzokrin pankreas gelişimini sürdür ve erişkin bir bireyde pankreasın çoğunluğunu oluşturur. [11]



Şekil 1. Pankreas Anatomisi ve Pankreatik Asinüs Histolojisi [12]

2.1.1. EKZOKRİN PANKREAS

Erişkin bir bireyde pankreasın ekzokrin gland işlevini yürüten kısmı, organın %80 gibi büyük bölümünü meydana getirir. Ekzokrin pankreas asiner yapılar şeklinde organize olan ve sindirim için gerekli enzimleri üreten sekretuar hücrelerden oluşur. Toplayıcı kanalcıkların birleşerek oluşturduğu ana pankreatik duktusu (Wirsung kanalı) da içeren bir toplayıcı sisteme sahiptir. Wirsung kanalı ekzokrin pankreasın ürettiği sekresyonu ampulla vateri bölgesinde duodenuma boşaltır. Ampulla vateride Wirsung kanalı çoğunlukla karaciğerden gelen ana safra kanalı ile birleşerek duodenumla ağızlaşır. Ancak bu duktus sisteminin dağılımı bireyler arasında embriyolojik gelişime bağlı anatomik

farklılıklar gösterebilir. Wirsung kanalı dışında aksesuar bir pankreas boşaltım kanalı olan Santorini kanalı da ampulla vateri yakınından, ayrı olarak duodenuma açılabilir. Safra ve pankreas sekresyonlarının duodenuma açıldığı ampulla vateri bölgesinde sirküler düz kas hücrelerinin oluşturduğu oddi sfinkteri bulunmaktadır.

[11] Ekzokrin pankreasın asiner yapıları piramidal şekilli sekretuar epitel hücreleri ile döşelidir. Ortasında lümeni bulunan tek tabakalı gruplar şeklinde organize olmuştur. Sitoplazmaları bazofilik görünümde ve apikal bölümde yoğunlaşan asidofilik zimojen granülleri bulunur. Asiner hücreler, apikal bölümlerde yoğunlaşan ve sekresyon işlevinde görev alan bu zimojen granülleri ile ilişkili gelişkin bir golgi kompleks ünitesine sahiptir. Bu hücreler sekresyon uyarısı aldıklarında, zimojen granüller apikal yüzdeki hücre membranına yapışarak içeriklerini santral yerleşimli asiner lümene boşaltırlar. Asiner hücreler, nöral ve humoral uyarılarla duodenuma sekrete edilen 20 kadar farklı yapıdaki sindirim enzimini sentezlerler. Bu enzimlerin belli başlı olanları tripsin, kimotripsin, amilaz, karboksipeptidaz, lipaz, fosfolipaz A ve B, kallikrein ve elastazdır. Bir günde pankreastan yaklaşık 1,5-3 litre kadar bikarbonattan zengin bir içerik içinde sindirim enzimleri sekrete edilir. İçeriğin salınımını uyaran nöral uyarı vagal sinir yoluyla oluşur. Hümorale uyarı ise duodenum lümenindeki yağ asitleri ve aminoasitler yanı sıra duodenal pH'nın 3 ün altına düştüğü durumlarda duodenumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin adlı polipeptit hormonlar aracılığı ile gerçekleşir. Kolesistokinin asiner hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanarak sindirim enzimlerinin sekresyonunu uyarır. Sekretin ise duktal hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak pankreatik duktuslara

bikarbonat iyonunun ve suyun salınımını tetikler. Bikarbonat iyonları bağırsakta asidik mide içeriğini tamponlar. Sindirim enzimlerinin aktif çalışabileceği pH ortamını sağlar. Sindirim enzimleri pankreastan inaktif formdaki proenzimler şeklinde salınırlar ve pankreasa zarar vermezler. Duedonuma ulaştıklarında aktif forma geçerler. [11]

2.1.1.1. AMİLAZ

Karbonhidratların parçalanması için gerekli ana enzimdir. Nişasta, glikojen, ve diğer karbonhidratları disakkarid ve trisakkaridlere ayırır. [13]

2.1.1.2. LİPAZ

Esteraz etkisine sahip pankreatik lipaz enzimi triaçilgiserolün 1 ve 3 karbonlarına bağlı yağ asitlerini hidrolize eder, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar. [13]

2.1.1.3. PANKREATİK KOLESTEROL ESTER HİDROLAZ

Kolesterol esterlerin yıkımını regüle eder. Diyetle alınan kolesterolün büyük bir kısmı serbest (non-esterifiye) formdadır. Kolesterol esterleri “Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz (Kolesterol Esteraz)” tarafından hidrolize edilirler. Böylece kolesterol ve serbest yağ asitleri meydana gelir. Kolesterol ester hidrolaz aktivitesi safra tuzları varlığında artar. [13]

2.1.1.4. FOSFOLİPAZ A2 VE FOSFATAZ

Fosfolipidlerden yağ asitlerinin hidrolizini sağlar. Gliserol-3-fosforil kolin, gliserol-3-fosforil etanolamin, gliserol-3-fosforil serin gibi ara ürünler oluşturur. Fosfodiesteraz, fosfolipiddeki amino alkolü ayırır, fosfataz da fosfatı ayırır ve gliserolü serbestleştirir. [13]

2.1.1.5. KOLİPAZ

Lipazın safra asitlerinin etkisiyle inaktivasyondan korunmasını sağlar. Kolipaz, misellerin iç yüzüne bağlanır ve lipazın yüksek afinite ile bağlanabileceği yer oluşturur. [13]

2.1.1.6. TRİPSİN

Peptidlerin parçalanmasını ve diğer enzimlerin aktivasyonunu sağlar. [13]

2.1.1.7. KİMOTRİPSİN

Kimotripsin bir endopeptidazdır. Aktif merkezinde serin histidin ve aspartat bulunur. Peptonlardaki fenilalanin, lözin, tirozin ve triptofanın oluşturduğu peptit bağlarını ayırır. [13]

2.1.1.8. ELASTAZ

Elastindeki nötral alifatik zincirli aminoasitlerin oluşturduğu peptit bağlarını parçalar. [13]

2.1.1.9. KARBOKSİPEPTİDAZ A

Ekzopeptidazdır. Oligopeptitlerin karboksil ucunda aromatik ve alifatik zincirli nötral aminoasitlerin oluşturduğu peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar. [13]

2.1.1.10. KARBOKSİPEPTİDAZ B

Ekzopeptidazdır. Oligopeptitlerin karboksil ucunda arjinin ve lizin gibi bazik aminoasitlerin peptit bağlarını parçalar. [13]

2.1.1.11. AMİNOPEPTİDAZ

Oligopeptitlerin amino ucundaki peptit bağlarını ve dipeptitleri parçalar. [13]

2.1.2. ENDOKRİN PANKREAS

Tüm pankreasın %2' lik bir kısmını oluşturan endokrin pankreas, organın geneline dağılmış ama daha çok kuyruk kısmında yoğunlaşan, 50-100 mm boyutlarındaki hücre adacıklarından (Langerhans adacıkları) meydana gelir. Yaklaşık bir milyon hücreden oluşan ve toplam ağırlığı 1-1.5 gram kadar olan bu hücre kümeleri ürettikleri bu hormonları doğrudan kana sekrete ederler ve pankreasın duktus sistemi ile ilişkileri yoktur. [11] Langerhans adacıklarında 4'ü majör, 2'si minör kabul edilen 6 hücre tipi vardır. Bunlar beta, alfa, delta, PP, D1 ve enterokromoffin hücrelerdir. Beta hücreleri %70'e yakın oranıyla çoğunluğu oluşturur. Beta hücreleri insülin, alfa hücreleri glukagon, delta hücreleri

somatostatin, PP hücreleri pankreatik polipeptit, D1 hücreleri vazomotor intestinal polipeptit (VIP) VE entekromaffin hücreler ise serotonin salgırlar. [11]

2.1.2.1. İNSÜLİN

İnsülin geni, insülinin üretildiği ve salınmadan önce granüllerde depolandığı pankreatik beta adacık hücrelerinde eksprese edilir. Kan glikoz düzeyindeki artış ile Beta hücrelerinden insülin salınımı başlar. Sekretuar uyarı devam ederse gecikmiş ve uzamış bir cevap olarak aktif insülin sentezi başlar. Glikoz insülin sentezini ve insülin salınımını başlatan en önemli uyarandır. Glikozun pankreas hücre metabolizmasındaki etkileri otonom sinir sisteminin kolinerjik etkileri ile birleşerek beta hücrelerinden insülin sekresyonunu sağlar. İntestinal hormonlar, lösin, arjinin gibi aminoasitler ve sulfonilüre grubu bazı ajanlar insülin sekresyonunu başlatır ama insülin sentezi üzerine etkili değildir. İnsülinin anabolik bir hormon olarak başlıca fonksiyonları; glikoz ve amino asitlerin transmembran ulaşımı, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen oluşumu, glikozun trigliseridlere dönüşümü, nükleik asit sentezi ve protein sentezidir. İnsülinin metabolizmadaki başlıca fonksiyonu; kalp kası, fibroblast, yağ hücreleri ve çizgili kas hücreleri içerisine GLUT4 üzerinden glikoz transportunu sağlamak ve transport hızını arttırmaktır. [14]

2.1.2.2. GLUKAGON

Glukagon hormonu fizyolojik etkilerini özellikle karaciğer üzerinde gösterir. Karaciğerde glikojen depolarından glikojenolizi arttırdığı gibi aminoasit ve yağ asitlerinden glukoneogenez ile glukoz sentezini ve keton cisimleri

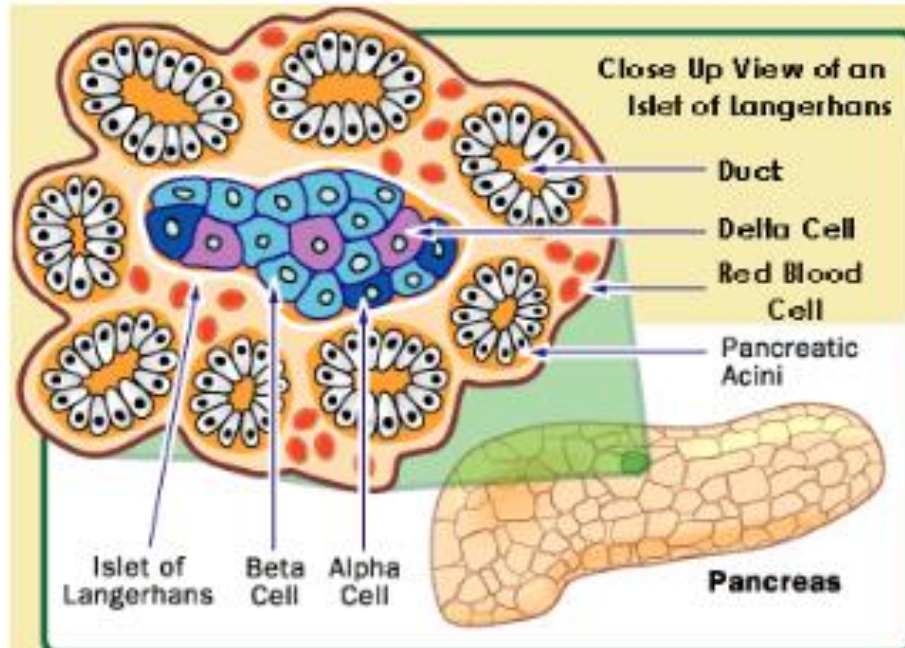
yapımını da arttırır. Glukagon pankreasın alfa hücreleri tarafından sekrete edilir. 29 aminoasitten oluşan tek bir zincirden ibarettir. Alfa hücrelerinde proglukagon olarak üretilir. Proglukagon molekülü glisentin related peptid, glukagon, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve GLP-2'den oluşmaktadır. Proglukagon molekülünün bir parçası olan GLP-1 duodenum L hücrelerinden de bir inkretin hormon olarak sekrete edilir. Pankreas beta hücrelerinde, insülin sentez ve salgılanmasını plazma glukoz konsantrasyonu ile orantılı olarak uyarır. GLP-2 insülin salgılanması üzerine etkisizdir. Glukagonun plazma yarı ömrü 3-6 dakikadır. Plazmadan karaciğer ve böbrek aracılığıyla temizlenir. Plazma glukoz düzeyinin düşmesiyle salgılanma uyarılır. Glukagon plazma glukozunu hızla yükseltir. Temel olarak glukagonun hedef hücreler üzerindeki etkileri insülinin etkilerinin tersi yönündedir. [15]

2.1.2.3. SOMATOSTATİN

Langerhans adacıklarının delta hücrelerinden salınan 14 aminoasitli bir polipeptittir. Yarı ömrü yaklaşık 3 dakikadır. Kan glikoz seviyesinde, aminoasitlerde ve yağ asitlerinde artış somatostatin salınımını uyarır. Somatostatin inhibitör bir hormondur. Lokal etki ile Langerhans adacıklarından insülin ve glukagon salınımını azaltır. Mide, duodenum ve safra kesesinin motilitatesini azaltır. Gastrointestinal sistemde hem sekresyon hem de Emilimi azaltır. Büyüme hormonunu inhibe eder. [16]

2.1.2.4. PANKREATİK POLİPEPTİT

Pankreatik polipeptit hücreleri Langerhans adacığının %1-2'sini oluşturur. Adacığın her tarafına yerleşmişlerdir. Granülleri yaklaşık olarak 180 nm çapında olup pankreatik polipeptit hormonu salgırlar. Bu hormon ekzokrin pankreasın sekresyonunu inhibe eder. PP hücreleri daha ziyade pankreasın baş kısmındaki adacıklarda yoğunlaşmıştır. Yemeklerden sonra arjinine yanıt olarak PP hormonunun salınımı nervus vagus ve enterik nervöz tarafından düzenlenir. PP hormonunun temel fonksiyonu tokluk ile ilişkilidir. [16]



Şekil 2. Pankreas hücreleri [17]

2.2. AKCİĞER

2.2.1 Akciğer Embriyolojisi

Akciğer gelişimi embriyonik dönem, fetal dönem ve postnatal akciğer gelişimi olmak üzere 3 döneme ayrılır. Akciğer organogenezi embriyonik dönemin bir parçasıdır. Fetal akciğer gelişimi psödoglandüler, kanaliküler ve sakküler aşamalardan oluşurken, postnatal akciğer gelişimi klasik ve sürekli alveolarizasyon ile mikrovasküler olgunlaşma aşamalarını içerir. Akciğer gelişiminin aşamaları esas olarak morfolojik kriterlere dayanmaktadır. Akciğer gelişimi sırasındaki süreçlerin çoğu proksimalden başlayıp çevreye doğru uzandığı için akciğer gelişiminin tüm aşamaları örtüşür. [18]

Embriyonik dönem/organogenez (4-7. Haftalar)

Gebeliğin 4. haftasının sonunda sağ ve sol bronş tomurcukları primitif ön bağırsağın ventral duvarında laringotrakeal tüpün kaudal ucunda iki bağımsız çıkıntı olarak görülür. Bu endodermal tomurcuklar perikardiyoperitoneal kanalların içine lateral olarak gelişir. Her iki akciğer tomurcuğu uzamaya başlar ve kendilerini çevreleyen splanknik mezoderm ile bronşlara ve akciğerdeki dallarına farklılaşır. [18, 19]

FETAL DÖNEM

Psödoglandular evre, kanaliküler evre, terminal kese evresi ve alveolar kese evresi olmak üzere 4 evreye ayrılır. [18]

PSÖDOGLANDÜLER EVRE

Terminal tomurcuğunun çevredeki mezenşime doğru büyümesini, dallanma ve hava yollarının oluşumu takip eder. Gelişecek hava yolları mezenkime gevşek bir şekilde gömülüdür. Psödoglandüler aşama sırasında akciğerdeki gaz alışverişi dışındaki hava yollarının çoğu oluşmuş durumdadır. Solid epitelyal tomurcuklar trakea ve bronşların duvarlarında oluşmaya başlar ve mezenkime doğru ilerlerler. Bu tomurcuklar, insanlarda ilk kez 12-14. haftalarda bulunan gelecekteki mukoza bezlerini oluştururlar. Proksimal hava yollarının çevresinde sürekli bir α -düz kas aktin-pozitif hücre tabakası oluşmaya başlar. Bu kontraktıl hücreler, bronşlar arası sıvının peristaltik dalgalarını periferde doğru iterek spontan kasılmalar gerçekleştirmeye başlar ve terminal tomurcukları da dahil olmak üzere distal hava yollarının ritmik bir şekilde uzamasını sağlar. Psödoglandüler aşamada akciğer gelişimi mekanik uyaranlara bağlıdır. 10 hafta civarında fetal nefes alma hareketleri başlar. Bu hareketler akciğer dokusunun daha da gerilmesine neden olur ve sıvının akciğerlere girip çıkmasına neden olur. Gerilme, epitel hücre proliferasyonunu uyarır ve tip II epitel hücreleri tarafından yüzey aktif madde lipitlerinin salgılanmasını arttırır. [18]

KANALİKÜLER EVRE (16-26. HAFTALAR)

Kanaliküler evre, iletilci ve respiratuvar bronşiyoller arası arasındaki morfolojik ayrımı sağlayan epitelyumun farklılaşmasını içerir. Kanaliküler evrede bronşların ve terminal bronşiyollerin lümenleri genişler. Mezenşimin solunum yolları ve kılcal damarlar tarafından kanalize edilmesi bu aşamaya adını vermiştir.

Hava yollarının büyümesi mezenşimin yoğunlaşmasına neden olur. Apoptoz, mezenkimin yoğunlaşmasına katkıda bulunur, burada mezenkimal hücrelerin yalnızca hacmi değil toplam sayısı da azalır. Farklılaşmamış glikojen açısından zengin küboidal epitel hücreleri, tip I ve tip II alveolar epitel hücrelerine farklılaşır.

Tip I hücreler, alveolar kanalların ve sakküllerin iç yüzey alanının çoğunu kaplayan ince tabaka benzeri uzantılar oluşturur. Tip II hücreler, tip I hücrelerin arasında, üç alveolar septanın bulunduğu yerlere yakın yerde bulunur. Kılcal damarların endotelinin tip I alveolar epitel hücreleriyle yakın temasa geçtiği bu bölgelerde gelecekteki hava-kan bariyeri oluşur.

Tip II epitel hücreleri ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra yüzey aktif madde üretmeye başlar. Sürfaktan birikmesi, katmanlı cisimlerin hücre içi oluşumuyla morfolojik olarak görünür hale gelir. [18]

TERMİNAL KESE EVRESİ (24.-36 HAFTA)

Sakküler aşama, dallanma morfogenezinin durduğu ve alveolarizasyonun henüz başlamadığı bir ara aşamayı temsil eder Terminal evrenin başlangıcında terminal hava yollarının boyu uzar ve genişler. Daha büyük hava sahalarının kümelerini oluştururlar. Özellikle uçları genişleyerek bu aşamaya adını veren sakkuli denilen yapıyı oluşturur. Gelecekteki gaz değişim bölgesinin genişlemesi mezenşimin yoğunlaşmasına neden olur. Primer septumun yüzeyinin büyük bir kısmı tip I epitel hücreleriyle kaplıdır. Geriye kalan yüzey, yüzey aktif madde üreten ve tip I epitel hücreleri için progenitör hücreler olarak görev yapan tip II

epitel hücreleri tarafından doldurulur. Bu evrede, düz kas hücre öncülleri içeri girer ve sonraki alveolarizasyon için elastik lif ve kollajen fibrillerden oluşan fibröz bir ağ oluşturmaya başlar. [18]

ALVEOLAR EVRE (36-GENÇ YETİŞKİNLİK)

Alveollerin temelleri tip I ve tip II epitel hücre farklılaşması ile kanaliküler evrede atılırken, gerçek alveol oluşumu gebelik sonuna kadar başlamayan doğum sonrası bir olaydır. Terminal keselerin epitelleri incelerek yassı epitele dönüşür. Tip 1 epitel hücrelerin incelmesiyle kapiller damarlar terminal keselerin içine doğru çıkıntı yapar. Geç fetal evrede akciğerler solunumu gerçekleştirebilirler. Doğumdan sonra primordiyal alveoller akciğerler genişledikçe büyürler. Alveollerin %95i postnatal dönemde gelişirler. [19]

POSTNATAL DÖNEM

Alveolarizasyon süreci üç aşamaya ayrılır. Birinci aşama sekonder septa olarak adlandırılır. Terminal kese içerisinde yeni alveolar septa oluşumu ile karakterizedir. Sekonder septa geliştikçe alveoller içerisinde sürfaktan salınımında artış olur. İkinci aşama, çift kapiller ağın tek kapiller sisteme sistemli bir biçimde yeniden modellenmesi ve sekonder septanın daha da uzaması ve incelmesi ile karakterizedir. Bu faz 2 yıla kadar devam ederken, akciğer tüm bileşenlerinin büyümeye devam ettiği alveolar oluşumun üçüncü fazına girer. Bu faz uzun kemiklerin uzaması durana kadar devam eder. [19]

2.2.2. SOLUNUM FİZYOLOJİSİ

Doku oksijenizasyonun sağlanması karbondioksit eliminasyonu, pH dengesinin sağlanması ve artikülasyon sağlanması başlıca görevleridir. Solunum sisteminin temel görevi çevreden alınan oksijeni vücuda aktarmak ve doku metabolizması sonucu oluşan karbondioksidi vücuttan uzaklaştırmaktır. Sağlıklı bir genç erişkinde sakin solunum sonucu dakikada yaklaşık 4 L atmosfer havası alveollere gelir, benzer şekilde alveollerden dış ortama gönderilir. Kalp dakikada yaklaşık 5 L kanı pulmoner dolaşım aracılığıyla alveoler kapillerlerine gönderir. Dış ortam havasının solunum yolu ile alveollere getirilmesi ve alveol havasının dışarı atılmasına ventilasyon denir. Pulmoner dolaşım yolu ile akciğerlere gelen venöz kan, alveol seviyesinde pulmoner kapillerlere ulaşır. Bu esnada venöz kanla dokulardan alınan CO₂ difüzyonla alveol içine geçer, alveol içindeki O₂ 'de kana geçer. Bu olay difüzyon olarak adlandırılır..[20] Spontan solunum beyin sapındaki medullada solunum merkezlerinin ritmik nöronal aktivitesi sonucu ortaya çıkar. Bu aktivite normal O₂ ve CO₂ düzeylerini sağlayabilmek için solunum kaslarının çalışmasını düzenler. Kemoreseptörler hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklere yanıt vererek CO₂ metabolizmasını düzenler. [21]

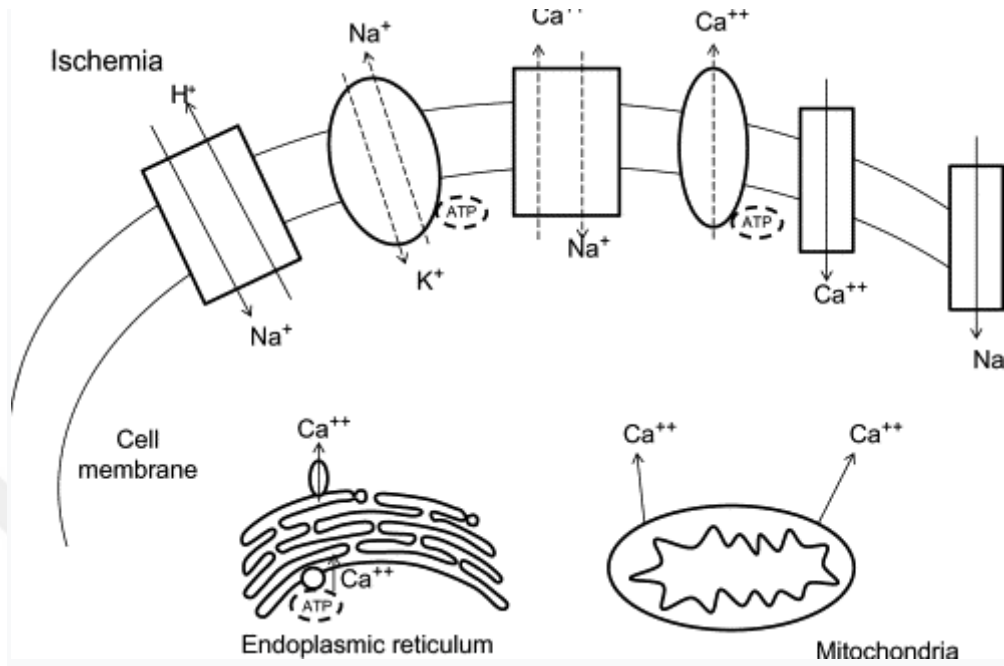
2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

2.3.1. İSKEMİ

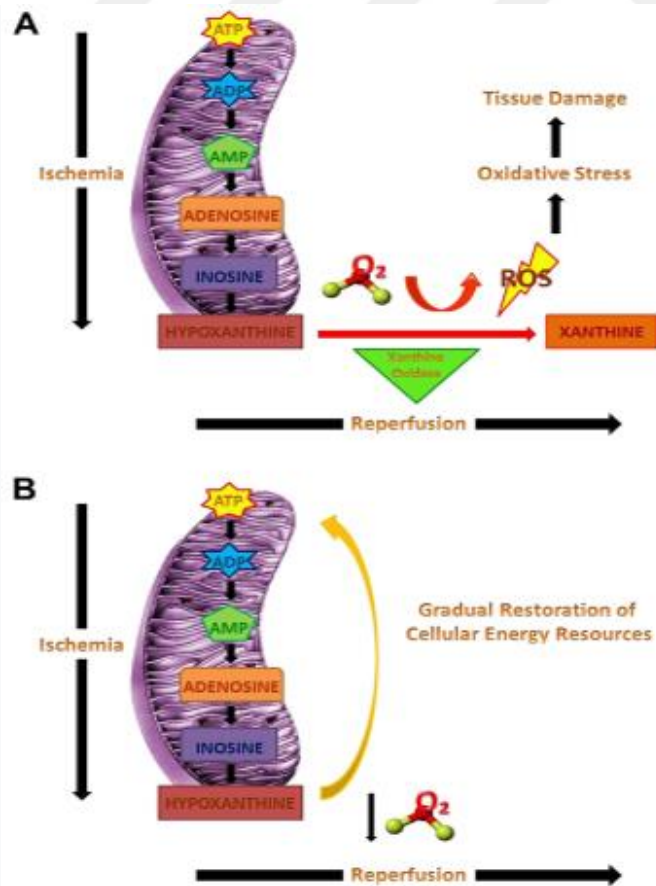
İskemi arteriyel kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalmasıdır.

İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. [22]

İskemi reperfüzyon hasarı iki aşamalı bir süreç sonucunda gelişen hücre hasarına neden olan karmaşık bir olaydır. İskemi iyonik gradienti ve hemostazı sağlayan enerji depolarının azalmasına neden olarak hasarlanmayı başlatır. Hücresel fonksiyon bozukluğu ve hücre ölümü meydana gelir. Reperfüzyonla serbest oksijen radikallerinin, endotelial hücrelerin ve lökositlerin tetiklediği inflamatuvar yanıtla hasarlanma şiddetlenir. Serbest oksijen radikalleri İR hasarında önemli rol oynar. İR hasarı ROS üretimi ve antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. [23] İskemik dönem boyunca mitokondriyal ATP üretimi azalır. Hücre içerisinde bulunan ATP yıkılarak sırasıyla ADP, AMP, adenosin, inozin ve hipoksantin açığa çıkar. (Şekil-4) Hem mitokondriyal üretimin durması hem de hücre içerisindeki ATP yıkımına bağlı oluşan enerji kaybı, membrandaki enerji bağımlı iyon pompalarında fonksiyon bozukluğuna ve hücre içindeki metabolizmanın anaerobik faza yönelmesine sebep olur.. Laktat ve hidrojen birikimi ile hücre içi pH düşer ve asidoz meydana gelir. Hücre içi artan hidrojen yükünü dengelemek için $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ pompası ile artan hidrojen hücre dışına atılır ve $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{+2}$ pompası ile de kalsiyum hücre içine yer değiştirir. Hasarlanan endoplazmik retikulum hücre içine kalsiyum salınımına yol açar ve hücre içinde kalsiyum artışına neden olur. [24]



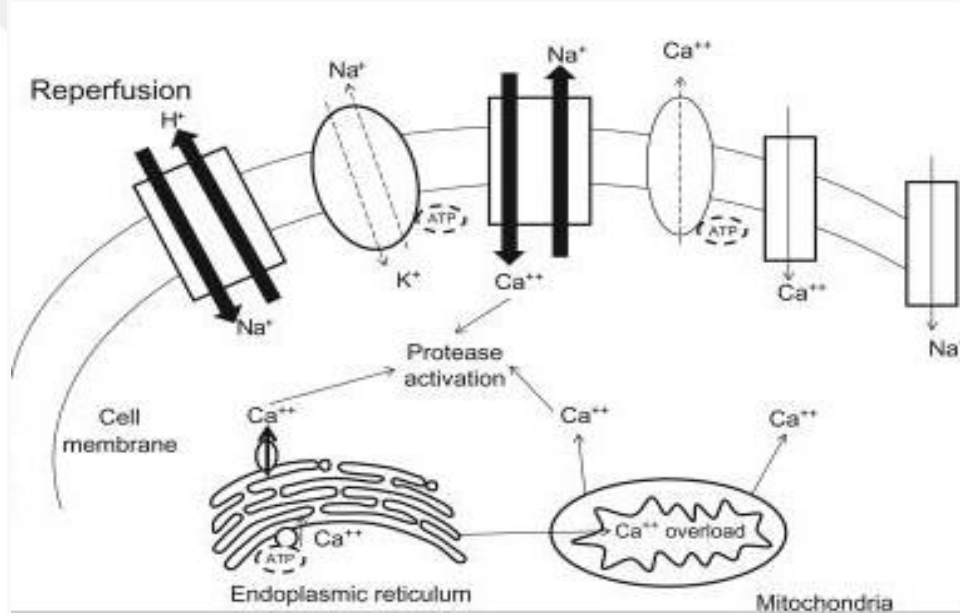
Şekil 3. İskemi fazı [25]



Şekil 4. İskemi sonrası ATP katabolizması [26]

2.3.2. REPERFÜZYON HASARI

Reperfüzyon sırasında, oksijenin hızlı artışı ve pH normalizasyonu, sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak sistein proteazları (örn. kalpainler, kaspazlar) aktive eder ve apoptotik yolu tetikler. Hücre içi aşırı Ca^{+2} birikimi mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (mPTP) açılmasını uyarır. [27] Sitozolik proteazları aktive eder.



Şekil 5. Reperfüzyon fazı [25]

Aktivasyonu artan proteazlar, hücre içi hipoksantin dehidrogenaz enzimini ksantin oksidaza dönüşümüne neden olurlar.. Ksantin oksidaz da reperfüzyonla gelen oksijeni oksidan olarak kullanır ve hipoksantini önce ksantine, sonra da ürik aside dönüştürür. Son iki basamakta ürün olarak reaktif oksijen türlerinden süperoksit anyonu ($\text{O}_2 \bullet^-$) oluşur. Normal fizyolojik koşullarda oluşan $\text{O}_2 \bullet^-$, süperoksit dismutaz (SOD) ile önce hidrojen peroksite sonra da katalaz etkisi ile

suya dönüşür. Ancak İR’da ksantin oksidaz etkisine bağlı olarak artan süperoksit radikali ($O_2 \bullet^-$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) radikali, antioksidan kapasiteyi aşarak ortamdaki etkin bir şekilde temizlenemez. Hidrojen peroksit daha sonra Fe^{+2} gibi geçiş metalleri veya süperoksit radikalleri ile (Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları) reaksiyona girer ve hidroksil radikali ($OH^\bullet$) olarak bilinen en güçlü radikalın oluşumu meydana gelir. Serbest oksijen radikali miktarındaki bu artış sonuçta hücre membranlarındaki lipid yapılarında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA’da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar. [24]

Özellikle serbest oksijen radikalleri, Polimorf nüveli lökositler (PMNL), Kompleman sistemi, endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör İR hasarının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. [22]

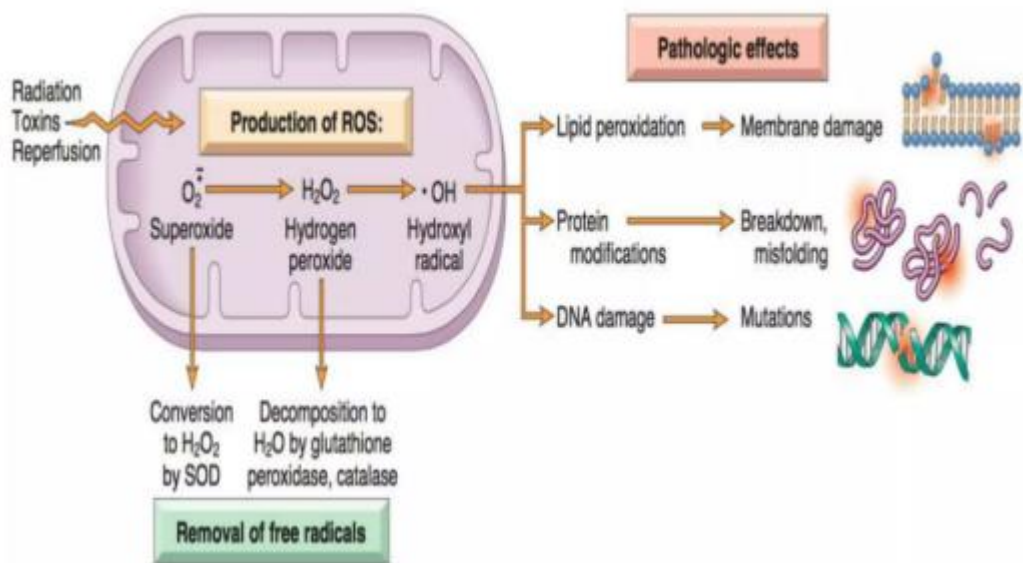
Reperfüzyon durumundaki mitokondriyal hasar ve elektrolit imbalansı NADPH oksidaz (NOX), ksantin oksidaz (KO), nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri üzerinden oksidatif stresi artırır. ROS hücre hasarını indükleyerek otofaji, mitoptoz, nekroz ve nekroptoz ve apoptoz yoluyla hücre ölümüne neden olur. [2]

2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikal, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan bir atom veya moleküldür. Dış orbitalde iki ile bölünmeyen elektron varlığı, atom veya molekülü reaktif kılar. Canlılığın devamının zorunlu bir parçası olan serbest oksijen radikalleri, sayısız enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyon için gereklidir. [28]

Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksikite ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi istenmeyen olay ortaya çıkar. [29] Serbest radikaller hücre içinde çeşitli nedenler sonucunda ortaya çıkarlar.

1. Radyan enerjiye maruz kalma: Ultraviyole, x-ray ya da radyasyona maruz kalması
2. Dış kaynaklı kimyasal maddelerin ya da ilaçların hücre içi metabolizması
3. Normal hücre içi metabolik olaylar sırasında gerçekleşen redüksiyon-oksidasyon reaksiyonları
4. Transizyon metallerinin reaksiyonları sonucunda serbest oksijen radikaller meydana gelir. [11]



Şekil 6. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Patolojik Etkileri [30]

Serbest radikallerin hücre zedelenmesinde çeşitli etki mekanizmaları mevcuttur. En önemli etkileri lipit peroksidasyonu, proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve hücre DNA hasarlanmasıdır. [11]

Lipit Peroksidasyonu: Hidroksil iyonu membran fosfolipitlerinin yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen iyonu kopararak serbest lipit radikallerinin oluşmasına yol açar. Bu radikal oksijen molekülü ile reaksiyona girer ve lipit peroksit radikallerinin oluşmasına yol açar. Lipit peroksit radikali doymamış yağ asitleri üzerine etki yaparak zincirleme reaksiyonlara neden olur. Doymamış yağ asitlerinin yapısının bozulması sonucu membran devamlılığı bozulur. Lipit peroksitler transizyonel metaller ile etkileşerek çeşitli konjugatların oluşumuna neden olur. [11]

DNA Hasarlanması: Nükleer ve mitokondrial DNA'daki timin üzerinde oksidatif hasar yaratarak DNA kırıklarına, baz modifikasyonlarına, iplikler arasında çapraz bağlanmalara neden olur. Radikallere bağlı DNA hasarı neoplazide ve hücrel yaşlanmada önem taşımaktadır. [11]

Protein Modifikasyonu: Serbest radikaller özellikle hidroksil radikali, disülfid bağları oluşturarak membran proteinlerinin birbirlerine çapraz bağlanmalarına neden olur. Membran proteinlerinin oksidatif modifikasyonuna yol açarlar. Bu olaylar sonucunda membran yapısı ve fonksiyonları bozulur. [11]

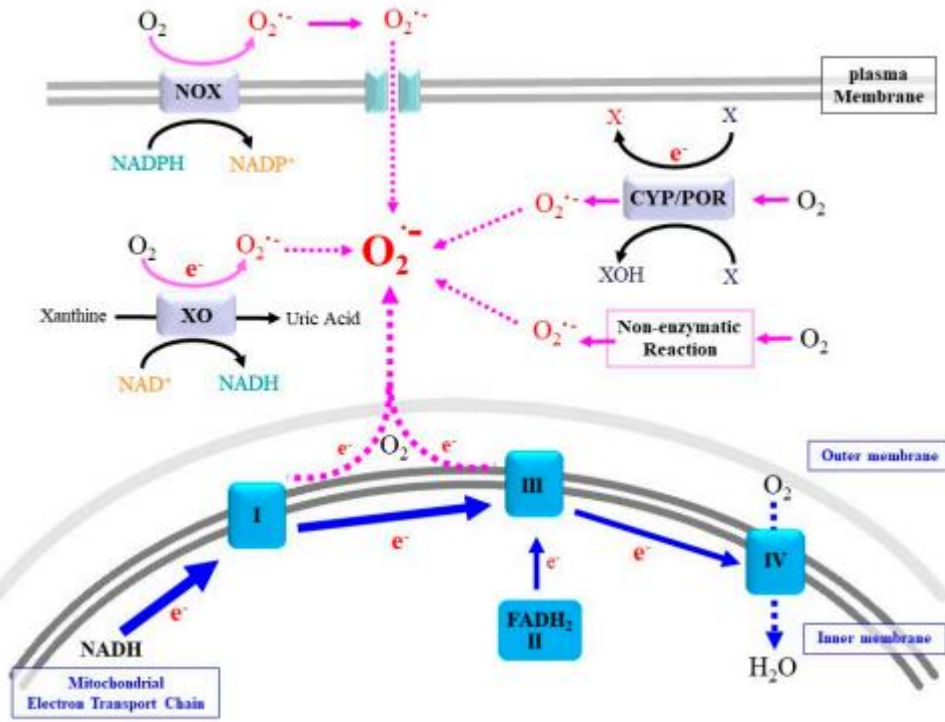
Tablo 1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	$OH^{\cdot}$	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	$ROO^{\cdot}$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO^{\cdot}$	Singlet oksijen	$^1O_2$
Hidroperoksil	$HO_2^{\cdot}$	Ozon	O_3
Lipid peroksil	$LOO^{\cdot}$		

Reaktif Oksijen Türleri [31]

2.4.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Süperoksit, elektron alıcısı olarak oksijen moleküllerini kullanan çoklu enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar yoluyla üretilen birincil bir ROS'tur. Ksantin oksidaz, siklooksijenaz, endotelyal nitrik oksit sentaz, NAD(P)H oksidaz, sitokrom P450 ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri enzimleri süperoksitin üretiminden sorumludur. [32] Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan, H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Artmış süperoksit düzeyleri SOD enzimi ile H_2O_2 ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. [33]



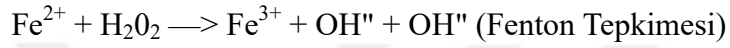
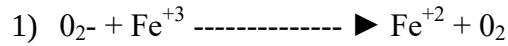
Şekil 7. Superoksit Radikalinin Elektron Kaynakları [34]

2.4.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

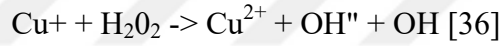
Hidrojen peroksit, bir serbest radikal olmamasına rağmen yine de çok önemlidir. Çünkü biyolojik membranlara nüfuz edebilir. Superoksit ile birlikte Mitokondriyal NADH'ye bağımlı sistemler, ekstra mitokondriyal NADPH'ye bağımlı sistemler ve çok sayıda oksidaz tarafından oluşturulur, Nötrofillerin fagozomlarında bulunan bir enzim olan miyeloperoksidaz tarafından hipoklorik asite (HOCl) dönüştürülür. Bu sırada geçiş metallerinin oksidasyonu yoluyla da hidroksil (OH) oluşmasına neden olarak ROS moleküllerinin üretilmesinde bir aracı olarak rol oynar. Hidrojen peroksidin bir diğer önemli fonksiyonu da hücre içi sinyal molekülü rolünü yerine getirmektir. [31, 35]

2.4.3. Hidroksil Radikali (OH⁻)

Oksijen radikalleri içinde en reaktif, dolayısıyla yarı ömrü en kısa olan radikaldir. Bu özelliği nedeniyle en toksik etkili radikal olup, kaynağından fazla uzaklaşmadan en yakın hedefleri etkiler. Başlıca iki biyolojik kaynağı vardır.



3) Hidroksil radikalleri, demir gibi diğer bir geçiş metali olan bakırın, indirgenmiş formlarının, hidrojen peroksitle etkileşmesi ile de oluşur.



2.5. Reaktif Nitrojen Türleri

-Nitrik Oksit (NO⁻)

Tablo 2. Reaktif nitrojen türleri (RNS)

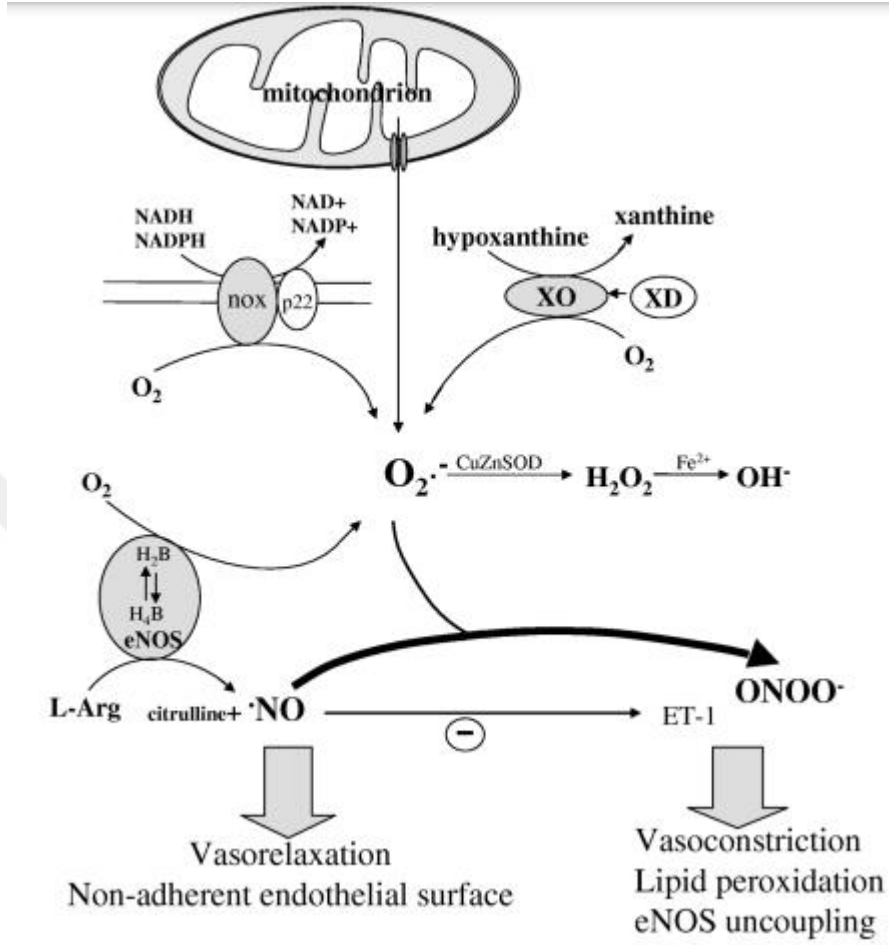
Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	NO [•]	Nitrik asit	HNO ₂
Nitrojen dioksit	NO ₂ [•]	Nitrosil katyonu	NO ⁺
		Nitroksil anyonu	NO ⁻
		Dinitrojen tetroksid	N ₂ O ₄
		Dinitrojen trioksit	N ₂ O ₃
		Peroksinitrit	ONOO ⁻
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Nitronyum katyonu	NO ₂ ⁺
		Nitril klorid	NO ₂ Cl
		Alkil peroksinitrit	ROONO

Reaktif nitrojen türevleri [31]

2.5.1. Nitrik Oksit (NO-)

Nitrik oksit (NO•), reaktif bir radikal olup başlıca nitrik oksit sentaz (NOS) ailesinin endotelial (eNOS), indüklenbilir (iNOS) ve nöronal (nNOS) izoformları tarafından sentezlenir. Dokularda normalde oksijen varlığında argininin sitrülline oksidasyonu ile sentezlenir, kofaktör olarak tetrahidrobiopterin kullanılır. Normal fizyolojik koşullarda eNOS tarafından endotelial hücrelerde oldukça az miktarda üretilir ve vazodilatasyon, düz kaslarda relaksasyon, lökosit adezyonunu engelleyici, trombosit fonksiyonları, ve hücre içi sinyal iletiminde düzenleyici rol oynar. [24]

NO• süperoksit (O_2^-) ile reaksiyona girerek oldukça reaktif ve potansiyel olarak toksik peroksinitrit ($ONOO^-$) ve nitrojen trioksit (N_2O_3) oluşumuna sebep olur. Ayrıca endojen üretilen NO• miktarının azalmasına yol açtığından, NO•'in koruyucu etkilerini engeller ve oksidatif strese katkıda bulunur. Ortamda bulunan NO• ile arginin ve/veya tetrahidrobiopterin kofaktörünün azalması da “eNOS-uncoupling” olarak adlandırılır ve NOS'un süperoksit üretimine yönelmesini tetikleyerek ROS oluşumunu artırır. [24, 32]



Şekil 8. İR sırasında ROS üretimi ve damar duvarındaki nitrat toleransı [32]

2.6. NÖTROFİL VE LENFOSİTLER

Reperfüzyon hasarı kemotaksis ve endotelial yapışma yoluyla nötrofilleri, $CD4^+$ T lenfositlerini ve trombositleri harekete geçirir. Nötrofiller ROS, tümör nekroz faktörü alfa ($TNF-\alpha$) ve doku hasarını ağırlaştıran lokal inflamatuvar araçların üretimini uyarır. $CD4^+$ T lenfositleri, lokal makrofaj hücrelerinin aktivasyonunu ve sitokin salınımını artıran makrofaj uyarıcı faktörler, interferon-gama ve $TNF-\beta$ üretir. Reoksijenlenme, parankimal, endotelial ve lenfositik

hücrelerdeki serbest oksijen radikallerinin miktarını artırır. Dolaşımdaki ROS ve proinflamatuvar faktörlerin seviyelerindeki artış, uzak organlarda oksidatif strese ve endotelial adezyon moleküllerinin artmasına neden olur. NOS tarafından üretilen NO seviyeleri azalır ve endotelin-1 ve NO üretimi arasında bir dengesizlik oluşur. Bu durum vazokonstriksiyona yol açar, trombositlerin ve nötrofillerin sekestrasyonuna neden olur. Mikro dolaşım yetmezliği, uzun süreli iskemi ve ağırlaşmış nekroza, makrofaj hücre aktivasyonuna ve ROS ve inflamatuvar sitokinlerin siklik salınımına yol açar. [37]

İnflamasyon alanındaki postkapiller venüllere lökosit migrasyonu ve adezyonu son derece karmaşık üç ana süreçten; yuvarlanma, yapışma, ekstrasvazasyon oluşmaktadır. İlk olarak lökositler endotel hücre yüzeyi boyunca yuvarlanırlar. Bu ilk reaksiyon endotel hücre yüzeyindeki P-selektin, E-selektin gibi adezyon moleküllerinin artışı ve lökositler tarafından yapısal olarak salgılanan L-selektin arasındaki etkileşme aracılığıyla meydana gelmektedir. Lökositlerin iskemik veya hasarlı doku subendotelial matriksine transmigrasyonu bazı adherentler aracılığı ile olur. İR sırasında meydana gelen C5a, LTB₄ ve PAF gibi kemokinler ve kemoatraktanlar lökositleri endotele zayıf bir şekilde bağlar.

Kemokinler, lökosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak CD11a, CD11b ve CD 11c /CD18 gibi beta-2integrinleri aktive ederler. Bu aktive edilen integrinler, endotel hücrelerinde salgılanan intersellüler adezyon molekülleri ve vasküler sellüler adezyon molekülü gibi adezyon moleküllerine bağlanırlar. Lökositler ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimi sağlamlaştırılarak lökositlerin dolaşım dışındaki interstisyuma ekstrasvazasyonu sağlanır. Riaz, fare bağırsağında

İR'yi takiben hem P-Selektin hem de E-Selektin ekspresse edildiğini göstermiştir. Anti-P-selektin antikorları ile tedavi, lökosit yuvarlanma ve yapışkanlığını azaltarak hasarı hafifletmektedir.

İnflamatuar reaksiyon ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin kemotaktik fonksiyonları mevcuttur. Lökositler çeşitli proteolitik enzimler; elastaz, hidrolaz, myeloperoksidaz ve proteazların salınımını sağlayarak doku hasarına ve inflammatuar cevabın aktivasyonuna neden olurlar. [38]

2.7. KOMPLEMAN SİSTEMİ

İR hasarı, antikora bağımlı klasik yol, alternatif yol veya MBL/MASP yoluyla kompleman bileşenlerini aktive eder. Aktive olmuş kompleman ve nötrofiller, İR hasarının oluşumunda ayrı ayrı ve birlikte rol oynarlar. Nötrofillerin aktivasyonu ROS ve lizozomal enzimlerin üretimine yol açar. Nötrofiller ayrıca C5a'nın güçlü kemotaktik etkisi yoluyla İR hasarından etkilenen dokuya göç eder. [39]

Klasik ve Lektin yolağı aktive edildikten sonra C4 ve C2' nin parçalanmasına yol açarak ortak C3 konvertazlarını (C4b2a) oluşturur. Alternatif yolakta ise, C3b unsuru faktör Bb ile temas halinde, C3 konvertazını (C3bBb) oluşturur. Klasik ve Lektin yolağının aktivasyonu sonrası kaskadın devam etmesi sonucunda, C5 konvertaz C4b2a3b oluşup bu da C5-C9 arası komplement unsurlarının hep beraber MAK (Membran Atak Kompleks) oluşumuna yol açmasını sağlar. Alternatif yolakta ise, C5 konvertaz C3 konvertazın (C3bBb) tekrar C3b ile kompleks oluşturup MAK oluşumu ile sonuçlanır. [40]

Tüm yollar C3'ü kullanır.C5 parçalanması sonucu C5a ve C5b-9 gibi güçlü proinflamatuvar ürünler oluşur. Bu iki kompleman aktivasyonunun ürünü İR hasarına neden olur. C5a nötrofiller üzerinde kemotaktik etki gösterir. Fagositik hücrelerden granüler enzim salınmasına neden olur. Nötrofillerde süperoksit anyonu üretimini, kapiller permeabiliteyi artırır, vazodilatasyona neden olur. C5b-9 un kompleman aracılı İR hasarında büyük rol oynadığı kanıtlanmıştır. [41]

2.8. ENDOTEL HÜCRELERİ

Oksidatif stres nedeniyle endotel hücrelerinin aktivasyonu işlevlerinin bozulur. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET)'i ve NO'yu üretir. NO arteriyel dolaşımda ET'in vazokonstriktör etkisini tersine çevirme eğilimindedir. Venlerde ise vazodilatasyon yapar. İR hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuç olarak arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon meydana gelir. Serbest radikalaların etkisi ile endotel hücreleri hasara yanıt olarak İL-1, PAF, prostaglandinler (PGI₂, PGE₂), GM-CSF, büyüme faktörleri, endotelin, NO ve tromboksan A₂ (TxA₂) salgırlar. [22]

2.9. PANKREAS İSKEMİ REPERFÜZYON

AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit, pankreas bezi içindeki sindirim enzimlerinin aktive olarak peripankreatik doku ve pankreas parankiminin kendi kendine sindirimine neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. [42]

Etiyolojide birçok neden bulunur ancak en sık neden olguların %80'den fazlasında safra taşı migrasyonu ve alkol tüketimidir. (Tablo 3) Tek bir atak şeklinde görülebileceği gibi tekrarlayıcı da olabilir. Sadece kısa süreli hastanede yatırılarak tedavi edilebilen hafif formda veya yoğun bakımda izlenmeyi gerektirecek çoklu organ yetmezliğinin ortaya çıktığı şiddetli formda ortaya çıkabilir. [43]

Tablo 3. Akut Pankreatit Etiyolojisi [43]

SIK NEDENLER
Safra taşları (mikrolitiazis de dahil)
Alkol (akut ve kronik alkolizm)
Hipertrigliseridemi
ERCP (özellikle biliyer manometri sonrası)
Künt karın travması
Postoperatif (sıklıkla batin operasyonları)
İlaçlar (azatioprin, 6-merkaptopurin, sülfonamidler, östrojenler, valproik asit, tetrasiklin, anti HIV ilaçlar)
Oddi sfinkter disfonksiyonu
NADIR NEDENLER
Vaskulitler
Otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, idiyopatik trompositopenik purpura)
Hiperkalsemi
Periampuller divertikül
Anatomik bozukluklar (pankreas divisum)
Pankreas kanseri
Kistik fibrozis
Böbrek yetmezliği
Pankreatik infeksiyonlar
İyatrojenik (travma, enteroskopi)
İlaçlar (nadiren bildirilenler)

Deneyssel ve klinik çalışmalar pankreasın iskemik hasarlanmaya oldukça duyarlı olduğunu ortaya koymuştur. İlk olarak 1886'da Panum, pankreatik

arterlere balmumu damlacıkları enjekte ederek hemorajik pankreatit oluşturmuştu. İleri çalışmalar pankreas kan akımının bozulması ile oluşan iskeminin ödematöz pankreatitten akut nekrotizan pankreatit oluşturabilecek potansiyele sahip olduğunu gösterdi. [44]

Pankreas İR hasarı klinikte çeşitli nedenlerle ortaya çıkar. Pankreas transplantasyonu sonrasında oluşan İR akut pankreatite neden olur. Şok nedeniyle hipoperfüzyon sonrası oluşan iskemi akut pankreatiti indükler. [45] Kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat sonrası pankreatit insidansı yüksektir. Pankreası perfüze eden arterlerde meydana gelen emboli pankreasta akut pankreatit tablosuyla karşımıza çıkar. [44]

İR hasarının patogenezi birçok organda yoğun olarak araştırılmıştır. Doku hasarı sadece iskemik süreçle sınırlı kalmaz Aynı zamanda reperfüzyon sırasında iskemik dokuya kan ve oksijenin yeniden sağlanmasıyla arttığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Mikrodolaşım, İR hasarının birincil hedefidir. Endotel duvarının bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak, kapiller perfüzyon eksikliği gelişir. Polimorfo-nükleer lökositlerin (PMNL) postkapiller venüllere adezyonu ve dokuya migrasyonu sonucunda doku hasarı gelişir. [46] Vazokonstriksiyon, damar duvarının doğrudan yaralanması, intravasküler koagülasyon ve pankreatik ödem, hemokonsantrasyon ve bozulmuş venöz drenajla sonuçlanan endotelial geçirgenliğin artması ile pankreatik mikrosirkülasyon bozulur ve pankreas nekrozu gelişmeye başlar. [47] Pankreatit hiperamilazemi ile karakterizedir. İskemik koşullar altında hipoksiye duyarlı hücrelerde aerobik metabolizma azalır. Metabolizma anaerobik glikoliz ile glikoz veya glikojen kullanılarak enerji açığını

telafi etmeye çalışır. Üretilen ATP azalır. [48] Hemorajik şoka bağlı hipotansiyon ile pankreas karaciğer ve duodenumda ATP ve toplam adenin nükleotit içeriğinde belirgin azalmaya neden olur. ATP'nin yeniden sentezi için nükleotidler ürik asit ve allantoin parçalanır. Plazmada hipoksantin ve ürik asit metabolitleri birikir. [49] O₂ eksikliği nedeniyle hipoksantin ürik asite daha fazla indirgenmez. İskemi kalsiyum bağımlı proteaz aktivasyonu ile NAD ile indirgenmiş ksantin hidrojenaz enziminin, ksantin oksidaza dönüşümüne neden olur. Reperfüzyon ile hipoksantin, ksantin oksidaz varlığında agresif oksijen radikallerine dönüşür. Bu reaksiyonlar klinik ve deneysel akut pankreatitte meydana geldiği gösterilmiştir. Demirin varlığında hipoksantin/ksantin reaksiyonu sonucunda zararlı hidroksil (OH⁻) radikalleri üretilir. Bu son derece reaktif ve sitotoksik oksijen türleri, lipid peroksidasyonu yoluyla hücre membranının parçalanmasına neden olur. Hidroksil radikalleri (OH⁻) PMNL'i aktive eder. NADPH oksidaz enzimi aktive olur. NADPH oksidaz enziminin aktivasyonu ile oksijen radikallerinin ardışık üretimi başlar. Oksijen radikali üretimi, lökositlerin mikrovasküler endotelial hücrelerle etkileşime girmesiyle dokuda daha fazla hasar meydana getirir. Lökosit/endotelial hücre etkileşimi, nötrofil granüllerinden elastaz, kollajenaz ve jelatinaz gibi proteolitik enzimlerin salınmasına neden olur. Enzimler ekstraselüler matrikse saldırır ve mikrodamarları ve dokuları zedeler.

Serbest oksijen radikalleri ve bunun sonucunda oluşan lökositlerin aktivasyonu mide-bağırsak sistemi gibi birçok farklı organda gösterilmiştir. Akut pankreatit gelişiminde oksijen radikallerinin ve lökositlerin önemli rolü bilinen bir gerçektir. İzole edilmiş asinar hücreler üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, bu

hücrelerin oksidatif strese ve hücre organellerinin ardışık tahribatına karşı oldukça duyarlı olduğunu göstermiştir. [46]

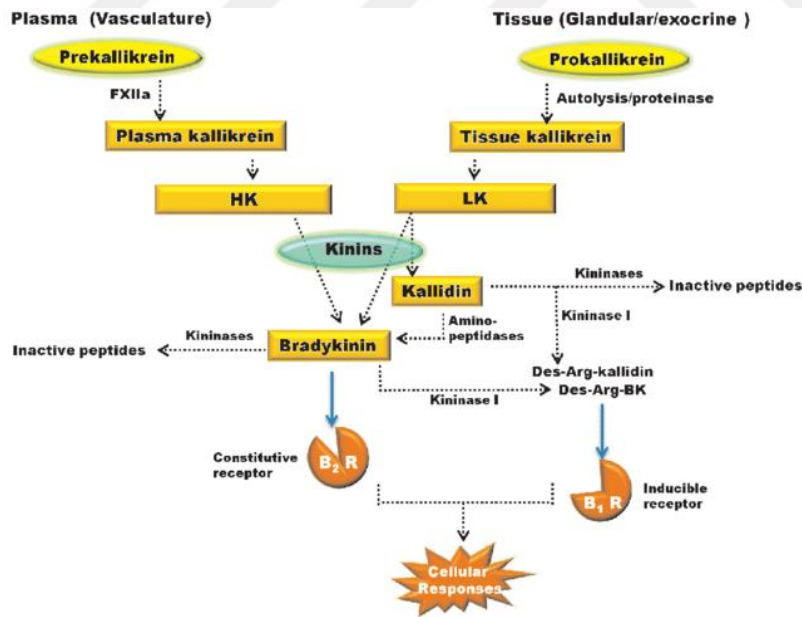
Nekrotizan pankreatit ödematöz pankreatit ile karşılaştırıldığında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Yoğun bakım takibi veya cerrahi müdahale gibi tedavi yaklaşımları doğrudan bu morfolojik yapının hızlı tanınmasına bağlıdır. [50] Polimorfonükleer elastaz akut pankreatit şiddetinin tanısında çok erken ve güvenilir bir belirteçtir. [51]

İR hasarı nedeniyle oluşan doku hasarı yalnızca oksijen radikali üretimi ve PMNL'in aktivasyonundan kaynaklanmaz. Hücresel kalsiyum homeostazının bozulması hasarın bir diğer mekanizmasıdır. ATP bağımlı Na/K pompasının bozulması kalsiyumun (Ca^{+2}) hücre içine kontrolsüz akışına yol açar. Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, fosfolipazın aktive eder ve serbest yağ asitlerinin üretimi yoluyla hücre membranı bütünlüğüne zarar verir. Lipit peroksidasyonu ve membran bozulması sonucu mikro dolaşımın bozularak pankreasın fonksiyon bozukluğuna yol açar. [46]

İR sonrası ışık mikroskopi incelemelerinde interstisyel ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemoraji tespit edilmiştir. Elektron mikroskopisinde asiner hücrelerde vakuolizasyon, endoplazmik retikulum dilatasyonu, zimojen granül kaybı, mitokondri hasarı saptanmıştır. Kromatin yapısının bozulduğu ortaya konmuştur. [44]

Endojen kallikrein-kinin sisteminin aktivasyonu akut pankreatitin patofizyolojisinde önemli role sahiptir. [52] Tripsinojenin pankreas içinde aktive

olması ile oluşan tripsin, kompleman sistemini ve kallikrein kaskadıyla birlikte koagülasyon ve fibrinolizisi de aktive eder. [43] İnflamatuvar hasar sırasında salınan kininler pankreasta ödem oluşumuna neden olur. G-protein bağlı reseptörleri (GPCR'ler) B1R ve B2R hücresel etkilerine aracılık eder. [53] Doku ödemi, ve vasodilatasyona neden olur. Hipotansiyon hipovolemi ve hemokonsantrasyona yol açar. Kininler aynı zamanda pankreas dokusunda potansiyel faktörlerin birikmesinde de rol oynarlar. [54] Lökosit migrasyonuna ve nötrofil akümülyasyonuna neden olarak akut inflamasyonu artırır. [55] Bradikininler fosfolipaz A2 aktivasyonu yaparlar. İR hasarı mekanizmasında önemli rol oynayan lökotrienlerin ve prostoglandinlerin oluşumunu artırırılar. [56]



Şekil 9. Kallikrein -Kinin Sistemi [57]

2.10. ANTİOKSİDANLAR

Reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini engellemek, bu maddelerin oluşturduğu hasarı önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev

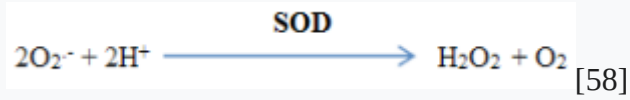
yapan savunma sistemlerine antioksidanlar adı verilir. Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir.

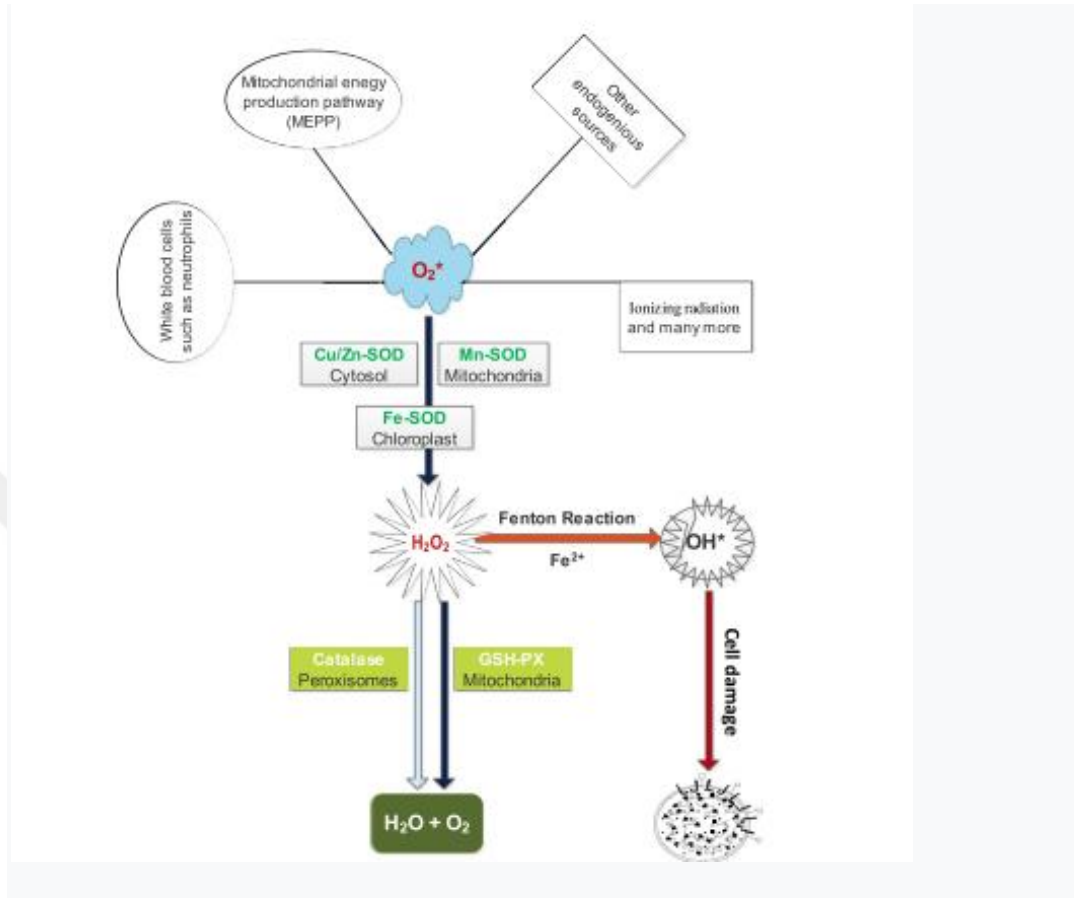
Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir. Endojen antioksidanlar endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt grupta sınıflandırılabilir. [58]

2.10.1. ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR

2.10.1.1. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ(SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. SOD bir süperoksit radikalini O₂ molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan H₂O₂'e indirgenmesini katalize eder. [59]



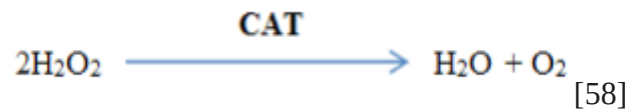


Şekil 10. Antioksidan Savunma Mekanizması [60]

2.10.1.2. KATALAZ (CAT)

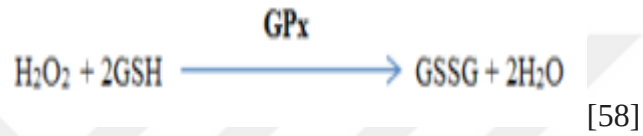
Katalaz hemen hemen tüm canlı dokularda bulunur. Dört protein subüniteden oluşur. Her polipeptit alt birimi ferriprotoporfirin içerir. Enzim kofaktör olarak demir veya mangan kullanır ve H_2O_2 'in indirgenmesini katalizler.

H_2O_2 , H_2O ve moleküler oksijene dönüşür. [60]



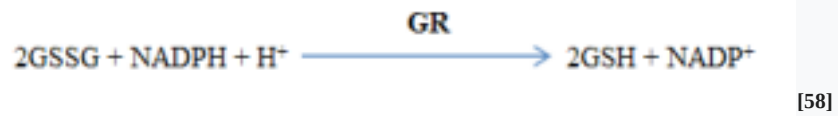
2.10.1.3. GLUTATYON PEROKSİDAZ (GPX)

Glutatyon Peroksidaz (GPx), hücre içi önemli bir enzimdir. Aktivitesi selenyum kofaktörüne bağlıdır. Hidrojen peroksitleri (H_2O_2) suya parçalar. Enzim, lipid peroksidasyon sürecini inhibe ederek hücreleri oksidatif strese karşı korur. [60]



2.10.1.4. GLUTATYON REDÜKTAZ

Glutatyon redüktaz (GR), oksidoredüktaz aileden NADP'ye bağımlı bir enzimdir. Glutatyon disülfidin (GSSG), sülfidril form glutatyona (GSH) indirgenmesini katalize eder. GR, protein ve DNA biyosentezi, ROS'ların ve serbest radikallerin detoksifikasyonu gibi hücrenin çeşitli önemli işlerini yerine getirir. [61]



Tablo 4. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Kataliz Ettiği Tepkimeler[62]

Antioksidan Savunma Sistemi Tepkimeleri	Antioksidan Sistemi Kapasitesi Aşılması Durumunda Tepkimeler
Süperoksit anion oluşumu $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$ Solunum zinciri $O_2^{\cdot-}$ <u>ROTların enzimatik metabolizmaları</u> <u>Süperoksit dismutaz</u> $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ (mitokondri, sitozol) <u>Katalaz</u> $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ (peroksizom) <u>Glutasyon peroksidaz</u> $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$ (mitokondri, sitozol) <u>Glutasyon redüktaz</u> $GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$ <u>Glukoz6P dehidrojenaz</u> $NADP^+ + G6-P \rightarrow 6-P\text{-glukonolakton} + NADPH + H^+$ (sitozol) <u>Transhidrojenaz</u> $NADH + NADP^+ \rightarrow NAD^+ + NADPH$ (mitokondri)	$O_2^{\cdot-} + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot}$ $O_2^{\cdot-} + HO_2^{\cdot} + H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ $O_2^{\cdot-} + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + HO^{\cdot} + HO^{\cdot}$ $H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \rightarrow O_2 + HO^{\cdot} + HO^{\cdot}$

2.10.2. NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR

Enzimsel olmayan antioksidanlar arasında glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin mevcuttur.

2.10.2.1. GLUTATYON

Glutasyonun indirgenmiş formu GSH'dir. Glutasyon disülfürün (GSSG) oksitlenmiş formudur. GSH (γ -l-glutamil-l-sisteinilglisin), sistein, glisin ve glutamik asitten oluşan bir tripeptittir. GSSG, iki GSH molekülünün sistein kalıntıları arasındaki tiyol grupları arasındaki disülfid köprüsü tarafından oluşturulur. [63]

İndirgenmiş glutasyon (GSH), tüm memeli hücrelerinde milimolar konsantrasyonlarda (1-10 mM) bulunan, enzimatik olmayan önemli bir

antioksidandır. Antioksidan savunma, çeşitli enzimler için kofaktör olarak, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, protein tiyollerinin oksidasyon ve çapraz bağlanmadan korunması, protein katlanması, proteinlerin disülfid bağları ile parçalanması, hücre döngüsü düzenlenmesi, proliferasyonu gibi birçok temel hücresel süreçte rol oynar. [63]

2.10.2.2. MELATONİN

Melatonin, (N-asetil-5-metoksitriptamin)'in epifiz bezinin salgılanır. Epifiz bezinde sirkadiyen ritimde sentezlenip geceleri en yüksek değerdedir. Melatoninin serbest radikal temizleyicisidir. Hidroksil radikalini ($\cdot\text{OH}$), hidrojen peroksiti (H_2O_2), peroksinitrit anyonunu (ONOO^-), nitrik oksidi ($\cdot\text{ON}$) ve hipokloröz asidi (HOCl) detoksifiye eder. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimlerinin aktivitesini artırır. Prooksidatif enzim olan nitrik oksit sentazı da inhibe eder. [64]

Tablo 5. Melatonin Tarafından Temizlenen Serbest Radikaller ve Oluşan Metabolitler [64]

Reactant scavenged	Product identified
$^1\text{O}_2$	<i>N</i> ¹ -Acetyl- <i>N</i> ² -formyl-5-methoxytryptamine
H_2O_2	<i>N</i> ¹ -Acetyl- <i>N</i> ² -formyl-5-methoxytryptamine
$\cdot\text{OH}$	Cyclic 3-hydroxymelatonin
HOCl	2-Hydroxymelatonin
$\cdot\text{NO}$	<i>N</i> -Nitrosomelatonin
$\text{ONOO}^-/\text{ONOOH}$	6-Hydroxymelatonin; cyclic 2-hydroxymelatonin; cyclic 3-hydroxymelatonin; 1-nitromelatonin; 1-hydroxymelatonin

NOTES: $^1\text{O}_2$, singlet oxygen; H_2O_2 , hydrogen peroxide; $\cdot\text{OH}$, hydroxyl radical; HOCl , hypochlorous acid; $\cdot\text{NO}$, nitric oxide; ONOO^- , peroxyxynitrite anion; ONOOH , peroxyxynitrous acid.

2.10.2.3. ÜRİK ASİT

Ürik asit yüksek konsantrasyonda kristalleşen, böbrek taşı ve gut artitini tetikleyen bir atık ürünüdür. Ürik asit insan plazmasının antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısını oluşturur. Ürat (ürük asidin kandaki çözünür formu) süperoksit, hidroksil radikali, singlet oksijeni temizler ve geçiş metalini şelatlar. Peroksinitrit oluşumunu engeller. [65]

İnsanda pürin katabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Hipoksantin ürik asite dönüştüğü son metabolik adım, ksantin oksidoredüktaz enzimi tarafından düzenlenir. Bu işlemin bir parçası olarak ROS üretilmektedir. [58]

2.10.2.4. KOENZİM Q10

CoQ10 lipit peroksidasyonu inhibe eder. İndirgenmiş formu ubikinol (CoQ10H₂) fenolik bir antioksidan gibi davranır. Koenzim Q, endojen olarak sentezlenen, yağda çözünebilen tek antioksidandır. Ubiquinol, hücre zarı lipitlerinin ve dolaşımda bulunan lipoprotein lipitlerinin peroksidasyonunu engeller. [66]

2.10.2.5. SERUPLAZMİN

Bakır oksidaz olarak da bilinen seruloplazmin (CP), İnsan serumu a₂-globülinden saflaştırılan mavi görünümlü bir bakır (Cu) glikoproteindir. Seruplazmin salgılanan CP (sCP) ve seruplazminin membran glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı formu (GPI-CP) olmak üzere iki formu vardır. sCP esas olarak karaciğer tarafından üretilir. GPI-CP ise glial ve

sustentaküler hücrelerde bulunur. Plazmada bakırın %40-70'ini taşır. Bakır taşınması, demir (Fe) regülasyonunda, serbest radikal temizlemede ve antioksidan işlemlerde önemli rol oynar. Cu, Fe gibi çeşitli substratların oksidasyonunu da katalize eder. [67]

2.10.2.6. TRANSFERRİN

Transferin, esas olarak serumda bulunur. Transferinin temel fonksiyonu hücrelere Fe^{+3} taşır ve aynı zamanda önemli bir büyüme faktörüdür. Ferröz iyon (Fe^{+2}), fenton reaksiyonu tarafından H_2O_2 'nin çok fazla derecede toksik olan OH $\cdot$ 'ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese neden olur. Transferrin, serbest ferröz iyon konsantrasyonu azaltarak bir antioksidan olarak işlev görür. [58]

2.10.2.7. SELENYUM

Selenyum, kükürt analogu esansiyel bir elementtir. Amino asit sisteinin S-to-Se varyantı olan selenosistein, selenoproteinlerin önemli bir bileşenidir. Selenyum içeren glutatyon peroksidaz, H_2O_2 'yi H_2O 'ya ve organik hidroperoksitleri alkole indirgeyerek serbest reaktif oksijen metabolitlerinin üretilmesini azaltır. [68]

2.10.2.8. ALBUMİN

Albumin 585 amino asit içerir. Metalleri, yağ asitlerini, kolesterolü, safra pigmentlerini ve ilaçları taşır. Ozmotik basıncın düzenlenmesinde ve sıvının farklı

kompartmanlar arasında dağılımında önemli görev yapar. Albümin plazmadaki en önemli ve baskın antioksidandır. Albüminin antioksidan aktivitesi ligand bağlama kapasitesinden kaynaklanmaktadır. Albümin, metal iyonları, yağ asitleri, ilaçlar ve ayrıca hormonlar gibi birçok moleküle bağlanır. Bakır ve demirin proteinlere bağlanmasıyla Fenton reaksiyonu oluşumu azalır. Sağlıklı yetişkinlerde albümindeki Cys34'ün yaklaşık %70-80'i serbest bir sülfidril grubu içerir. İndirgenmiş Cys34 sayesinde albümin, hidroksil radikallerini temizleyebilir. [69]

2.10.2.9. a-LİPOİK ASİT

Asit (LA), diğer bir adıyla thioctic asit 1980'lerin sonlarında keşfedilen güçlü bir antioksidandır. Lipoik asit insanlarda yeniden (de novo) üretilir.. Normal diyetle yeterli miktarda alınabilmektedir. Alınan lipoik asit başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokuların hücrelerinde NADH veya NADPH yanı sıra dihidrolipoil dehidrogenaz ve GSH-redüktaz aktivitesi ile dihidrolipoik asite (DHLA) indirgenir. Lipoik asitin hem indirgenmiş formu hem de okside formu antioksidan etki göstermektedir. Ancak indirgenmiş form (DHLA) en iyi antioksidan olarak kabul edilirken, okside formu (LA) orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. LA, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi temizlerken süperoksit ve peroksil radikale etkisi fazla değildir. DHLA ise GSH'dan daha güçlü bir redüktandır, hipokloröz asit, peroksil ve hidroksil radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu önleyebilmektedir. Hem LA, hem de DHLA mangan, bakır, çinko, kurşun gibi geçişli metallerle stabil

kompleksler yaparak biyolojik sistemlerdeki ağır metalleri ortadan kaldırmaktadır.
[70]

DHLA diğer bazı antioksidanların rejenerasyonunda, detoksifikasyonda rol oynayan ve önemli bir antioksidan olan glutatyon sentezinin artırılmasında, insülin sinyallerinin artırılmasında, diğer hücrel sinyal moleküllerinin ve transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.
[70]

2.10.2.10. BİLİRUBİN

Bilirubin, hem katabolizmasının bir son ürünü olarak üretilir ve metabolik öncüsü biliverdinden, biliverdin redüktaz enziminin etkisiyle türetilir. Esas olarak süperoksit anyonu ve peroksit radikalleri gibi serbest radikal türlerini temizleyerek antioksidan etkilerini gösterirler. Çok daha düşük konsantrasyonlarda serbest radikal aracılı hücre lizisini engelledikleri gösterilmiştir.[71]

2.10.3. EKZOJEN ANTİOKSİDANLAR

Eksojen antioksidanlar; vitaminler ve ilaç antioksidanları olarak sınıflandırılır α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) dışarıdan alınan vitamin kaynaklı antioksidanlardır.

Tablo 6. Vitamin antioksidanlar [72]

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (α-tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
B-karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (askorbik asit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolü indirger. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
Koenzim Q (ubinkinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. B3 vitamini ile DNA onanımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan da alınabilir.

Tablo 7. İlaç antioksidanlar [72]

Antioksidan	Reaksiyonu
Allopurinol, oksipurinol, pterin aldehyt, tungsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuarlar	NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	Vitamin E analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) artırır.
Mannitol	Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin	Serbest ferri demiri (Fe ³⁺) bağlar.
Demir şelatörleri	Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

2.11. UZAK ORGAN HASARI

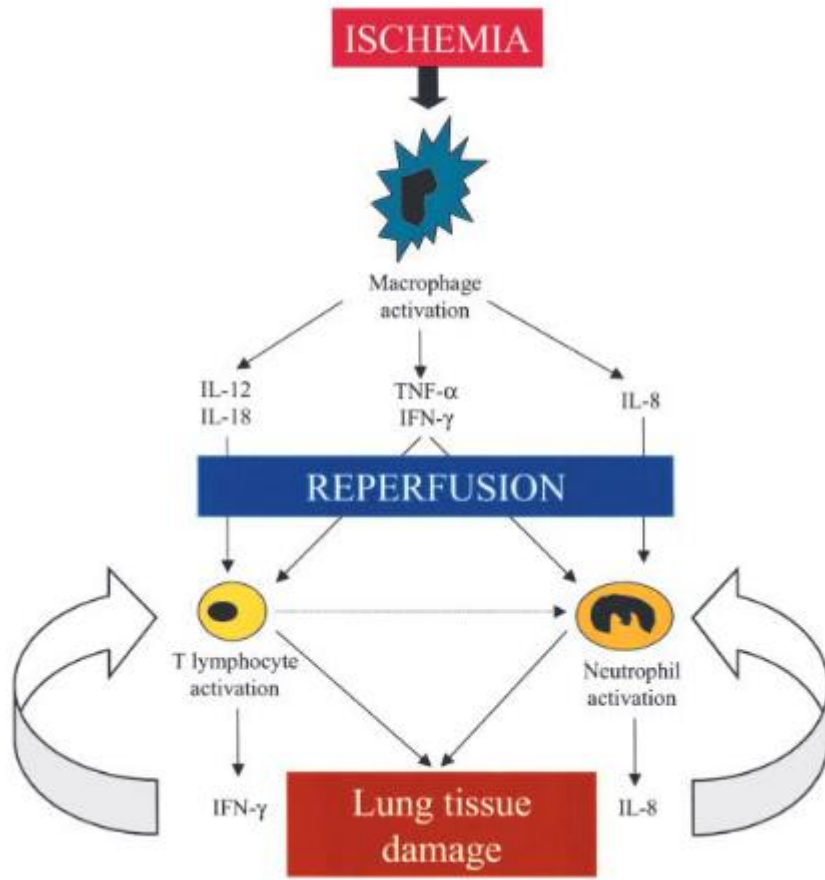
Doku reperfüzyonunu sonucunda, iskemi meydana gelen doku dışındaki organlarda meydana gelen hasara uzak organ hasarı denir. İR hasarının bu uzak etkileri en sık akciğer ve kardiyovasküler sistemde gözlenir. Etkilenen doku

hacmi çok genişse SIRS ve çoklu organ disfonksiyon sendromunun (MODS) gelişmesine yol açar. İskemik olayın başlamasından sonraki 24 ± 72 saat içinde solunum yetmezliğinin gelişmesiyle MODS oluşumu başlar. MODS ile ilişkili akciğer hasarı, ALI olarak adlandırılan hafif işlev bozukluğuna sebep olabileceği gibi ciddi solunum yetmezliği ve ya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) oluşturabilecek düzeyde hasara yol açabilir. Solunum yetmezliğinin ardından hepatik, renal ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğunun yanı sıra merkezi sinir sistemi tutulumu ve miyokard yetmezliği gelişir. MODS gelişmesi ile tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma ve immün yetmezlik meydana gelir. [6]

Plazma ksantin oksidaz aktivitesi, aortik, hepatik veya intestinal İR hasarının ardından ciddi biçimde artar. Bu artış pulmoner, hepatik ve miyokardiyal uzak organ hasarıyla ilişkilidir. Dolaşımdaki ksantin oksidaz damar endotel hücrelerindeki glikozaminoglikanlara bağlanarak oksidan üreten enzimini endotelial hücre yüzeylerinde yoğunlaştırır. Enzimin plazma yarı ömrünü artırır ve vasküler sistemde sitotoksikliğini sürdürür. Ksantin oksidazdan türetilen oksidanlar uzak organlarda lökositlerin sekestrasyonuna neden olan kemotaktik faktörler oluştururlar. [6]

Bir organın İR sonrası, inflamatuvar mediatörler sistemik dolaşıma katılır. TNF α gibi medyatörler lökosit aktivasyonuna neden olur. Adezyon molekül ekspresyonunu artırarak uzak organ hasarına neden olurlar. Uzak dokularda endotel hücreleri aktive olur ve vasküler disfonksiyona yol açar. (75) Nötrofiller süperoksit ve H₂O₂ üretir. H₂O₂ ve klorür iyonlarından hipokloröz asit oluşumunu

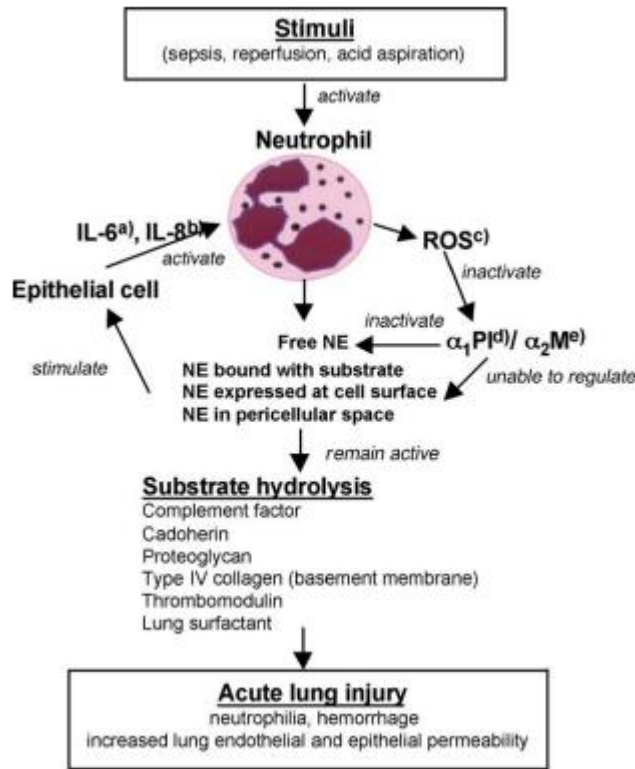
katalize eden miyeloperoksidaz enzimini salgırlar. Nötrofil aktivasyonu ve adezyonu MODS oluşumunda önemli role sahiptir. [6]



Şekil 11. Makrofaj aktivasyonu, sitokin salınımı ve akciğer hasar oluşumu [73]

Reperfüzyon, kompleman kaskadını aktive eder ve kompleman fragmanlarının damar sistemi üzerinde yaygın şekilde birikmesine yol açar. Kompleman aktivasyon ürünleri nötrofil aktivasyonu, oksidan oluşumu ve molekül ekspresyona neden olarak uzak organ hasarına eşlik eder. [6]

NO'nun azalması ve inaktivasyonu İR kaynaklı uzak organ hasarının patogeneze katkıda bulunan diğer bir faktördür. NO'nun azalması, nötrofil- endotelial hücre etkileşimlerini kolaylaştırır ve uzak organlarda oksidatif stresi indükleyerek MODS oluşumuna neden olur. PAF İR sonrasında plazmada artar. PAF nötrofil aktivasyonunu, adezyonu ve lökosit aracılı hasarı artırır. Çalışmalar PAF'ın reperfüzyon ve dolaşım kollapsı ile başlatılan sistemik inflamatuvar kaskadda proksimal bir rol oynadığını ortaya koymuştur. [6]



Şekil 12. Akut Akciğer Hasarında Nötrofil Elastaz Rolü [74]

Şiddetli splanknik vazokonstriksiyon ve şok nedeniyle yeterli perfüzyonun sağlanamaması sonucunda intestinal mukoza bariyer bütünlüğü

bozulur ve enterik flora ve lipopolisakkaritler intestinal lümeninden mezenterik lenf düğümlerine transloke olurlar. Bakteriyel ürünler endotoksinler, sitokinler, platelet-aktive edici faktör, araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına sebep olurlar. Reperfüzyonun bir sonucu olarak salınan inflamatuvar medyatörler dolaşımdaki lökositleri aktive eder. TNF- α akciğerde nötrofil sekestrasyonu oluşturur ve pulmoner hasara yol açar. [75]

Nöropeptitler, özellikle de P maddesi inflamatuvar yanıt oluşturarak uzak organ hasarına neden olur. [76] Nekrotizan akut pankreatitli hastalarda yapılan çalışmalarda pulmoner yetmezlik ve böbrek yetmezliği olmak üzere uzak organ yetmezliğinin patogenezinin, hafif ödematöz pankreatite göre daha yüksek olan serum katalitik fosfolipaz A2 (PLA2) aktivitesinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fosfolipaz A2; Prostaglandinler, prostasiklin, tromboksan A2, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör gibi proinflamatuvar medyatörlerin oluşumuna yol açan membran fosfolipitlerinin hidrolizini katalize eder. [77]

2.12. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin α_2 adrenareseptör agonistidir. Klonidine benzer şekilde anksiyoliz, sedasyon ve analjezi yapmak amaçlı kullanılır. Deksmedetomidin insanlarda anestezi oluşturmaz diğer ajanlarla kombine edilerek kullanılır. Deksmedetomidin lokal anesteziklerle birlikte uygulandığında rejyonel blokların sürelerini uzatmak amaçlı kullanılır. Deksmedetomidin sedasyon gerektiren işlemlerde, yoğun bakımda sedasyon amaçlı intraoperatif opioid ihtiyacını azaltmak için genel anestezide adjuvant ajan olarak ya da inhalasyon anestezisi

sonrası derlenme deliryumunu azaltmak için amacıyla kullanılır. Alkol çekilmesi semptomlarını ve kokain intoksikasyonunun yan etkilerini azaltmak için kullanılır. Uyanık erişkinler için deksmedetomidin ile sedasyon, 5-10 dk 1 µg/kg bolus verilmesini takiben idame için 0,2-1,4 µg/kg/sa dozunda uygulanır. Oldukça hızlı bir yeniden dağılıma ve görece kısa (<3 sa) bir eliminasyon ömrüne sahiptir. Karaciğerde CYP450 sistemi ve glukuronidasyon ile metabolize edilir. Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda iyi kullanılmalıdır. Metabolitleri idrarla atılır. [21]

Deksmedetomidinin yükleme dozu kısa süreli ve hafif bir kan basıncı yükselmesi ve refleks bradikardiye sebep olmuştur. Deksmedetomidinin intraoperatif infüsyonu doz bağımlı sempatoлизis yaparak ortalama arter basıncı ve kalp hızını düşürür. Yan etkileri hızlı bolus uygulamalardan kaçınılarak azaltılabilir. Solunum depresyonu yapmaz ve bu sebeple mekanik ventilasyondan ayrılacak hastaları sedatize etmek için ideal bir ajandır. Uyanık trakeal entübasyon planlanan durumlarda sedatif olarak kullanılmaktadır. Opioidlerin kullanımını düşürerek genel anestezi ihtiyacını azaltır. Beta blokör kullanan hastalarda bradikardiyi artırabilir. Sedatif hipnotik ajanların etkilerini artırır. [21]

2.13. HAYVAN DENEYLERİNDE RATLARIN KULLANIMI

Araştırmalarda kullanılan ratlar, kahverengi sıçandan (*Rattus norvegicus*) köken almıştır. Deneysel amaçlı ilk rat soyu Philedelphia'da Wistar Enstitüsünde geliştirilmiştir. Şu an araştırmalarda kullanılan inbreed soyların pek çoğu da bu Wistar albino soyundan köken almıştır. Rat, farelerden sonra araştırmalarda en çok kullanılan omurgalı hayvandır. En yaygın kullanılan rat soyları Wistar, Long-

Ewans ve Sprague-Dawley soylarıdır. Ratlar sosyal hayvanlardır. Bu nedenle kafeslerde gruplar halinde bulundurulmaları daha uygundur. Genel olarak zeki ve meraklı bir mizaca sahiptirler. Ratlar nokturnal hayvanlardır, gece daha aktiftirler. İdrar, dışkı ve yağ bezlerinin salgılarıyla etrafa yayılan feromonlar sayesinde ratlar akrabalık, sosyal durum ve seksüel durumlarıyla ilgili bilgileri edinirler. Işık fizyolojik etkinliklerin düzenlenmesinde önemli bir etkidir. Ratlar yükselen vücut ısılarını düşürmek için terleme veya sıcaklık polipnesi mekanizmalarını kullanamazlar. Vücut ısılarını kuyruk venalarını genişleterek ve tükürük salgılarını artırıp bu tükürüğü kafalarına ve vücutlarına yayarak düşürmeye çalışırlar. [78]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 29.05.2024 tarihli ve G.Ü.ET-24.051 kod numaralı etik kurul izni alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)“inde gerçekleştirildi.

3.1. DENEKLER ve ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmada 4 aylık ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 24 adet erişkin erkek Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar için 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlandı. Beslenme ve su ihtiyaçları çalışma başlangıcına kadar serbest beslenme ile sağlandı. Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

3.2. CERRAHİ YÖNTEM

Tüm cerrahi işlemler ketamin ve ksilazin anestezisi altında steril koşullarda gerçekleştirildi. Deney başlangıcında; intramusküler enjeksiyonla, 50 mg/kg dozda ketamin hidroklorid (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 5 mg/kg'dan ksilazin hidroklorid (Alfazyne, %2, Ege Vet) verilerek anestezi sağlandı. İşlem, bir ısıtma lambası altında, ratlar supin pozisyonda iken gerçekleştirildi. Orta hat laparotomi sonrası pankreas ve dalağa midenin inferiorunda ulaşıldı (Resim 1). İR modelinde in-vivo floresan mikroskobu ile gastrika brevesler diseke edilip bağlandıktan sonra omentum majus midenin

büyük kurvaturundan ayrıldı İ inferior splenik arterin ve gastroduodenal arterin klemplenmesi ile iskemi oluşturuldu. İskemi süresi sonunda vasküler klemp açıldı. Tüm ratlarda reperfüzyon periyodunun sonunda orta hat laparotomi yapıldı. Tüm akciğer dokusu hızla eksize edildi, histolojik ve biyokimyasal analizler için doku ve kan numuneleri alındı.

Tablo 8. Grupların Dağılımı

GRUPLAR	SAYI
Sham Grubu	6
Sham -Deksmedetomidin Grubu	6
İskemi-Reperfüzyon Grubu	6
İskemi-Reperfüzyon-Deksmedetomidin Grubu	6

DEKSMEDETOMİDİN UYGULAMA: Deksmedetomidin; Sham - deksmedetomidin ve iskemi- reperfüzyon- deksmedetomidin gruplarında laparotomi uygulamasından 30 dk önce 100 µg/kg intraperitoneal (İP) yolla uygulandı.

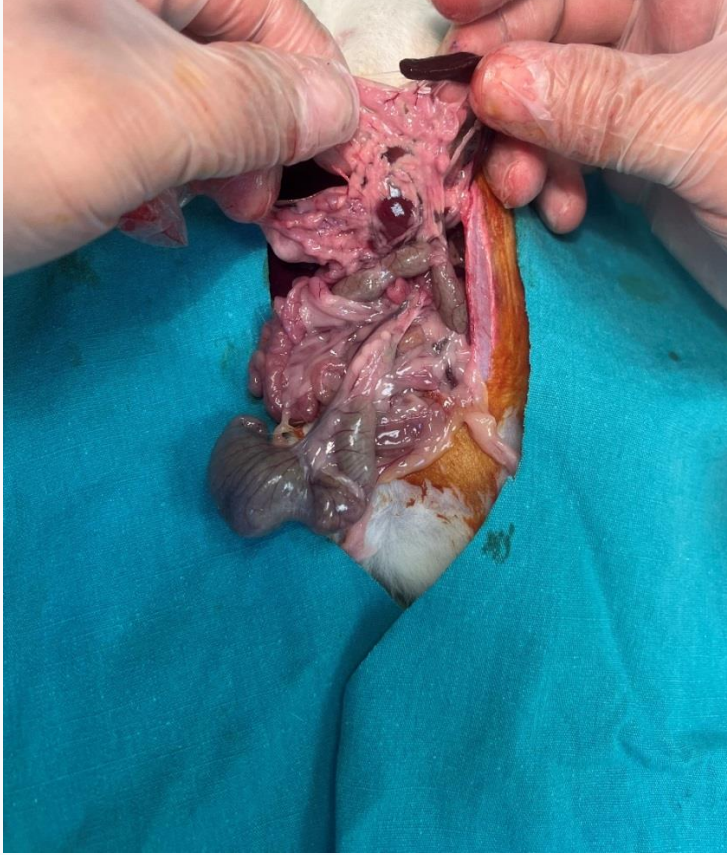
Sham Grubu (Gr K, n=6): Bu gruptaki ratlarda abdominal aorta iskemisi yapılmaksızın anestezi altında sadece orta hat abdominal laparotomi ile inferior splenik arter diseksiyonu yapılarak kapatıldı. İşlemden 180 dakika sonra anestezi altında abdominal kan alma yöntemi ile sakrifikasyon sonrasında ratların akciğer dokuları çıkartıldı. Bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

Sham -Deksmedetomidin Grubu (Gr D, n=6): Bu gruptaki ratlarda abdominal aorta iskemisi yapılmaksızın deksmedetomidin 100 µg/kg İP yolla uygulandı. 30 dk sonra anestezi altında sadece orta hat abdominal laparotomi ile inferior splenik arter diseksiyonu yapıldıktan sonra kapatıldı. İşlemden 180 dakika sonra ketamin anestezisi altında abdominal kan alma yöntemi ile sakrifikasyon sonrasında ratların akciğer dokuları çıkartıldı. Bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

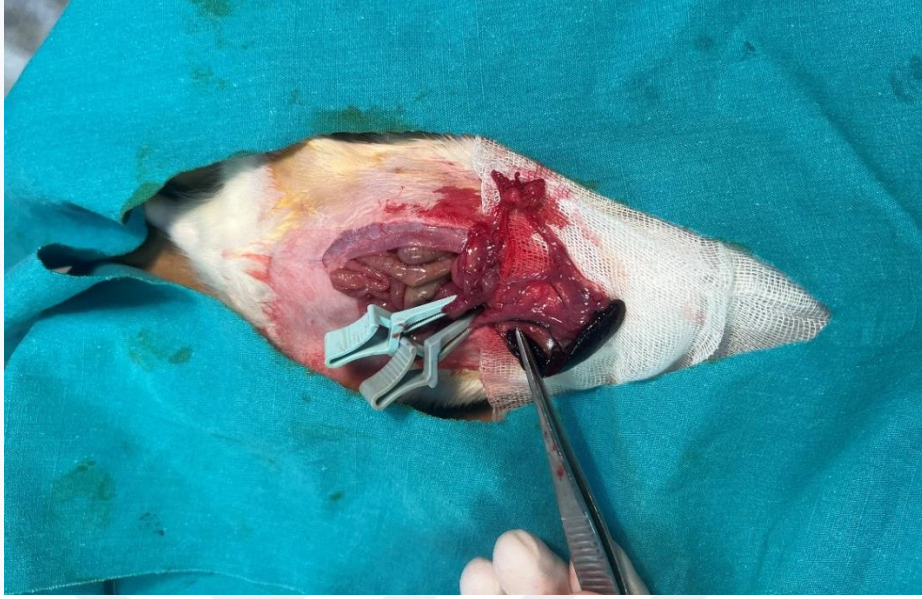
İskemi-Reperfüzyon Grubu (Gr İR, n=6): Bu gruptaki ratlara ketamin ve ksilazin anestezisi altında orta hat abdominal laparotomi yapıp gastrika brevesler diseke edilip bağlandıktan sonra omentum majus midenin büyük kurvaturundan ayrıldı. Pankreasın tam iskemisi için inferior splenik arter ve gastroduodenal arter klemplendi. 60 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon sonrası anestezi altında abdominal kan alma yöntemi ile sakrifikasyon sonrasında ratların akciğer dokuları çıkartıldı. Bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

İskemi-Reperfüzyon-Deksmedetomidin Grubu (Gr İR-D, n=6): Bu gruptaki ratlara iskemiden 30 dakika önce deksmedetomidin 100 µg/kg İP yolla uygulandı. Ketamin ve ksilazin anestezisi sonrasında orta hat abdominal laparotomi yapıp gastrika brevesler diseke edilip bağlandıktan sonra omentum majus midenin büyük kurvaturundan ayrıldı. Pankreasın tam iskemisi için inferior splenik arter ve gastroduodenal arter klemplendi. 60 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon sonrası anestezi altında abdominal kan alma yöntemi ile

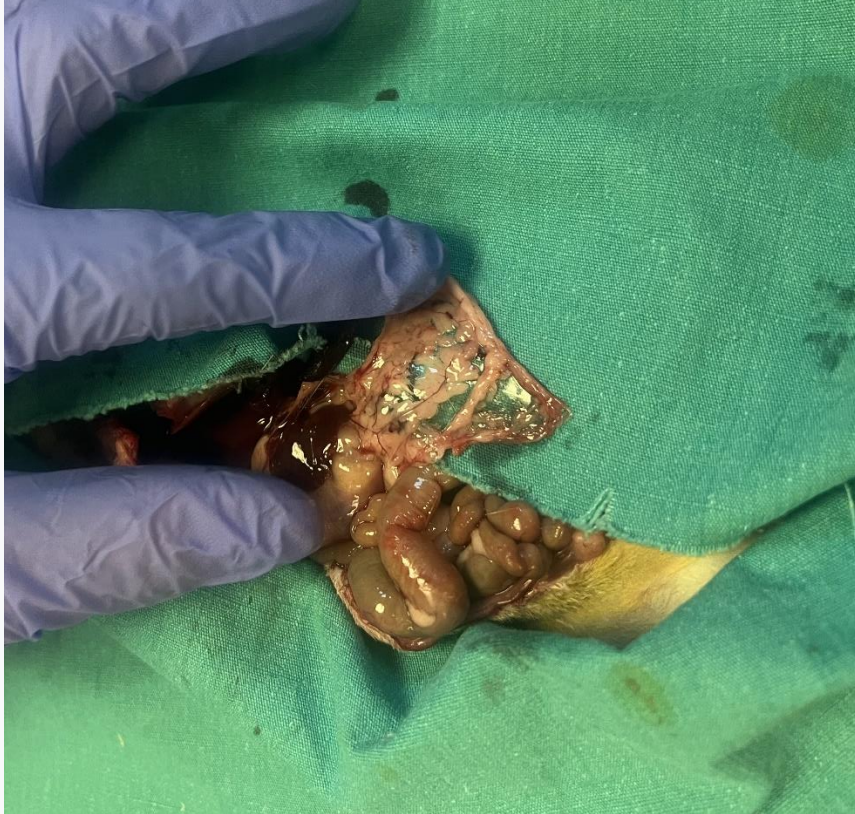
sakrifikasyon sonrasında ratların ratların akciğer dokuları çıkartıldı. Bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.



Resim 1. Orta Hat Abdominal Laparotomi



Resim 2. İnförior splenik arter ve gastroduedonal arterin klemplenmesi



Resim 3. Reperfüzyon Aşaması

3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Akciğer dokularına; gruplar arasındaki histolojik farklılıkları ortaya çıkarmak ve “Dejenerasyon Kriterleri” oluşturabilmek için Hematoksilen-Eozin histokimyasal boyası uygulandı.

Deney bitiminde alınan akciğer dokusuna ait örnekler %10 nötral formaldehit solüsyonunda 72 saat tespit edilerek rutin takip işlemlerinin ardından parafin bloklar elde edilerek ve hazırlanan parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere histokimyasal boyama olarak Hematoksilen-Eozin uygulandı.

3.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Biyokimyasal inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD’nda yapıldı. Akciğer dokusunda oksidatif stres etkinliğini ölçmek için GST, TBARS, CAT, ARE enzim parametrelerine bakıldı.

3.5. İSTATİKTİKSEL ANALİZ

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

Nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.008$). İR grubunda K ve D gruplarına göre nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu daha fazla görüldü ($p=0.002$, $p=0.05$, sırasıyla), (Tablo-9, Resim 4-11).

Alveol duvar kalınlığı gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.001$). İR grubunda K ve D gruplarına göre alveol duvar kalınlığı daha fazla görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Alveol duvar kalınlığı İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.032$), (Tablo-9, Resim 4-11).

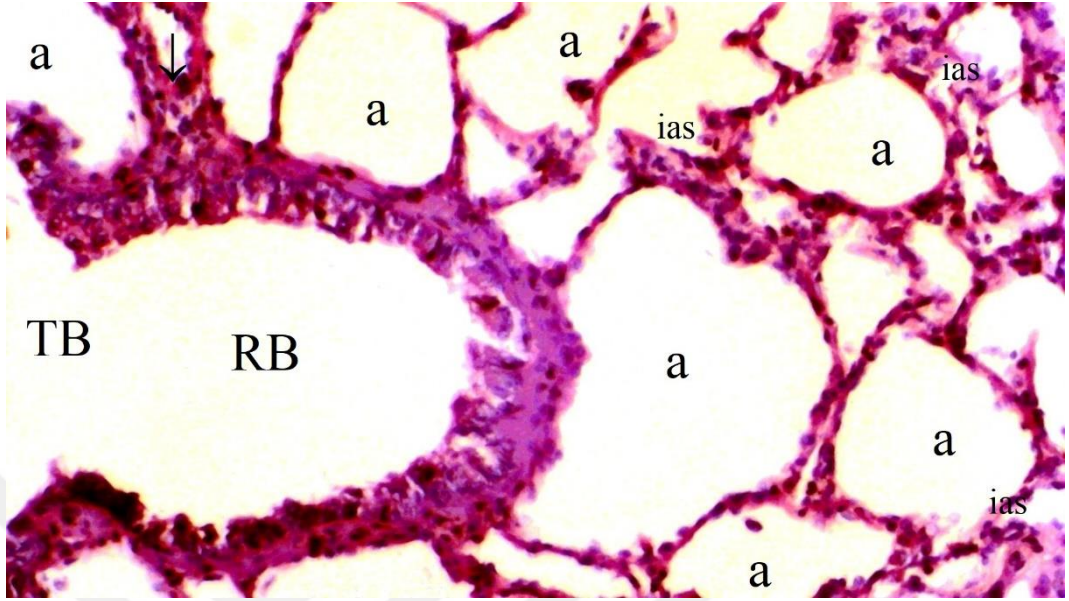
Toplam hasar skoru gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.001$). İR grubunda K ve D gruplarına göre toplam hasar skoru daha fazla görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Toplam hasar skoru İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.037$), (Tablo-9, Resim 4-11).

Tablo 9. Akciğer dokusu histopatolojik bulguları [Ort $\pm$ SH]

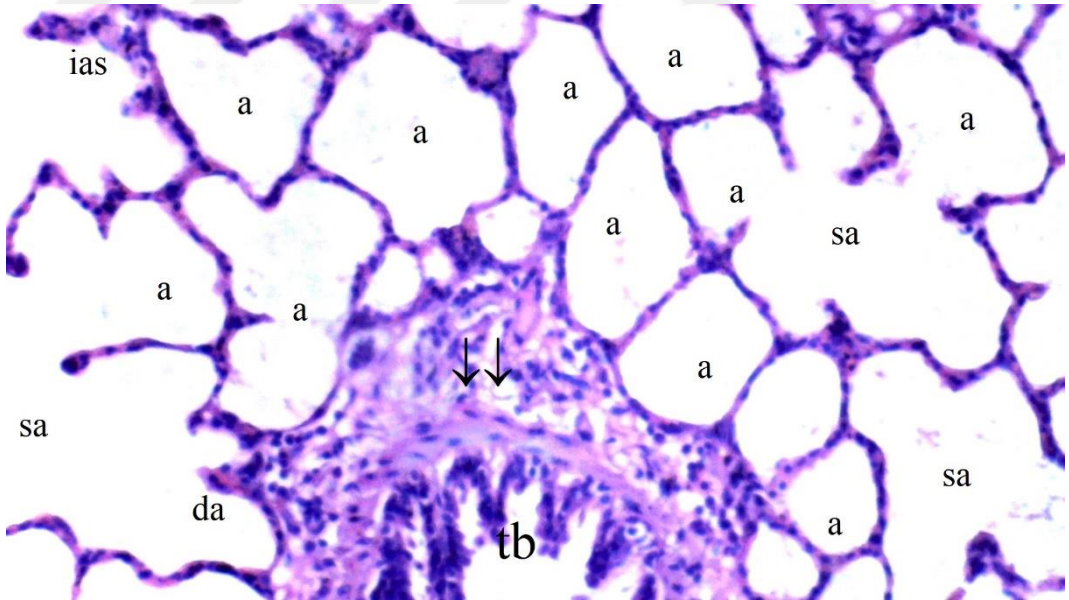
	Grup K (n=6)	Grup D (n=6)	Grup İR (n=6)	Grup İR-D (n=6)	P**
Nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu	0.33 $\pm$ 0.21	0.50 $\pm$ 0.22	1.67 $\pm$ 0.33*,&	1.00 $\pm$ 0.26	0.008
Alveol duvar kalınlığı	0.50 $\pm$ 0.22	0.50 $\pm$ 0.22	2.00 $\pm$ 0.37*,&	1.17 $\pm$ 0.17+	0.001
Toplam hasar skoru	0.83 $\pm$ 0.40	1.00 $\pm$ 0.44	3.67 $\pm$ 0.61*,&	2.17 $\pm$ 0.40+	0.001

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

* $p<0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p<0.05$: Grup D ile karşılaştırıldığında; + $p<0.05$: Grup İR ile karşılaştırıldığında



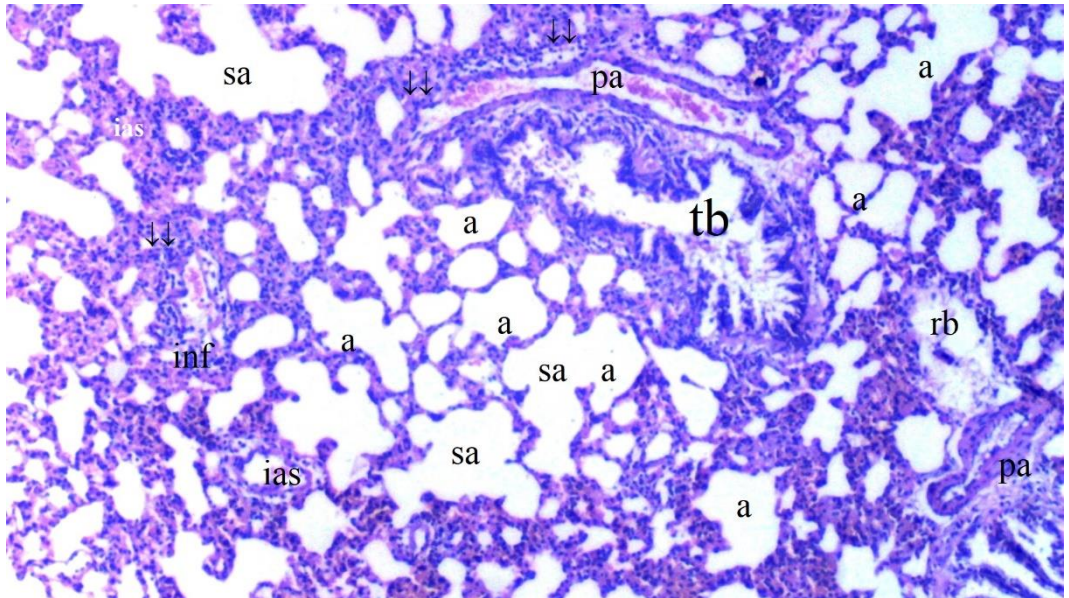
Resim 4. Grup K; a: alveoller, RB: respiratuvar bronşiol, TB: terminal bronşiol, ias:inter alveolar septum (X100)



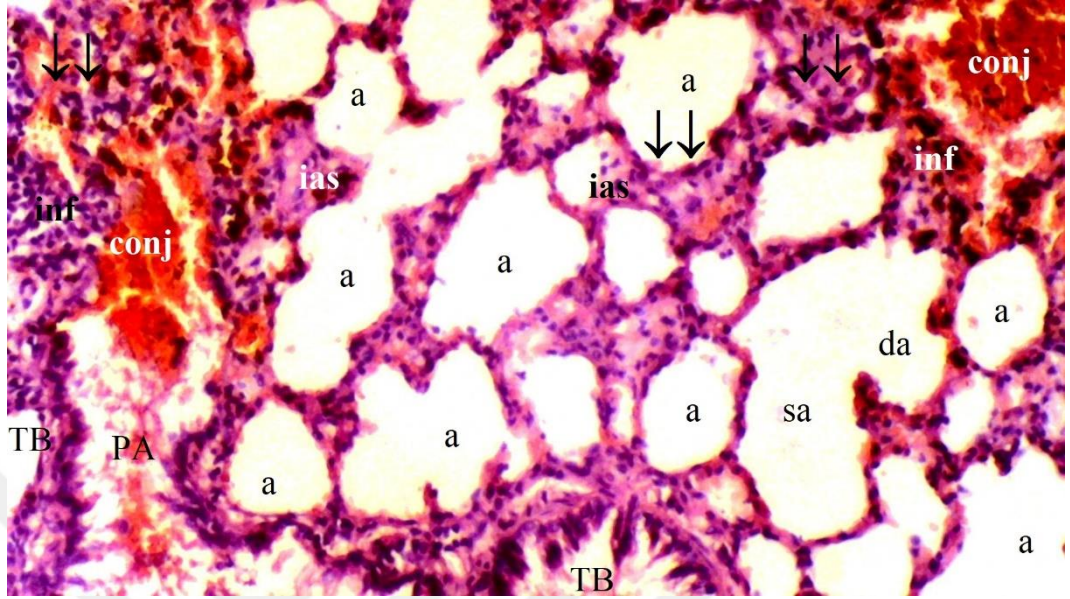
Resim 5. Grup K; a: alveoller, tb: terminal bronşiol, da: duktus alveolaris, sa: sakkus alveolaris, ias:inter alveolar septum, ↓↓: kalınlaşma (X40)



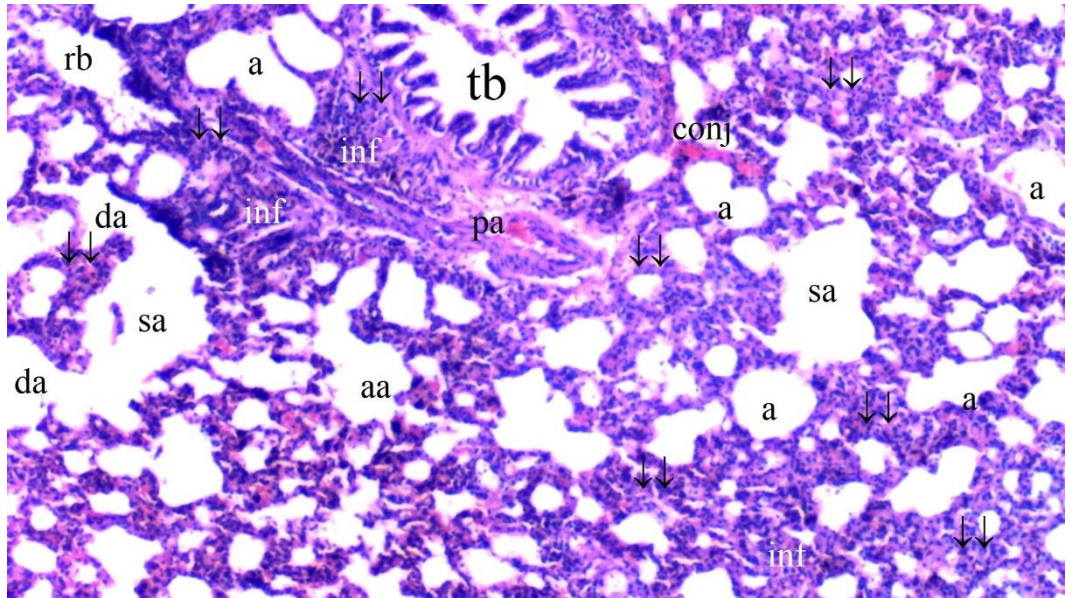
Resim 6. Grup D; a: alveoller, TB: terminal bronşiol, pa: pulmoner arter dalları, da: duktus alveolaris, sa: sakkus alveolaris, ↓↓: kalınlaşma, inf: inflamasyon (X100)



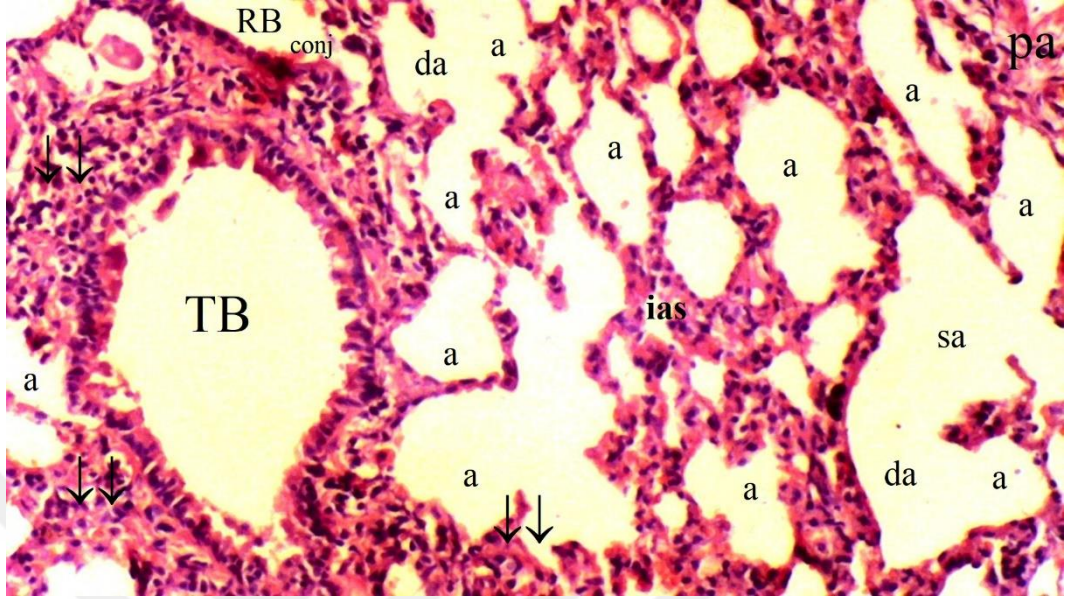
Resim 7. Grup D; a: alveoller, rb: respiratuvar bronşiol, tb: terminal bronşiol, pa: pulmoner arter dalları, sa: sakkus alveolaris, ias:inter alveolar septum, ↓↓: kalınlaşma, inf: inflamasyon (X40)



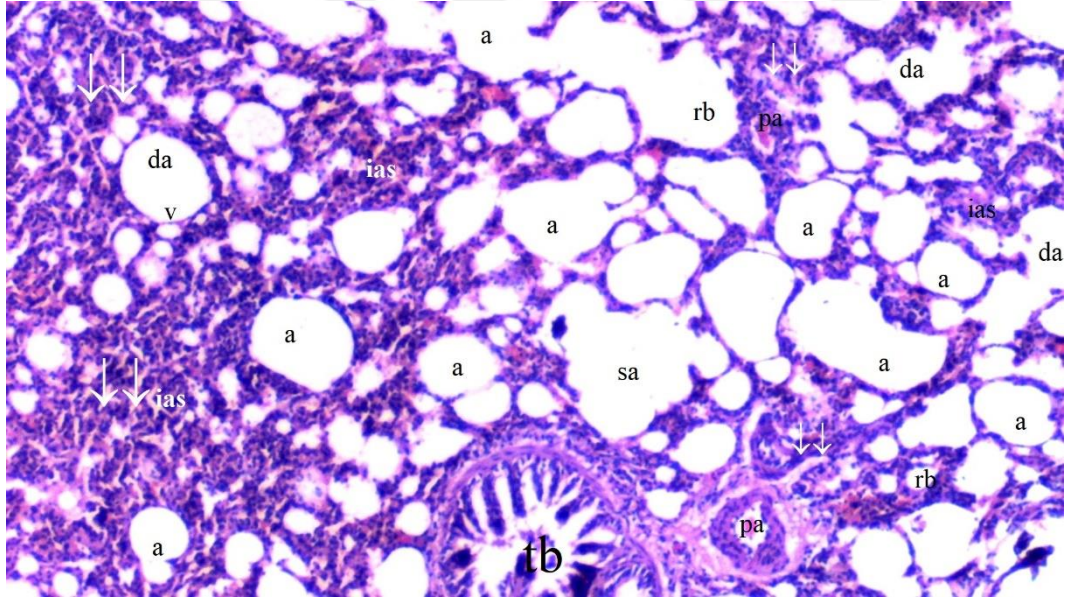
Resim 8. Grup İR; a: alveoller, TB: terminal bronşiol, PA: pulmoner arter dalları, da: duktus alveolaris, sa: sakkus alveolaris, ias:inter alvelar septum, ↓↓: kalınlaşma, inf: inflamasyon, conj: konjesyon (X100)



Resim 9. Grup İR; a: alveoller, rb: respiratuvar bronşiol, tb: terminal bronşiol, pa: pulmoner arter dalları, da: duktus alveolaris, sa: sakkus alveolaris, ↓↓: kalınlaşma, inf: inflamasyon, conj: konjesyon (X40)



Resim 10. Grup İR-D; a: alveoller, RB: respiratuvar bronşiol, TB: terminal bronşiol, pa: pulmoner arter dalları, da: duktus alveolaris, sa: sakkus alveolaris, ias:inter alveolar septum, ↓↓: kalınlaşma, conj: konjesyon (X100)



Resim 11. Grup İR-D; a: alveoller, rb: respiratuvar bronşiol, tb: terminal bronşiol, pa: pulmoner arter dalları, da: duktus alveolaris, sa: sakkus alveolaris, ias:inter alveolar septum, ↓↓: kalınlaşma, v: amfizematöz alveolar vakuol (X40)

Gruplar TBARS düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.004$). TBARS düzeyi İR grubunda K ve D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.001$, $p=0.001$, sırasıyla). TBARS düzeyi İR-D grubunda İR grubuna anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.025$), (Tablo 10).

Gruplar CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$, tümü). CAT enzim aktivitesi İR ve İR-D gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.0001$, tümü). Benzer olarak CAT enzim aktivitesi düzeyi İR ve İR-D gruplarında D grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$, $p=0.010$, sırasıyla). CAT enzim aktivitesi İR-D grubunda İR grubuna anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.045$), (Tablo 10).

Gruplar GST enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.022$). GST enzim aktivitesi İR ve İR-D gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.003$, $p=0.025$, sırasıyla), (Tablo 10).

Gruplar ARE enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$). ARE enzim aktivitesi İR ve İR-D gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$, tümü). Ayrıca ARE enzim aktivitesi düzeyi İR ve İR-D gruplarında D grubuna göre de anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$, tümü). ARE enzim aktivitesi İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.018$), (Tablo 10).

Tablo 10. Akciğer dokusu oksidan durum parametreleri [Ort $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup D (n=6)	Grup İR (n=6)	Grup İR-D (n=6)	p**
TBARS (nmol/mg.pro)	9.34 $\pm$ 0.31	9.53 $\pm$ 0.60	16.87 $\pm$ 1.73*,&	12.05 $\pm$ 2.12+	0.004
CAT (IU/mg.pro)	75.62 $\pm$ 9.68	63.38 $\pm$ 5.30	20.73 $\pm$ 2.79*,&	38.78 $\pm$ 4.69*,&,+	<0.001
GST (IU/mg.pro)	2.34 $\pm$ 0.33	1.66 $\pm$ 0.31	1.17 $\pm$ 0.08*	1.51 $\pm$ 0.19*	0.022
ARE (IU/mg.pro)	2.72 $\pm$ 0.29	2.29 $\pm$ 0.15	0.55 $\pm$ 0.07*,&	1.22 $\pm$ 0.16*,&,+	<0.001

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

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup D ile karşılaştırıldığında; + $p < 0.05$: Grup İR ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Travma sonrası hemoraji, septik ve hipovolemik sok, kardiyak disfonksiyona bağlı gelişen hipoperfüzyon, transplantasyon cerrahisi, vasküler emboli ve tromboz,arteryel bypass ve vasküler klempleme gerektiren cerrahiler sonucunda pankreas İR hasarına maruz kalır. Pankreas, akut pankreatit oluşumuna yol açan İR hasarının neden olduğu oksidatif strese karşı oldukça hassastır. [3] Akut pankreatit (AP), diğer uzak organların tutulumuyla komplike olabilen akut inflamatuvar bir hastalıktır. [79] Şiddetli AP yüksek morbidite ve mortalite oranıyla uzak organ fonksiyon bozukluklarına yol açar. En sık ve en erken etkilenen organ akciğerlerdir. [80] ALI ve daha ciddi formu olan ARDS'a neden olur. [81] Pankreas İR hasarını oluşturan mekanizmaların bilinmesi, bu hasara karşı önlemlerin ve İR hasarını azaltıcı yöntemlerin araştırılması, uzak organ hasarlarının engellenebilmesi ve azaltılabilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu hasarı azaltmak amacıyla iskemik önkoşullandırma, birçok antioksidanlar, serbest radikal inhibitörleri, anestezi ajanları gibi farmakolojik ve fiziksel yöntemler araştırılmıştır. [45, 79, 82] Biz de çalışmamızda ratlarda gastroduodenal arter ve splenik arteri klempleyerek pankreas İR modeli oluşturduk ve deksmedetomidinin akciğer dokusu üzerindeki etkilerini araştırdık.

Akciğer hasarına sebep olan durumlar akciğerden uzak bir alanda başlar. Akciğer dış ortamla direk teması nedeniyle monosit, makrofaj ve PMNL'lerin en geniş rezervuarlarından. Reperfüzyon ve reekspansiyon sonucu lipid mediatörler, polipeptid mediatörler ve immün kompleksler ortamda artar. Artan

bu mediatörler nedeniyle endotelial hücrelerde fonksiyon bozukluğu oluşur ve alveolokapiller membrana monosit, PNL ve makrofaj girişi olur. Ortama gelen bu kan hücreleri superoksit radikalının oluşmasına neden olan bir dizi reaksiyonu başlatır. [10] Serbest oksijen radikalleri pulmoner endotel hasar ve mikrovasküler permeabilite artışına bağlı pulmoner ödeme sebep olurlar. [83]

Antioksidanlar, uzak organ travması ve sistemik inflamatuvar yanıtın neden olduğu akciğer hasarını hafifletme konusunda terapötik potansiyele sahiptir. [84] Akciğer hasarını önlemede DMSO (dimetil sülfoksit) DMTU (Dimetiltriptamin), allopurinol, indometasin SOD ve CAT gibi çeşitli maddeler tedavide kullanılmış ve etkili oldukları gösterilmiştir. Bu antioksidan maddeler pulmoner nötrofil sekestrasyonunun derecesini ve pulmoner mikrovasküler permeabilite artışını önleyerek akciğer hasarını önlemede etkili bulunmuşlardır. [85]

Oksidatif stres; süperoksit radikalleri, H_2O_2 ve hidroksil radikalleri gibi zararlı ROS miktarında artışa neden olur. ROS, hücrel yapılar da bulunan protein, DNA ve membran fosfolipitleri ile reaksiyona girerek hücrelere zarar verir.

Süperoksit dismutaz, CAT, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz, GSH gibi antioksidan enzimler ROS'u ortadan kaldırırlar. [86] CAT in vivo olarak SOD ile kombine bir şekilde etki eder. CAT, H_2O_2 yıkımını katalize eder. [87] Bu enzimin yüksek kan düzeyleri antioksidan etkinliği gösterir. Chao ve arkadaşları Trokserutinin serebral İR hasarı üzerinde antioksidan etkilerini

araştırdıkları çalışmada İR grubunda kontrol grubuna göre CAT aktivitesini düşük saptamışlardır. İR+Trokserutin uygulanan grupta ise CAT aktivitesinin İR grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. [88] Şekerci ve arkadaşlarının ellargik asitin testis İR üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada İR grubundaki CAT aktivitesini kontrol ve İR+Ellagik asit grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptamışlardır. [89]

Bir diğer çalışmada ise Sinisa ve arkadaşları karaciğer İR oluşturulmuş ratlarda meldonyumun etkilerini araştırmışlardır. İR grubu CAT aktivitesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında neredeyse aynı kaldığını saptamışlardır. Bunun nedeni olarak hepatik CAT aktivitesinin diğer dokularla oranla en yüksek düzeyde olduğunu, bu nedenle mevcut CAT aktivitesinin oluşan oksidatif stresi karşılayacak düzeyde olmasından kaynaklandığını savunmuşlardır. Çalışmalarında İR ve meldonyum uygulanan grubun ise İR grubuna kıyasla CAT aktivitesini iki katına çıkardığını göstermişlerdir. [90] Bizim çalışmamızda ise gruplar CAT enzim aktivitesi açısından kıyaslandığında anlamlı fark mevcuttu. CAT enzim aktivitesini İR ve İR-D gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük bulduk. Benzer olarak CAT enzim aktivitesi düzeyini İR ve İR-D gruplarında D grubuna göre anlamlı düşük saptadık.. CAT enzim aktivitesi İR-D grubunda İR grubuna anlamlı olarak yüksekti.

Glutasyon-S-transferaz (GST), insanlarda birçok dokuda bulunan, geniş bir aktiviteye ve spesifik substrata sahip çok fonksiyonlu bir enzimdir. GST,

elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin, sülfidril grubuyla indirgenmiş glutatyon ile konjugasyonu sayesinde nötralize ederek detoksifikasyon gerçekleştirir. Oluşan merkaptürik asit bileşikleri suda çözünür ve böbrekler aracılığı ile atılır. [91] Glutatyon transferaz aktivitesi gösteren enzimler, sitosolik, mitokondriyal ve mikrozomal olmak üzere üç alt gruptan oluşmaktadır. [92] İR hasarında GST'nin azaldığı birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Richard ve arkadaşları farelerde gliserol aracılığı ile, İskemi reperfüzyon modeli oluşturarak ve sisplatin ile akut renal hasar oluşturmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda akut renal hasara akut yanıtın renal kortikal GST aktivitesinde hızlı ve kalıcı düşüşe yol açtığını saptamışlardır.[93] Benzer şekilde Wang L ve arkadaşlarının deksmedetomidinin alt ekstremitte İR modeli oluşturulmuş ratlarda akciğer hasarı üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada GST seviyelerinde Deksmetomidine uygulanmış İR grubunda İR grubuna göre anlamlı artış saptamışlardır. [94] Biz ise çalışmamızda GST enzim aktivitesini İR ve İR-D gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük bulduk. GST enzim aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı. Fakat GST enzim seviyesinde İR-D grubunda İR grubuna kıyasladığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı.

Reaktif oksijen metabolitleri yüksek aktiviteleri nedeniyle membranlardaki lipidlere saldırarak lipid peroksidasyonuna sebep olurlar. Membran lipidlerini, hücresel proteinleri ve DNA'yı okside ederek hücresel hasara neden olurlar. [95] Meydana gelen oksidatif stresin belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan testlerden biri tiyobarbitürik asit reaktif substans' (TBARS) testidir. [96] Biz de çalışmamızda, lipid peroksidasyon düzeyini tayin etmede akciğer dokusunda

TBARS düzeylerini araştırdık. İR hasarı ile ilgili yapılmış çalışmalarda, İR hasarı sonrasında TBARS seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Rani ve arkadaşları myokard İR oluşturulmuş ratlarda *chrysinin* koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada İR grubunu kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında TBARS seviyesinde önemli bir artış saptamışlardır. *Chrysin* ile ön tedavi uygulanan grupta ise TBARS düzeyinin önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuşlardır. [97] Diğer bir çalışmada JUN Lİ ve arkadaşları antosiyaninlerin renal İR üzerindeki antioksidan etkilerini araştırmışlardır. Bu alışmada İR grubundaki TBARS düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Antosiyanin tedavi grubunda ise TBARS düzeylerinin İR grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. [98]

Bizim alışmamızda TBARS düzeyi açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark vardı. TBARS düzeyini İR grubunda K ve D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulduk. TBARS düzeyini İR-D grubunda İR grubuna anlamlı olarak düşük saptadık.

İnsan serum paraoksonazı (PON), organofosfatlı insektisitlerin ve sinir gazlarının hidrolizini katalize edebilen polimorfik bir enzimdir. PON1'i kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. Deneysel alışmalar, PON'ların, aterosklerotik lezyonların başlatılmasında ve ilerlemesinde rol oynayan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oksidasyonunu önleyerek koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azalttığını göstermektedir. [99] PON1, paraoksonaz ve arilesteraz (ARE) olmak üzere 2

enzimatik aktiviteye sahip bir ester hidrolazdır. PON1' in arilesteraz aktivitesi enzimin protein kitlesi hakkında bilgi vermektedir. [100] Serum PON1, kalsiyuma bağımlı bir esterazdır. HDL de meydana gelen değişimler PON1'in bağlanma afinitesini ve stabilitesini etkiler. ve antioksidan kapasitenin azalmasına neden olabilir. Lesitin:kolesterol asiltransferaz, fosfolipit transfer proteini, kolesterol ester transfer proteini, trombosit aktive edici faktör, asetilhidrolaz, PON1 ve apoAI HDL ilişkili enzimlerdendir. HDL ile ilişkili bu enzimlerde PON1 aktivitesiyle, lipit peroksitlerin LDL üzerinde birikmeden önce ortadan kaldırılması sağlanır. Deneysel çalışmalarda PON1'in bakteriyel endotoksinlere karşı korumada rol oynadığı, oksidatif ajanlara ve serbest radikallere maruz kalan hücrel membranlar için stabilize edici bir özelliğe sahip olduğu gösterildi. [99] İnsanlarda, PON-1 aktivitesi ile lipid oksidasyon belirteçlerinin serum konsantrasyonları arasında güçlü bir negatif korelasyon gözlenmiştir [101]. Trocha ve ark. ratlarda karaciğer İR hasarı ile oluşan oksidatif stres üzerine sitagliptinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında, PON aktivitesinin İR ile belirgin olarak azaldığını kaydetmişlerdir. [102]. Çalışmamızda grupları ARE enzim aktivitesi açısından kıyasladığımızda anlamlı fark saptadık. ARE enzim aktivitesi İR ve İR-D gruplarında K grubuna göre anlamlı düşüktü. Ayrıca ARE enzim aktivitesi düzeyini İR ve İR-D gruplarında D grubuna göre de anlamlı düşük saptadık. ARE enzim aktivitesini İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. ARE enzim düzeyindeki bu anlamlı yükseliş bizlere oksidatif stresin deksmedetomidin ile azaltıldığını düşündürmüştür.

Deksmedetomidin, solunum depresyonu yapmaması, kooperasyonlu sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlaması, sempatolitik özelliklerinin bulunması nedeni ile anestezide giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanan yüksek selektif α_2 -adrenoreseptör agonistidir. α_2 -agonistlerin sempatik etkilerinden dolayı, anestezik ihtiyacını azalttığı ve intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağladığı bilinmektedir. [103] Literatürde deksmedetomidinin birçok organ İR hasarı üzerinde protektif etkisi varlığı araştırılmıştır. Çeşitli organ ve dokularda İR hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiş ve antioksidan aktiviteyi arttırdığı, oksidan etkiyi azalttığı gösterilmiştir[104]. Zhi lin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada deksmedetomidinin (Dex) oksidatif stresi ve miyokard İR hasarına karşı koruyucu olduğunu ortaya koydular. Deksmedetomidin uygulanması ile GSH ve SOD aktivitesinde artış, ROS seviyesi ve MDA seviyesinde azalma saptadılar. Trx1/Akt sinyal yolağının düzenlenmesiyle hücre apoptozunu azalttığını göstermişlerdir. [105] Zhe wang ve arkadaşları deksmedetomidinin, p75NTR/p38MAPK/JNK sinyal yollarının düzenlenmesi yoluyla oksidatif stresi ve apoptozu azalttığını göstermişlerdir. [106]

Bir diğer çalışmada Jinchao ve arkadaşları deksmedetomidin tedavisinin kardiyak İR hasarını azalttığını, deksmedetomidin, myokard İR hasarı sırasında rat kalplerinde bradikinin (BK) reseptörlerinin (B1R ve B2R) ekspresyonunu düzenleyerek reperfüzyon sırasında bradikinin koruyucu etkisini arttırdığını saptamışlardır. [107] Yan wu ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada deksmedetomidinin hepatik İR hasarındaki etki mekanizması araştırıldı.

Deksmedetomidinin PI3K/AKT/Nrf2 yolunu aktive ederek NLRP3 inflamazomunu baskıladığını ortaya koydular. Deksmedetomidinin hepatik İR hasarı üzerindeki koruyucu etkiye sahip olduğunu doğrulamışlardır. [108]

Literatür taramamızda pankreas İR hasarını azaltan antioksidan maddeleri araştırdığımızda diğer organların İR çalışmalarına kıyasla az sayıda çalışmayla karşılaştık. Hoffman ve arkadaşları bradikinin antagonisti olan HOE-140 ve CP-0597 'nin pankreas İR hasarı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmalarında bradikinin antagonistleri etkisi ile pankreas İR'ye bağlı mikrovasküler perfüzyon yetmezliğinin, lökosit-endotel etkileşiminin etkili bir şekilde inhibe edildiğini ortaya koymuşlardır. [55] Bir diğer çalışmada Munoz ve arkadaşları ratlarda pankreasta İR'nin neden olduğu hasara karşı melatoninin sitoprotektif özelliklerini araştırmışlardır. Melatonin ile tedavi edilen tüm gruplarda lipoperoksitlerde belirgin bir azalma ve İR hayvanlarının antioksidan değerlerinde (GSH, SOD, CAT and GSH-Px) iyileşme görmüşlerdir. Melatonin ile tedavi edilen İR sıçanlarında amilaz konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Melatoninin, İR'ye maruz kalan sıçanlarda pankreasta DNA parçalanmasının ve kaspaz-3 aktivitesinin artmasını önlediğini ortaya koymuşlardır. [3] Biz de, deksmedetomidinin güçlü bir antioksidan olması sebebiyle pankreas İR hasarına karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşündük.

Doku reperfüzyonunun yıkıcı sonucu olarak, başlangıçtaki iskemik hasara katılmayan organlarda da hasar gelişir. [1] İR sonrasında oluşan uzak organ hasarında, akciğerler hedef organ konumundadır. Hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, azalmış akciğer kompliyansı ve nonhidrostatik pulmoner ödem, İR

hasarı sonucu oluşan akciğer hasarının birer bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır .

[109] İR hasarı sonrasında meydana gelen akciğer hasarının temelinde, iskemik doku tarafından uyarılmış inflamatuvar mediatörler ile aktive edilmiş nötrofillerin kan dolaşımı yoluyla akciğere geçip pulmoner yatakta birikimi şeklinde oluşan nötrofil sekestrasyonu önemli rol oynar. [110] Akciğerler histopatolojik olarak değerlendirilirken akciğer hasar skoru skorlanır. Bu skorlamada alveol boşluğunda nötrofiller infiltrasyonu, interstisyel alanda nötrofiller, hyalin membran oluşumu, hava boşluklarını dolduran proteinöz debri, alveolar septum kalınlaşması gibi değişiklikler hesaplanır. [111] Literatürde çeşitli organların İR hasarına bağlı akciğer dokusunda oluşan patolojik değişikliklerin incelendiği birçok deneysel çalışma vardır. Kuei Yao ve arkadaşları, alt ekstremitte İR hasarı oluşturarak platonin antioksidan maddesinin akciğerler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında İR grubunda akciğer dokusu hasar skorunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu, İR ile birlikte platonin verdikleri grupta akciğer dokusu hasar skorunun İR grubuna göre düşük olduğu göstermişlerdir. [112] Bir diğer çalışmada Cohen ve arkadaşları ratlarda alt ekstremitte İR hasarı oluşturarak bir metil-furil-butirolakton bileşiği olan FL1003 maddesinin akciğer hasarına etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında pulmoner mikrovasküler geçirgenliğin İR grubunda kontrol ve FL1003 maddeleri ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı yükseldiğini ortaya koydular. Mikrovasküler geçirgenliği FL1003 ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptadılar. FL1003 ile tedavi edilen grupta, nötrofil sekestrasyonunda İR grubundaki ratlara kıyasla önemli ölçüde azalma saptadılar, Hücre zarı lipit peroksidasyonunun derecesini

temsil eden bronkoalveoler lavaj sıvısındaki lipit-konjuge dienler karşılaştırıldığında İR grubunda BAL sıvısında oldukça yükseldiğini, FL1003 tedavisi ile kontrol grubuyla aynı seviyelere ulaştığını göstermişlerdir. [113] Doğuş ve ark arkadaşlarının ratlar üzerinde abdominal aortayı klempleyerek oluşturdukları rüptüre abdominal aort anevrizması İR modelinde akciğer hasarı üzerinde deksmedetomidin etkilerini incelemişlerdir. Toplam hasar skorunun, alveolar septal kalınlaşmanın alveolar hemoraji ve inflamasyonun deksmedetomidin uygulanması ile anlamlı derece azaldığını saptamışlardır. [5] Chen M. ve ark intestinal İR modeli oluşturarak deksmedetomidinin akciğer hasarı üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada deksmedetomidin uygulanan ratlarda akciğer hasar skorunda anlamlı azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. [114]

Literatürde, pankreas bağlı olarak gelişen İR hasarının, akciğerler üzerinde oluşturduğu hasara karşı deksmedetomidinin etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada deksmedetomidinin, ratlarda oluşturulan deneysel pankreas İR hasarında akciğer dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda akciğer dokusunda ışık mikroskopisinde nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. İR grubunda K ve D gruplarına göre nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu daha fazla görüldü. Ama nötrofil infiltrasyonu istatistiksel incelediğimizde İR-D grubunda İR grubuna kıyasla anlamlı azalma saptamadık. Alveol duvar kalınlığı gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu. İR grubunda K ve D gruplarına göre alveol duvar kalınlığı daha fazla görüldü.

Alveol duvar kalınlığı İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Toplam hasar skoru gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu, İR grubunda K ve D gruplarına göre toplam hasar skoru daha fazla görüldü. Toplam hasar skoru İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bilgiler doğrultusunda histopatolojik bulgularımız, akciğer uzak organ hasarını önlemede deksmedetomidin uygulamasının antioksidan etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada biyokimyasal ve histopatolojik analiz tekniklerini kullanmamıza rağmen bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bu çalışmanın temel sınırlaması, akciğer dokusunda İR oluşumunu diğer antioksidan enzimler, sitokinlerle inceleyemememizdir. Mevcut bulgular, akciğer hasarının tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine temel oluşturmaktadır. Literatür bilgisinin yanısıra pankreas İR hasarı sonrası gelişen uzak organ hasarında anti-oksidan ilaçların etkinliği daha fazla klinik ve laboratuvar çalışması ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, ratlarda deksmedetomidin uygulanan deneysel pankreas İR hasarlanma modelinde akciğer histopatolojik bulgular (akciğer hasar skorlaması, nötrofil infiltrasyonu, alveol duvar kalınlığı) ve ARE, CAT ve GST enzim aktiviteleri ile TBARS düzeyi biyokimyasal olarak incelendiğinde deksmedetomidinin antioksidan özelliği ile koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Pankreas cerrahilerinde ve yoğun bakımlarda deksmedetomidin kullanımının yaygınlaşmasının İR hasarının akciğer hasarı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltacağı kanaatindeyiz.

7. ÖZET

PANKREAS İSKEMİ REPERFÜZYON OLUŞTURULMUŞ RATLARDA DEKSMEDETOMİDİNİN AKCİĞER HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Bu çalışmanın ana amacı, pankreas iskemi reperfüzyon hasarı meydana geldiğinde akciğer hasarı üzerinde deksmedetomidin etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ile araştırılmasıdır.

Çalışmada 24 adet Wistar-Albino türü rat kullanıldı ve 4 gruba ayrıldı. İlk grup (grup K) Sham grubu olup, abdominal laparotomi uygulandı iskemi yapılmaksızın kapatıldı. İşlemden 180 dk sonra ratlar sakrifiye edildi ve akciğer dokuları alındı. 2. Grup (Grup D) Deksmetomidin grubu işlemden 30 dk intraperitoneal (İP) 100 µg/kg deksmedetomidin uygulanarak abdominal laparotomi uygulandı. İskemi yapılmaksızın kapatıldı. İşlemden 180 dk sonra sakrifiye edilerek akciğer dokuları alındı. Grup İR, Grup İR-D abdominal laparotomi sonrası inferior splenik arter ve gastroduodenal arter eksplore edildi ve klemplendi; 60 dk iskemi ardından 120 dk reperfüzyon uygulandı. Grup İR-D grubuna abdominal laparatomiden 30 dakika önce intraperitoneal 100 µg/kg deksmedetomidin uygulandı. Grup İR ve Grup İR-D işlemden 180 dk sonra sakrifiye edildi ve akciğer dokuları alındı. Akciğer doku örnekleri ışık mikroskopunda Hematoksilen-Eosin (H&E) ile boyanarak incelendi.

Biyokimyasal inceleme için doku örneklerinde TBARS, Katalaz, Glutasyon-s-transferaz ve Arilesteraz değerleri ölçüldü.

Histopatolojik incelemede, akciğerde toplam hasar skoru, alveol duvar kalınlığı İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Nötrofil infiltrasyonu ve agregasyonu açısından gruplar arası anlamlı fark vardı. Doku örneklerinde ölçülen, TBARS düzeyi, İR-D grubunda İR grubuna göre anlamlı olarak daha düşük; ARE ve CAT enzim aktivitesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. GST aktivitesinde ise gruplar arası anlamlı fark vardı.

Bu bulgular ile deksmedetomidin uygulamasının, pankreasta deneysel olarak oluşturulan İR hasarının akciğer dokusundaki uzak organ hasarının engellenmesinde etkili olabileceği sonucuna varıldı. Klinik uygulamalara deksmedetomidin kullanımının yaygınlaşması amacı ile daha fazla randomize, kontrollü deney ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Pankreas, İskemi Reperfüzyon Hasarı, Deksmetomidin, Akciğer

8. SUMMARY

EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE ON LUNG INJURY IN RATS WITH PANCREATIC ISCHEMIA REPERFUSION

The main aim of this study was to investigate the effects of dexmedetomidine on lung injury when pancreatic ischemia reperfusion injury occurs with histopathological and biochemical parameters.

In the study, 24 Wistar-Albino type rats were used and divided into 4 groups. The first group (group C) was the Sham group, abdominal laparotomy was applied and closed without ischemia. 180 minutes after the procedure, the rats were sacrificed and lung tissues were taken. Group 2 (Group D) Dexmedetomidine group received intraperitoneal (IP) 100 µg/kg dexmedetomidine 30 minutes before the procedure and underwent abdominal laparotomy. It was closed without ischemia. The patient was sacrificed 180 minutes after the procedure and lung tissues were taken. In Group IR and Group IR-D, after abdominal laparotomy, the inferior splenic artery and gastroduodenal artery were explored and clamped; 60 min ischemia was followed by 120 min reperfusion. In Group IR-D, 100 µg/kg dexmedetomidine was administered intraperitoneally 30 minutes before abdominal laparotomy. Group IR and Group IR-D were sacrificed 180 minutes after the procedure and their lung tissues were taken. Lung tissue samples were examined under light microscope by staining

with Hematoxylin-Eosin (H&E). TBARS, Catalase, Glutathione-s-transferase and Arylesterase values were measured in tissue samples for biochemical examination.

In histopathological examination, total lung damage score and alveolar wall thickness were found to be significantly lower in the IR-D group than in the IR group. There was a significant difference between the groups in terms of neutrophil infiltration and aggregation. TBARS levels measured in tissue samples were significantly lower in the IR-D group compared to the IR group, while ARE and CAT enzyme activities were significantly higher. There was a significant difference between the groups in GST activity. These findings suggest that dexmedetomidine administration may be effective in preventing distant organ damage in the lung tissue from experimentally induced IR injury in the pancreas. More randomized, controlled trials and clinical studies are needed to expand the use of dexmedetomidine in clinical practice.

Key Words: Pancreas, Ischemia Reperfusion Injury, Dexmedetomidine, Lung

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Feyza Aktepe

Öğrenim Durumu

2019-GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

2011-2017: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2011: Düzce Fen Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Çalıştığı Kurumlar

2017-2018:Düzce Atatürk Devlet Hastanesi

2019-2024: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD)

Sertifikalar:

1. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. Ulusal Kongresi 2020
2. Türk Anesteziyoloji ve Renimasyon Derneği. Ulusal Kongresi 2023
3. Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı Anestezi Uygulamalarında Ultrasonografi Kursu Katılım Belgesi 23 Aralık 2023
4. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ‘Tıpta İletişim Becerileri Temel Eğitimi’ 6-7 Aralık 2023
5. Gazi Üniversitesi HADYEK Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 23-31 Mayıs 2022
6. TARD Hemodinamik Monitörizasyon Kursu 2 Haziran 2024
7. Deneysel İskemi Reperfüzyon Modelleri Kursu 25-26 Eylül 2021
8. TARD CRRT Kursu 14 Eylül 2024
9. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. Ulusal Kongresi 2024.

10. KAYNAKLAR

1. Teke, Z., B. Kabay, and Ö. Akın, *İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi*. Pamukkale Tıp Dergisi, 2008.
2. Wu, M.-Y., et al., *Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. **46**(4): p. 1650-1667.
3. Muñoz-Casares, F.C., et al., *Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas*. Journal of Pineal Research, 2006. **40**(3): p. 195-203.
4. Bhana, N., K.L. Goa, and K.J. McClellan, *Dexmedetomidine*. Drugs, 2000. **59**(2): p. 263-8; discussion 269-70.
5. Hemsinli, D., et al., *Dexmedetomidine attenuates pneumocyte apoptosis and inflammation induced by aortic ischemia-reperfusion injury*. Clin Exp Hypertens, 2022. **44**(7): p. 595-600.
6. Carden, D.L. and D.N. Granger, *Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury*. J Pathol, 2000. **190**(3): p. 255-66.
7. Isbir, S., et al., *Effect of acute lower limb ischemia/reperfusion injury on the free oxygen radical systems in lungs*. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **8**: p. 632-4.
8. Rocker, G.M., *Ischaemia/reperfusion, inflammatory responses and acute lung injury*. Thorax, 1997. **52**(10): p. 841.
9. Harkin, D.W. and A. Barros, *Ischaemia-reperfusion injury, SIRS and MODS*. Emergency Vascular and Endovascular Surgical Practice, 2005. **39**.
10. Sivriköz, M.C., et al., *Antioxidant effects of pentoxifylline on the ischemia reperfusion and reexpansion injury of the lung*. European Journal of Therapeutics, 2001. **12**(1): p. 1-4.

11. KUZHEY, G.M., *TEMEL PATOLOJİ* 2015, GÜNEŞ TIP KİTABEVİ.
12. Slack, J., *Developmental biology of the pancreas*. Development, 1995. **121**(6): p. 1569-1580.
13. YAZIHAN, N. and İ.E. AKÇIL, *Ekzokrin pankreas fizyolojisi ve fizyopatolojisi*.
14. Savaş, H.B. and F. Gültekin, *İnsülin direnci ve klinik önemi*. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2017. **24**(3): p. 116-125.
15. İmamoğlu, Ş., *Pankreasın anatomi ve fizyolojisi*. Editörler: Prof. Dr. Şazi İmamoğlu Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy, 2009: p. 21.
16. Nergiz, Y., *ADACIKLARI HİSTOLOJİSİ. ÇOCUK VE ERGENLERDE DİYABETES MELLİTUS*: p. 1.
17. <https://www.daviddarling.info/encyclopedias.htm>.
18. Schittny, J.C., *Development of the lung*. Cell and tissue research, 2017. **367**: p. 427-444.
19. AKKUŞ, M., *SAGLIK & BİLİM 2023: Genel Embriyoloji-I*. 2023: Efe Akademi Yayınları.
20. Yıldırım, N., *SOLUNUM SİSTEMİ KLİNİK FİZYOLOJİSİ*. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni, 2017. **10**(1).
21. JOHN BUTTERWORTH, D.C.M., *LANGE MORGAN AND MİKHAİL KLİNİK ANESTEZİYOLOJİ 7. BASKI*. 2024, GÜNEŞ TIP KİTABEVİ.
22. Şener, G. and B.Ç. Yeğen, *İskemi reperfüzyon hasarı*. Klinik Gelişim, 2009. **22**(3): p. 5-13.
23. Hussein, A., et al., *Pancreatic injury secondary to renal ischemia/reperfusion (I/R) injury: possible role of oxidative stress*. Physiological research, 2014. **63**(1): p. 47.
24. Ozcan, O., H. Erdal, and Z. Yonden, *İskemi-reperfüzyon hasari ve oksidatif stres ilişkisine biyokimyasal bakiş*. The Medical Journal of Mustafa Kemal University, 2015. **6**(23): p. 27-33.

25. Kalogeris, T., et al., *Cell biology of ischemia/reperfusion injury*. International review of cell and molecular biology, 2012. **298**: p. 229-317.
26. Tasoulis, M.K. and E.E. Douzinas, *Hypoxemic reperfusion of ischemic states: an alternative approach for the attenuation of oxidative stress mediated reperfusion injury*. Journal of Biomedical Science, 2016. **23**: p. 1-8.
27. Granata, S., et al., *Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants*. Antioxidants, 2022. **11**(4): p. 769.
28. Yavaş, I.D., et al., *Serbest Oksijen Radikal Temizleyici Olarak Aprotinin'in Rolü (Deneyisel Çalışma)*. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 1994. **3**(2): p. 208-215.
29. Öğüt, S. and E. Atay, *Yaşlılık ve oksidatif stres*. Medical Journal of Süleyman Demirel University, 2012. **19**(2): p. 68-74.
30. ; Available from: Free radical injury [Internet]. www.slideshare.net. [cited 2023 Aug 18]. .
31. Karabulut, H. and M.Ş. Gülay, *Serbest radikaller*. Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute, 2016. **4**(1).
32. Szocs, K., *Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance*. General physiology and biophysics, 2004. **23**: p. 265-296.
33. Memişoğulları, R., *Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi*. Duzce medical journal, 2005. **7**(3): p. 30-39.
34. Fujii, J., T. Homma, and T. Osaki, *Superoxide radicals in the execution of cell death*. Antioxidants, 2022. **11**(3): p. 501.
35. Sies, H., et al., *Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology*. Nature reviews Molecular cell biology, 2022. **23**(7): p. 499-515.

36. Gönenç, S., *Egzersiz ve Oksidan Stres*. CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 1997. **2**(1): p. 26-38.
37. Soares, R.O., et al., *Ischemia/reperfusion injury revisited: an overview of the latest pharmacological strategies*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(20): p. 5034.
38. Bayram, S., *İntestinal iskemi ve reperfüzyon*. ODÜ Tıp Dergisi, 2015. **2**(3): p. 166-171.
39. Arumugam, T.V., et al., *The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury*. Shock, 2004. **21**(5): p. 401-409.
40. Özdemir, Ö., *Kompleman Sistemi ve Hastalıkları*. Batı Karadeniz Tıp Dergisi, 2023. **7**(2): p. 103-111.
41. Gorsuch, W.B., et al., *The complement system in ischemia–reperfusion injuries*. Immunobiology, 2012. **217**(11): p. 1026-1033.
42. Prinz, R.A., *Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology*. International journal of pancreatology, 1991. **9**: p. 31-38.
43. Dişibeyaz, S., *Akut pankreatitte tedavi*. Endoskopi Gastrointestinal, 2010. **18**(3): p. 81-86.
44. Hoffmann, T., et al., *Ischemia reperfusion of the pancreas: a new in vivo model for acute pancreatitis in rats*. Research in experimental medicine, 1995. **195**: p. 125-144.
45. Dembiński, A., et al., *Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia/reperfusion-induced pancreatitis*. European journal of pharmacology, 2003. **473**(2-3): p. 207-216.
46. Hoffmann, T., et al., *Ischemia and reperfusion in pancreas*. Microscopy research and technique, 1997. **37**(5-6): p. 557-571.

47. Klar, E., et al., *Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy*. British journal of surgery, 1990. **77**(11): p. 1205-1210.
48. Hochachka, P., *Defense strategies against hypoxia and hypothermia*. Science, 1986. **231**(4735): p. 234-241.
49. Cunningham, S. and T. Keaveny, *Splanchnic organ adenine nucleotides and their metabolites in haemorrhagic shock*. Irish journal of medical science, 1977. **146**: p. 136-143.
50. Uhl, W., et al., *PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis*. Pancreas, 1991. **6**(3): p. 253-259.
51. Dominguez-Munoz, J., et al., *Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study*. British journal of surgery, 1991. **78**(10): p. 1230-1234.
52. Lerch, M., et al., *Effect of kinin inhibition in experimental acute pancreatitis*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1995. **269**(4): p. G490-G499.
53. ME, M., *The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets*. J Pharmacol Sci, 2006. **100**: p. 370-390.
54. Griesbacher, T., *Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B2-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors*. Pharmacology, 2000. **60**(3): p. 113-120.
55. Hoffmann, T., et al., *Bradykinin antagonists HOE-440 and CP-0597 diminish microcirculatory injury after ischaemia-reperfusion of the pancreas in rats*. Journal of British Surgery, 1996. **83**(2): p. 189-195.
56. Lehr, H., et al., *Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster*. The Journal of clinical investigation, 1991. **87**(6): p. 2036-2041.

57. Pathak, M., et al., *Structure of plasma and tissue kallikreins*. Thrombosis and haemostasis, 2013. **110**(09): p. 423-433.
58. Karabulut, H. and M.Ş. Gülay, *Antioksidanlar*. Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University, 2016. **1**(1): p. 65-76.
59. Aslankoç, R., et al., *Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü- Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX)*. Medical Journal of Süleyman Demirel University, 2019. **26**(3): p. 362-369.
60. Ighodaro, O. and O. Akinloye, *First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid*. Alexandria journal of medicine, 2018. **54**(4): p. 287-293.
61. Kesebir, A.Ö., *Tiyazol Türevlerinin Glutatyon Redüktaz Üzerindeki İnhibitör Etkilerinin Belirlenmesi*. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 2021. **21**(6): p. 1315-1323.
62. Büyükuslu, N. and T. Yiğitbaşı, *Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres*. Clinical and Experimental Health Sciences, 2015. **5**(3): p. 197-203.
63. Averill-Bates, D.A., *The antioxidant glutathione, in Vitamins and hormones*. 2023, Elsevier. p. 109-141.
64. Reiter, R.J. and D.X. TAN, *Melatonin: an antioxidant in edible plants*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **957**(1): p. 341-344.
65. Kumar, A.N., et al., *Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant*. Arşiv kaynak tarama dergisi, 2015. **24**(1): p. 19-40.
66. Littarru, G.P. and L. Tiano, *Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q 10: recent developments*. Molecular biotechnology, 2007. **37**: p. 31-37.
67. Liu, Z., et al., *Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology*. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2022: p. 695-711.

68. Björklund, G., et al., *Selenium: an antioxidant with a critical role in anti-aging*. Molecules, 2022. **27**(19): p. 6613.
69. Roche, M., et al., *The antioxidant properties of serum albumin*. FEBS letters, 2008. **582**(13): p. 1783-1787.
70. Tetikçok, R., et al., *Lipoic acid*. Çağdaş Tıp Dergisi, 2015. **5**(3): p. 206-209.
71. Asad, S.F., et al., *Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure–activity study*. Chemico-biological interactions, 2001. **137**(1): p. 59-74.
72. Aydemir, B. and E.K. Sarı, *Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi*. Kocatepe Veterinary Journal, 2009. **2**(2): p. 56-60.
73. de Perrot, M., et al., *Ischemia–reperfusion–induced lung injury*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **167**(4): p. 490-511.
74. Kawabata, K., T. Hagio, and S. Matsuoka, *The role of neutrophil elastase in acute lung injury*. European journal of pharmacology, 2002. **451**(1): p. 1-10.
75. Sorkine, P., et al., *Gut decontamination reduces bowel ischemia-induced lung injury in rats*. Chest, 1997. **112**(2): p. 491-495.
76. Souza, D.G., et al., *Role of tachykinin NK receptors on the local and remote injuries following ischaemia and reperfusion of the superior mesenteric artery in the rat*. British journal of pharmacology, 2002. **135**(2): p. 303-312.
77. Camargo, E.A., et al., *Role of substance P and bradykinin in acute pancreatitis induced by secretory phospholipase A2*. Pancreas, 2008. **37**(1): p. 50-55.
78. Mehmet, K., F. Abd, and P.D.M. ÇENESİZ, *DENEY HAYVANLARININ FİZYOLOJİSİ*.
79. Ateyya, H., H.M. Wagih, and N.A. El-Sherbeeney, *Effect of tiron on remote organ injury in rats with severe acute pancreatitis induced by L-arginine*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 2016. **389**: p. 873-885.

80. Landahl, P., D. Ansari, and R. Andersson, *Severe acute pancreatitis: gut barrier failure, systemic inflammatory response, acute lung injury, and the role of the mesenteric lymph.* Surgical infections, 2015. **16**(6): p. 651-656.
81. Elder, A.S., G.T. Saccone, and D.-L. Dixon, *Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury.* Pancreatology, 2012. **12**(1): p. 49-56.
82. Czakó, L., et al., *Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis.* International Journal of Pancreatology, 2000. **27**: p. 209-216.
83. Bengisun, U., et al., *Ischemia and reperfusion injury: prevention of pulmonary hypertension and leukosequestration following lower limb ischemia.* Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, 1997. **56**(2): p. 117-120.
84. McGuire, G.M., P. Liu, and H. Jaeschke, *Neutrophil-induced lung damage after hepatic ischemia and endotoxemia.* Free Radical Biology and Medicine, 1996. **20**(2): p. 189-197.
85. PUNCH, J., et al., *Acute lung injury following reperfusion after ischemia in the hind limbs of rats.* Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 1991. **31**(6): p. 760-767.
86. Tekin, S. and E. Seven, *Assessment of serum catalase, reduced glutathione, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in keratoconus patients.* Eye, 2022. **36**(10): p. 2062-2066.
87. Valko, M., et al., *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.* Chemico-biological interactions, 2006. **160**(1): p. 1-40.
88. Gao, C., et al., *Troloxerutin abrogates ischemic/reperfusion-induced brain injury through ameliorating oxidative stress and neuronal inflammation by inhibiting the expression of NLRP3 in sprague dawley rats.* Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 2021. **40**(4).

89. ŞEKERCİ, Ç., et al., *Protective Effects of Ellagic Acid on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury in Rats*. Journal of Urological Surgery, 2023. **10**(2).
90. Đurašević, S., et al., *The effects of meldonium on the acute ischemia/reperfusion liver injury in rats*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 1305.
91. Ketterer, B., *Detoxication reactions of glutathione and glutathione transferases*. Xenobiotica, 1986. **16**(10-11): p. 957-973.
92. Ladner, J.E., et al., *Parallel evolutionary pathways for glutathione transferases: structure and mechanism of the mitochondrial class kappa enzyme rGSTK1-1*. Biochemistry, 2004. **43**(2): p. 352-361.
93. Zager, R.A. and A.C. Johnson, *Early loss of glutathione-s-transferase (GST) activity during diverse forms of acute renal tubular injury*. Physiological Reports, 2022. **10**(12): p. e15352.
94. Wang, L., et al., *The activation of SIRT3 by dexmedetomidine mitigates limb ischemia-reperfusion-induced lung injury*. Annals of Translational Medicine, 2022. **10**(6).
95. Li, C. and R.M. Jackson, *Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2002. **282**(2): p. C227-C241.
96. Oakes, K.D. and G.J. Van Der Kraak, *Utility of the TBARS assay in detecting oxidative stress in white sucker (*Catostomus commersoni*) populations exposed to pulp mill effluent*. Aquatic Toxicology, 2003. **63**(4): p. 447-463.
97. Rani, N. and D.S. Arya, *Chrysin rescues rat myocardium from ischemia-reperfusion injury via PPAR- γ /Nrf2 activation*. European journal of pharmacology, 2020. **883**: p. 173389.
98. Li, L., et al., *The protective effect of anthocyanins extracted from Aronia melanocarpa berry in renal ischemia-reperfusion injury in mice*. Mediators of Inflammation, 2021. **2021**(1): p. 7372893.

99. Li, H.-L., D.-P. Liu, and C.-C. Liang, *Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases*. Journal of molecular medicine, 2003. **81**: p. 766-779.
100. Keskin, M., *Kronik karaciğer hastalıkları ile serum paraoksonaz aktivitesi arasındaki ilişki*. 2004.
101. Tang, W.W., et al., *Clinical and genetic association of serum paraoxonase and arylesterase activities with cardiovascular risk*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2012. **32**(11): p. 2803-2812.
102. Trocha, M., et al., *Sitagliptin-Dependent Differences in the Intensity of Oxidative Stress in Rat Livers Subjected to Ischemia and Reperfusion*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2019. **2019**(1): p. 2738605.
103. BOZTUĞ, N. and Y.Ü. TEMEL, *Nöroanesteziye deksmedetomidin*. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation, 2006. **4**(3): p. 121-130.
104. Zhang, Z.Z., et al., *Effect of dexmedetomidine on ncRNA and mRNA profiles of cerebral ischemia-reperfusion injury in transient middle cerebral artery occlusion rats model*. Frontiers in Pharmacology, 2024. **15**: p. 1437445.
105. Wu, Z.-l., J.R.J. Davis, and Y. Zhu, *Dexmedetomidine Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Ameliorating Oxidative Stress and Cell Apoptosis through the Trx1-Dependent Akt Pathway*. BioMed Research International, 2020. **2020**(1): p. 8979270.
106. Wang, Z., et al., *Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting p75NTR-mediated oxidative stress and apoptosis*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020. **2020**(1): p. 5454210.
107. Song, J., et al., *Dexmedetomidine protects the heart against ischemia reperfusion injury via regulation of the bradykinin receptors*. European Journal of Pharmacology, 2021. **911**: p. 174493.
108. Wu, Y., et al., *Dexmedetomidine alleviates hepatic ischaemia-reperfusion injury via the PI3K/AKT/Nrf2-NLRP3 pathway*. Journal of cellular and molecular medicine, 2021. **25**(21): p. 9983-9994.

109. Alaçam, B., et al., *Abdominal aorta ischemia-reperfusionuna bağlı gelişen akciğer hasarında karnozinin etkisi*. 2010.
110. Klausner, J.M., et al., *Limb ischemia-induced increase in permeability is mediated by leukocytes and leukotrienes*. Annals of surgery, 1988. **208**(6): p. 755.
111. Kulkarni, H.S., et al., *Update on the features and measurements of experimental acute lung injury in animals: an official American Thoracic Society workshop report*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2022. **66**(2): p. e1-e14.
112. Hsu, K.-Y., et al., *Platonin mitigates acute lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats*. Journal of Surgical Research, 2011. **167**(2): p. e255-e262.
113. Cohen, S.M., et al., *Attenuation of acute lung injury caused by hind-limb ischemia-reperfusion injury by butyrolactone anti-inflammatory agent FL1003*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 1997. **43**(2): p. 247-252.
114. Chen, M., et al., *Dexmedetomidine Ameliorates Lung Injury Induced by Intestinal Ischemia/Reperfusion by Upregulating Cannabinoid Receptor 2, Followed by the Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020. **2020**(1): p. 6120194.