

MURAT ÇAKIR

YÜKSEK LİSANS 2012

TFİZ Y-9

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA BÖBREK İSKEMİ
REPERFÜZYONU İLE
OLUŞTURULAN OKSİDATİF HASARA
KARŞI DEKSMEDETOMİDİNİN
ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Murat ÇAKIR
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Alaadin POLAT**

MALATYA- 2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA BÖBREK İSKEMİ
REPERFÜZYONU İLE OLUŞTURULAN
OKSİDATİF HASARA KARŞI
DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİ**

MURAT ÇAKIR

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Alaadin POLAT

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2011/59 proje numarası ile desteklenmiştir.**

MALATYA-2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Fizyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. M. Hanifi EMRE

Üye

Prof. Dr. Sedat YILDIZ

Danışman

Doç. Dr. Aladdin POLAT

ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2012 tarih ve 2012/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yusuf TÖRKÖZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜRLER

2011-59 nolu yüksek lisans tez projeme maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. Alaadin POLAT' a, Fizyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim bölümümüz tüm öğretim üyelerine, tez araştırmamın yapımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen İnönü Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ ve Dr. Fatma ÖZYALIN' a, tez çalışmamın istatistiksel analizlerinin yapımında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU' na, tez araştırmamın deneyleri ve yazımı sırasında yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim elemanı Sayın Arş. Grv. Suat TEKİN başta olmak üzere, bölümümüz yüksek lisans öğrencisi Sayın Hilal FIRAT' a, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Sayın Berna ÖZYAZGAN' a, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Arş. Grv. Arzu KITLIK' a,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Murat ÇAKIR

ÖZET

Amaç: Alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidinin iki farklı dozunun sıçanlarda böbrek iskemi-reperfüzyonu sırasında oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi olup olmadığını bulmaya çalıştık. Aynı zamanda böbrek fonksiyon testlerinden olan kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (Cre) düzeyleri ile proinflatuar sitokinlerden olan TNF- α düzeyine etkilerini araştırdık.

Materyal ve Metod: Erkek Sprague Dawley sıçanlar herbirinde 10 hayvan olmak üzere 4 gruba ayrıldı: Grup 1 (kontrol), grup 2 (iskemi-reperfüzyon), grup 3 (deksmedetomidin 100 μ g/kg) ve grup 4 (deksmedetomidin 10 μ g/kg). Sıçanların sağ böbreği alındıktan sonra sol böbreğe 40 dakika iskemi ve sonra 3 saat reperfüzyon uygulandı. Deney sonunda alınan kan ve sol böbrek dokusunda biyokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre Grup 2’de serumda ölçülen BUN ve Cre düzeyleri ile böbrek dokusu malondialdehit (MDA) düzeyi belirgin artarken ($p<0.05$), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktivitesi ve glutatyon (GSH) seviyesi belirgin azaldı ($p<0.05$). Grup 2’ye göre grup 3’te BUN ve Cre düzeyleri belirgin azalırken ($p<0.05$), SOD enzim aktivitesinde belirgin artış görüldü ($p<0.05$). Tüm ölçümlerde grup 3 ile grup 4 arasında anlamlı fark bulunmadı ve tüm ölçümlerde grup 2’ye göre grup 4’teki değişiklikler, grup 3’teki değişikliklere benzer bulundu. TNF- α yönünden grup 2’ye göre grup 4’te belirgin azalma saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Böbrek iskemi reperfüzyon hasarına karşı deksmedetomidinin 100 μ g/kg ve 10 μ g/kg dozlarda belirgin antioksidan etkiler göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sıçan, böbrek, iskemi-reperfüzyon, oksidatif stres, deksmedetomidin.

ABSTRACT

The effect of dexmedetomidine against renal ischemia reperfusion induced oxidative damage in rats

Aim: We studied the protective effect two different doses of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenergic receptor agonist, against oxidative damage during renal ischemia-reperfusion in rats. At the same time we examined their effects on levels of BUN, creatinin (Cre) and TNF- α .

Materials and Methods: Male Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups each including 10 animals: Group 1 (control), group 2 (ischemia-reperfusion), group 3 (dexmedetomidine 100 μ g / kg) and group 4 (dexmedetomidine 10 μ g / kg). After removing right kidney of rats, left kidney was performed ischemia during 40 minutes and reperfusion in following 3 hours. Biochemical analysis was performed on blood and left kidney tissue obtained at the end of the experiment.

Results: In group 2, compared to the control group levels of BUN, Cre and kidney tissue malondialdehyde (MDA) increased significantly ($p < 0.05$), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) enzyme activity and glutathione levels decreased significantly ($p < 0.05$). In group 3, compared to the group 2, levels of BUN, Cre decreased significantly ($p < 0.05$), SOD activity was increased significantly ($p < 0.05$). There was no significant difference between group 3 and group 4 in the all measures and Changes in the group 4, compared to the group 2 is found to be similar in the all measures. In the group 4, compared to the group 2, TNF- α levels were decreased significantly ($p < 0.05$)

Conclusion: Dexmedetomidine shows the antioxidant effects against renal ischemia reperfusion injury clearly at 100 μ g/kg dose and 10 μ g/kg.

Key words: Rat, kidney, ischemia-reperfusion, oxidative stress, dexmedetomidine.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbreğin Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.1.1. Nefronlar	5
2.1.2. Klirens Kavramı	7
2.1.3. Kan Üre Azotu	8
2.1.4. Kreatinin	8
2.2. İskemi Reperfüzyon Hasarı	8
2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	12
2.3.1. Serbest Oksijen Radikal Türleri	13
2.3.1.1. Süperoksit Anyon Radikali	13
2.3.1.2. Hidrojen Peroksit	13
2.3.1.3. Hidroksil Radikali	14
2.3.1.4. Singlet Oksijen	14
2.3.2. Serbest Radikallerin Oluşumu	15
2.3.3. Serbest Radikallerin Hücresel Yapılara Etkileri	15
2.3.3.1. Lipitler Üzerine Etkileri	16
2.3.3.2. Proteinlere Etkileri	16
2.3.3.3. Nükleik Asit ve DNA Üzerine Etkileri	17
2.3.3.4. Karbohidratlar Üzerine Etkileri	17
2.3. 4. Antioksidan Sistemler	17

2.3.4.1.	Antioksidan Enzimler	18
2.3.4.1.1.	Süperoksit Dismutaz	18
2.3.4.1.2.	Glutasyon Peroksidaz	19
2.3.4.1.3.	Glutasyon Redüktaz	19
2.3. 4.1.4.	Katalaz	20
2.3.4.2.	Nonenzimatik Antioksidanlar	20
2.3.4.2.1.	Melatonin	20
2.3.4.2.2.	Glutasyon	20
2.3.4.2.3.	Vitamin E	20
2.3.4.2.4.	Vitamin C	21
2.3.4.2.5.	Beta Karoten	21
2.4.	Deksmedetomidin	21
2.4.1.	Farmakodinami ve Farmakokinetiği	21
2.4.2.	Deksmedetomidinin Etkileri	24
2.4.2.1.	Santral Sinir Sistemi üzerine etkileri	24
2.4.2.2.	Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	25
2.4.2.3.	Solunum Sistemine Etkisi	25
2.4.2.4.	Endokrin Sisteme Etkisi	25
2.4.2.5.	Böbrek Üzerine Etkisi	26
2.4.3.	Deksmedetomidinin Klinik Kullanımı	26
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1.	Deney Hayvanları	28
3.2.	Cerrahi Uygulamalar	29
3.3.	Dokuların Biyokimyasal Analizlere Hazırlanması	29
3.4.	Analizlerin Yapılması	30
3.4.1.	SOD Enzim Aktivitesi Ölçümü	30
3.4.2.	Katalaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	30
3.4.3.	Glutasyon Ölçümü	31
3.4.4.	Malondialdehit Ölçümü	31
3.4.5.	Protein Ölçümü	31
3.4.6.	Tümör Nekroz Edici Faktör Alfa, Kan Üre Azotu ve Kreatinin Ölçümü	32

3.4.7.	İstatiksel Analiz	32
4.	BULGULAR	33
4.1.	Deksmedetomidinin Böbrek Dokusunda MDA Seviyesi Üzerine Etkisi	34
4.2.	Deksmedetomidinin Böbrek Dokusunda SOD Aktivitesi Üzerine Etkisi	35
4.3.	Deksmedetomidinin Böbrek Dokusunda CAT Aktivitesi Üzerine Etkisi	36
4.4.	Deksmedetomidinin Böbrek Dokusunda GSH Seviyesi Üzerine Etkisi	37
4.5.	İskemi Reperfüzyon Sonrası Serum BUN Düzeylerinin Karşılaştırılması	38
4.6.	İskemi Reperfüzyon Sonrası Serum Cre Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
4.7.	İskemi Reperfüzyon Sonrası Serum TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması	40
5.	TARTIŞMA	42
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	47
	KAYNAKLAR	48
	EK: Etik Kurul Onayı	56
	ÖZGEÇMİŞ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMP	: Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
ADH	: Antidiüretik hormon
BUN	: Kan üre azotu
Ca ²⁺	: Kalsiyum iyonu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: Katalaz
Cre	: Kreatinin
dk	: dakika
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ELISA	: Enzyme-linked immuno sorbent assay
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutasyon
H ⁺	: Hidrojen iyonu
HO·	: Hidroksil radikali
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IL-1β	: İnterlökin bir beta
ip	: intraperitonal
İ/R	: İskemi reperfüzyon
K ⁺	: Potasyum iyonu
KDH	: Ksantin dehidrogenaz
KO	: Ksantin oksidaz
LC	: Locus sereleus
LOO·	: Lipit peroksil
LOOH·	: Lipit hidroperoksit
MDA	: Malondialdehit
mg/dl	: miligram/desilitre

mg/ml	: miligram/mililitre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na ⁺	: Sodyum iyonu
NBT	: Nitrobluetetrazolium
NO	: Nitrik oksit
NF-κB	: Nükleer faktör kapa B
O ₂	: Oksijen molekülü
ONOO ⁻	: Peroksinitrit radikali
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PLGSH-Px	: Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asidi
RNA	: Ribonükleik asit
ROOH	: Hidroperoksit
O ₂ ⁻	: Süperoksit radikali
¹ O ₂	: Singlet oksijen
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikali
TNF-α	: Tümör nekroz edici faktör alfa
μg	: mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Böbreğin genel görünümü.
- Şekil 2.** Böbreğin damarları ve kanlanması.
- Şekil 3.** Nefronun yapısı.
- Şekil 4.** Glomerülün yapısı.
- Şekil 5.** Ksantin oksidaz sistemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikallerin oluşumu.
- Şekil 6.** Nötrofillerdeki solunum patlaması olayındaki reaksiyonlar.
- Şekil 7.** Başlıca reaktif oksijen türleri, bunların potansiyel kökenleri ve detoksifikasyon yolları.
- Şekil 8.** GSH-Px ve GR'in NADP^+ varlığında glutatyona etkisi.
- Şekil 9.** Deksmetomidinin kimyasal yapısı.
- Şekil 10.** Presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin etki mekanizması.
- Şekil 11.** Deksmetomidinin vücuttaki etkileri.
- Şekil 12.** Gruplardaki MDA miktarları.
- Şekil 13.** Gruplardaki SOD enzim aktivasyonu ölçümü.
- Şekil 14.** Gruplardaki CAT enzim aktivasyonu ölçümü.
- Şekil 15.** Gruplardaki GSH miktarları.
- Şekil 16.** Gruplarda serum BUN değerleri.
- Şekil 17.** Gruplarda serum Cre değerleri.
- Şekil 18.** Gruplarda serum $\text{TNF-}\alpha$ değerleri.

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Serbest oksijen radikallerinin kaynakları.
- Tablo 2.** Böbrek dokusunda MDA, SOD, CAT ve GSH düzeyleri.
- Tablo 3.** Böbrek dokusunda MDA, SOD, CAT ve GSH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalardaki p değerleri.
- Tablo 4.** Gruplararası BUN, Cre ve TNF- α düzeyleri.
- Tablo 5.** Serum BUN, Cre ve TNF- α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalardaki p değerleri.

1. GİRİŞ

Akut böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden biri olan böbrek iskemisi reperfüzyon hasarı, sık görülmesi ve yüksek mortalite oranı sebebiyle önemli bir klinik problemdir. Böbrek kan akımının geçici olarak kesilmesi; böbrek transplantasyonu, parsiyel nefrektomi, renal arter anjioplasti, kardiyopulmoner bypass, aortik bypass cerrahisi, kazalar veya iyatrogenik travma, sepsis, hidronefroz ve elektif ürolojik ameliyatlarda görülür. Dokuya kan akımının geri dönmesi iskemik dokuda normal fonksiyonun geri dönmesine sebep olabilir; ancak bir çelişki olarak reperfüzyon olayı sırasında doku daha fazla hasara da uğrayabilir. Geçen on yılda süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojenperoksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$) gibi reaktif oksijen türlerinin iskemisi reperfüzyon hasarını artırdığı kanıtlanmıştır (1, 2).

Deksmedetomidin, α_2 adrenerjik reseptörlere yüksek afinitesi olan yeni bir α_2 adrenerjik reseptör agonistidir. Perioperatif dönem sırasında görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik özellikleri vardır. İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve inhalasyon anestezik ihtiyacını azaltır; postoperatif olarak kullanıldığında ise analjezik ve sedatif gereksinimi düşürür. Deksmedetomidin anksiyolitik ve analjezik etkileri, intraoperatif anestezik gereksiniminin azaltılmasında ve postoperatif yoğun bakım ünitesi ile diğer yoğun bakım ünitelerinde ventile edilen hastaların sedasyonu için yararlı bir ajandır (3).

Deksmedetomidinin yapılan çalışmalarda tavşanlarda fokal iskemiyeye, sıçanlarda kardiyak iskemisi-reperfüzyon hasarına, yine sıçanlarda inkomplet beyin iskemisi ve renal iskemiyeye karşı koruyucu etkileri belirtilmiştir (4, 5, 6, 7). Deksmedetomidinin, böbrek iskemisi-reperfüzyon hasarının patogeneğinde önemli rolü olan oksidatif stres bulguları ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında, deksmedetomidinin 10 $\mu g/kg$ ve 100 $\mu g/kg$ 'lık iki farklı dozunun böbrek iskemisi reperfüzyon hasarına etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

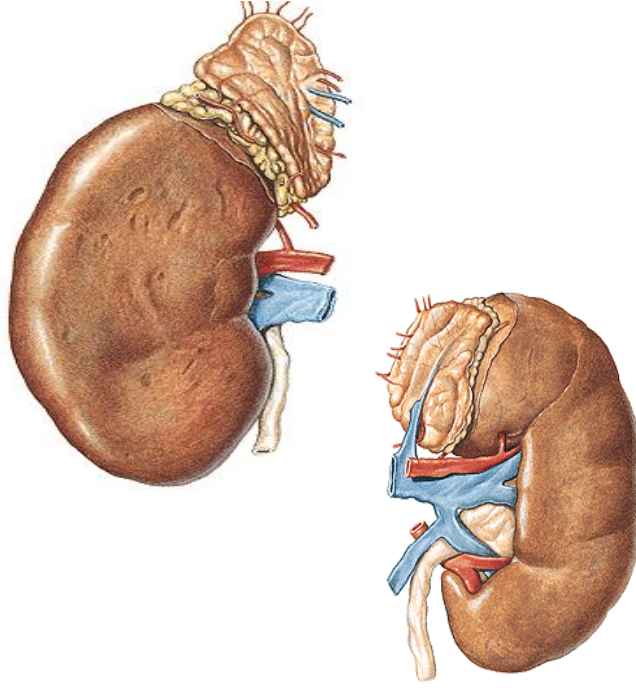
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreğin Anatomisi ve Fizyolojisi

Böbrekler karın arka duvarının üst kısmında ve columna vertebralis'in her iki tarafında bulunurlar. Böbreklerin etrafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar. Ön yüzünü periton zarı örter (8). Üst uçları 12. torakal vertebranın üst kenarı, alt uçları 3. lumbal vertebra seviyesinde bulunur. Karın boşluğunun sağ üst yanında karaciğer bulunması sebebiyle sağ böbrek sol böbreğe nazaran daha aşağıdadır (9). Her böbrek insanlarda yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlıktadır. Sol böbrek sağa nazaran biraz daha uzun ve dardır. Ağırlıkları yetişkin erkeklerde 125-170 g kadınlarda ise 115-155 g aralığındadır (10). Böbrekler kuru fasülye şeklindedir (şekil 1). Ön ve arka olmak üzere iki yüzü, iç ve yan olmak üzere iki kenarı, üst ve alt olmak üzere iki ucu vardır. Böbreği içten dışa doğru capsula fibroza, capsula adipoza ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar. Karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşen böbrekler bazı hallerde biraz aşağı ve yukarı doğru hareket edebilirler. Üst kısımlarının diafragmaya dayanması sebebiyle derin inspirasyonda 1-2 cm aşağı inerler. Böbrekleri yerlerinde tutan en önemli yapılar böbrek damarları ve fascia renalis'tir. Ayrıca capsula adipoza ve pararenal yağ tabakasının da katkısı olur (11).

Böbrekleri kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak incelediğimizde renk ve fonksiyon olarak iki farklı bölümden oluştuğunu görürüz. Daha açık renkli (kırmızı) dış bölüme korteks, daha koyu renkli (kahverengi-kırmızı) ve çizgili bölüme medulla denir. Orta bölümdeki boşluğa sinus renalis adı verilir. Korteks, renal korpüsküller, kıvrımlı ve düz tübülleri, toplama tübüllerini ve kanallarını bulundurmaz. Medulla renal korpüskül bulundurmaz; düz tübülleri ve toplayıcı kanalları içerir.

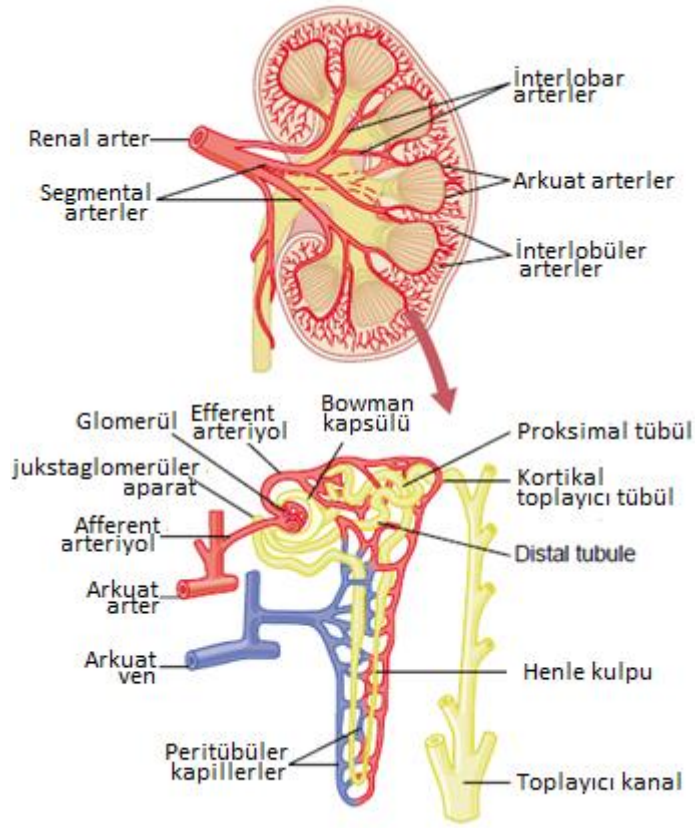
Böbreğin mediyal kenarı hilum denilen derin ve vertikal çukur bulundurmaz. Kan damarları, sinirler ve üreterler bu bölgeden böbreğe giriş ve çıkış yaparlar (10). Hilumda üreterler genişleyerek renal pelvisi meydana getirirler. Renal pelvis dallara ayrılarak renal kaliksleri oluşturur. Major kalikslerden minör kaliksler oluşur (9).



Şekil 1. Böbreğin genel görünümü (12).

Genelde her bir böbrekte iki major kaliks, 10-12 minör kaliks mevcuttur. Minör kalikslerin uç bölümleri papilla olarak adlandırılır. Her papillanın uç bölümleri toplama kanallarının açılması sebebiyle deliklidir ve papillanın uç bölümlerine area cribrosa adı verilir (10). Vertikal kesitlerde her papillanın piramidal şekilli böbrek dokusunun tepe noktasında bulunduğu görülür. Meduller piramid olarak adlandırılan bu bölümler düz seyirli tübüller ve bunlara paralel ilerleyen kan damarları sebebiyle çizgili görünümündedirler. İnsan böbreğinde yaklaşık olarak 8-18 piramid bulunur.

Dış medulla bölümü iç ve dış olarak iki bölüme ayrılır. Bu bölümler nefronun ayrı bölümlerinin ayrı seviyelerde yerleşmesinden kaynaklanır. Dış medullar kısmın dış zonunda proksimal düz tübüller, iç zonunda inen ince parça, çıkan kalın parça (distal düz tübül) ve toplama tübülü; iç medüller kısımda inen ince parça, çıkan ince parça ve toplama kanalı mevcuttur. Medullar piramidlerin kortekse bakan tabanlarından korteks dokusuna doğru 400-500 adet tübül uzanır. Medullar piramidlerin tabanı iç korteks ile dış medulla arasındadır. Bir medulla piramidi ve piramidin tabanını saran korteks dokusuna böbrek lobu denir (13).



Şekil 2. Böbreğin damarları ve kanlanması (14).

Böbreğin kan akımı normal koşullarda kalp debisinin % 22'sidir ve yaklaşık olarak 1100 ml/dk'dır. Böbrek arteri hilum bölgesinde böbreğe giriş yapar. İnterlobar, arkuat, interlobüler arterlere (radyal arter) ve aferent arteriyollere ayrılır (şekil 2). Aferent arteriyoller, plazma proteinlerinden başka, bol miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı yer olan glomerüler kapillerleri meydana getirir (15). Her glomerüler kapillerinin distal ucu toplanarak, böbrek tübüllerini çevreleyen, peritübüler kapiller adı verilen ikinci bir kapiller ağı meydana getirir. Peritübüler kapiller daha sonra venöz sistemin damarları olan interlobüler ven, arkuat ven, interlobar ven, en sonunda böbreği renal arter ve üreterle birlikte terk eden renal veni meydana getirirler. Böbrek kan dolaşımı glomerüler ve peritübüler kapiller olarak iki farklı kapiller yatağı bulunan özel bir dolaşımdır.

Glomerüler kapillerdeki 60 mmHg yüksek hidrostatik basınç sıvının hızlı filtrasyonunu sağlar. Peritübüllerdeki 15 mmHg'lik düşük olan hidrostatik basınç sıvının çabuk geri emiliminin çok daha kolay olmasına olanak sağlar (14).

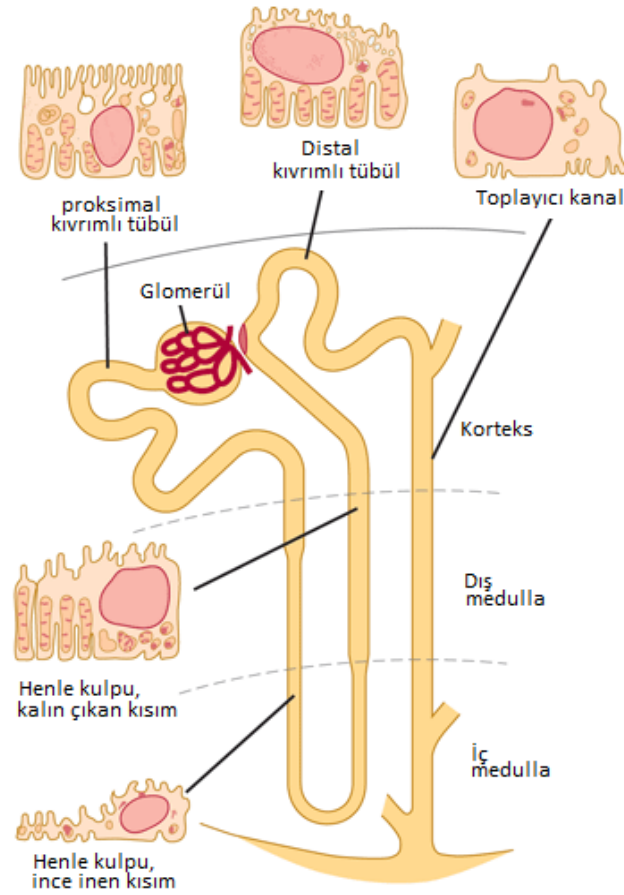
2.1.1. Nefronlar

İnsanda böbrekler, idrar oluşturabilme yeteneğinde olan her birinde yaklaşık bir milyon kadar sayıda bulunan nefrondan oluşur. Her nefron çok miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve böbrek pelvisi içindeki yol boyunca filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübülden oluşur (16).

Glomerüler kapiller diğer kapillerle kıyaslandığında 60 mmHg gibi yüksek hidrostatik basınca sahiptir. Glomerül kapiller epitel hücrelerle örtülmüş olup, tüm glomerüler kapiller ağ Bowman kapsülü adı verilen kapsülle çevrelenmiştir. Glomerüler kapillerden filtre olan sıvı önce Bowman kapsülü içine sonra böbrek korteksindeki proksimal tübül içerisine akar. Proksimal tübülden sonra Henle kıvrımına akar. Henle kıvrımının inen kolu ve çıkan kolu olarak iki bölümü vardır (şekil 3). Sıvı, Henle kıvrımının inen kolundan medullaya doğru akarken; çıkan kolunda kortekse doğru akar (15).

Distal tübül duvarında makula densa denen plak bulunur (şekil 4). Makula densa tübüldeki sodyum klorür değişikliklerini algılar ve jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını ve aferent arteriyol direncinin düzenlenmesine yardım ederek glomerüler hidrostatik basıncı düzenler, böylelikle glomerüler filtrasyon hızını (GFR)'nin normale dönmesine yardım eder (14).

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

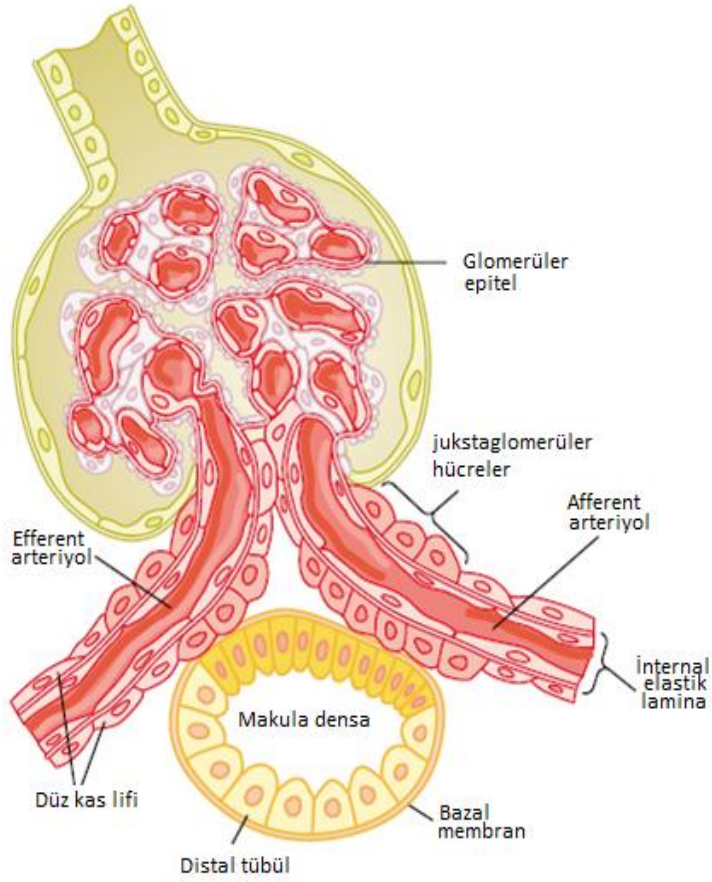


Şekil 3. Nefronun yapısı (16).

Vücut homeostazının sağlanmasında, böbreklerin birçok önemli görevi vardır.

Bunlardan bazıları;

- 1- Yabancı maddelerin, metabolik yıkım ürünlerinin, ilaçların ve hormon metabolitlerinin atılması
- 2- Su ve elektrolit dengesinin sağlanması
- 3- Arteriyel basıncın düzenlenmesi
- 4- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi
- 5- Eritrosit yapımının düzenlenmesi
- 6- 1,25-dihidroksi vitamin D₃ yapımının düzenlenmesi
- 7- Glikoneojenez (14).



Şekil 4. Glomerülün yapısı (14).

2.1.2. Klirens Kavramı

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

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

2.1.3. Kan üre azotu

Kan üre azotu (BUN) proteinlerin oksidatif katabolizması sonucunda günlük olarak atılan nonprotein nitrojen atıklarının büyük bir bölümünü (%75' den fazlasını) oluşturur. Proteinler nitrojen atomlarının uzaklaşmasıyla detoksifiye olarak aminoasitlere yıkılırlar. Amonyak oluşur; üreye dönüşür ve böylece toksisitesi kaybolur. Böbrek ürenin atılımı için tek önemli yoldur. Ürenin moleküler ağırlığı 60 daltondur. Glomerüller tarafından filtre edilir. Filtre edilen ürenin %40 ile %60' ı tübüllerden reabsorbe edilir. Reabsorbe edilen üre, böbrek medullasındaki yüksek osmolariteyi meydana getirir. Bu reabsorbsiyon miktarı GFR'ye, böbrek kan akımına ve idrar akım hızına bağlıdır. Normal BUN aralığı 7-21 mg/dl' dir (17).

2.1.4. Kreatinin

Kaslar kreatin fosfat içerirler. Kasların öncelikle kullandığı metabolik yakıttır. Her gün kas kreatinin % 20 kadarı spontan olarak dehidrate olur. Dolaşıma girer ve kreatinin (Cre) atık ürünü oluşur. Bundan dolayı Cre düzeyleri kas kütleline göre değişebilir ve kas kütleinde değişiklik oluncaya kadar yaklaşık olarak daima aynı düzeyde kalır. Cre düzeyi normal koşullarda çok az değişir ve moleküler ağırlığı 113 dalton'dur. Bundan dolayı glomerüllerden filtre edilir ve tübüllerden reabsorbsiyonu yoktur. Yüksek serum konsantrasyonlarında böbrek tübülleri tarafından küçük miktarlarda sekrete edilir. Normal Cre değerleri erkeklerde 0,8-1,3 mg/dl kadınlarda ise 0,6-1 mg/dl' dir (15,17).

2.2. İskemi Reperfüzyon Hasarı

Çeşitli nedenlerle dokuya giden kan akımının bozulmasına bağlı olarak organ ve dokunun yeterince kanlanamamasına iskemi denir. İskemi sırasında dokunun ihtiyacı olan oksijen yeterince taşınmaz (18). Dokuya giden kan akımının yeniden sağlanması anlamına gelen reperfüzyon iskemik organları daha fazla nekroz riskine sokabileceği, böylelikle fonksiyonunun geri dönmesini kısıtlayabileceği ortaya konmuştur.

İskemi-reperfüzyon hasarı; organ nakli, koroner anjioplasti, koroner bypass gibi çeşitli cerrahi girişimler, trombolitik tedavi ve hipovolemik şok sonrası görülen ciddi bir sorundur (19).

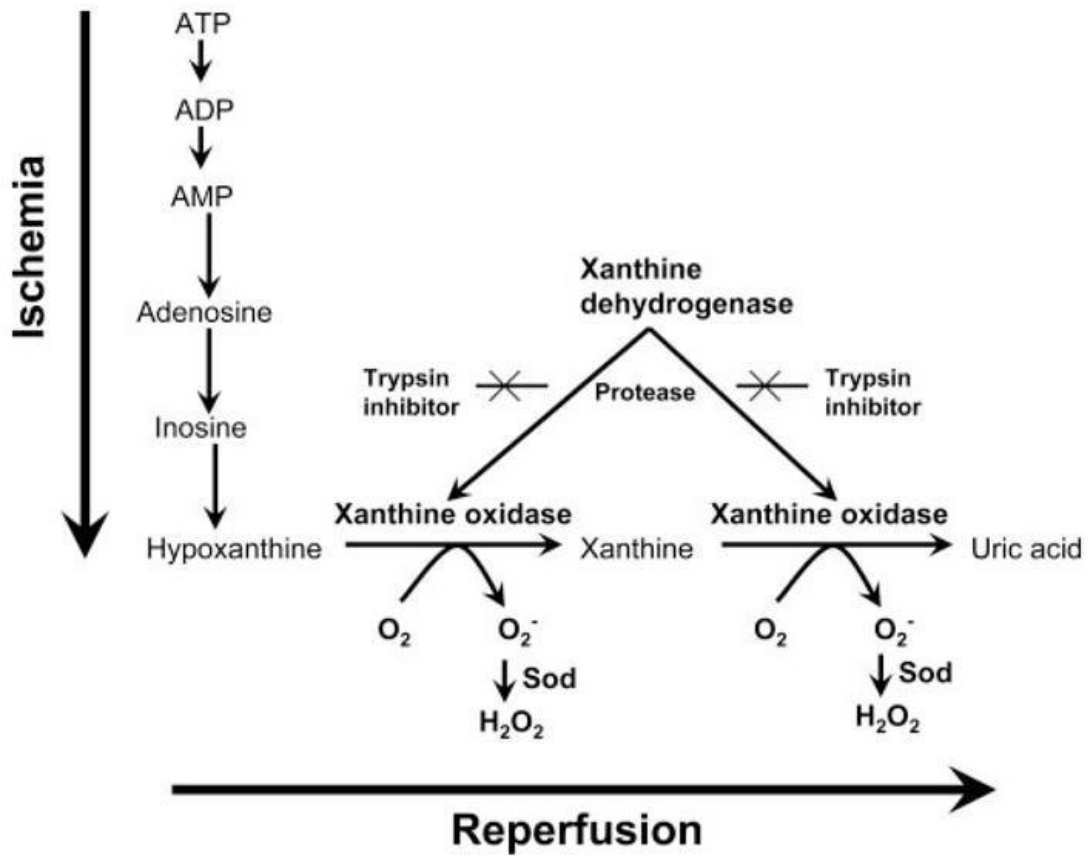
İskemik dönemde hücrede metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Oksijen eksikliğinden dolayı aerobik metabolizma sağlanamaz. Oksidatif fosforilasyonun sekteye uğraması hücrelerin anaerobik metabolizmayı kullanmaya başlamasıyla sonuçlanır (20). Hücre içi adenozin trifosfat (ATP) kullanılarak adenozin monofosfata (AMP) dönüşür, artan AMP miktarı fosfofruktokinaz enzimini uyarır ve anaerobik glikoliz hızı artarak hücre içi laktik asit ve fosfat bileşiklerinin parçalanmasıyla pH'nın düşmesine sebep olur. Hücre içi pH düşmesi kromatin kümeleşmesine neden olur (21). İskemi esnasında O₂ yetersizliği ATP sentezinde azalmaya; Bu da hücrede enerji açığına neden olur (22). Hücrede enerji açığı, sodyum (Na⁺) pompasının çalışmamasına; potasyumun (K⁺) hücre dışında, Na⁺ ve suyun hücre içinde birikimine neden olur. Organellerde ve hücrenin tamamında şişme ortaya çıkar. Granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomlar ayrılarak protein sentezi durur (21).

Hücrelerdeki iyon pompalarının inhibe olmasıyla ve Na⁺-K⁺ değişim mekanizması bozulmasıyla hücre içi kalsiyum iyonu (Ca²⁺) miktarı artar (22). Hücre içi Ca²⁺ artışı proteazlar, fosfolipazlar, endonükleazlar ve ATP'azlar gibi çok sayıda enzimi aktif hale getirir. Proteazların aktivasyonu, hücre iskeletinin ve fosfolipazların aktivasyonu hücre zarının yapısının bozulmasına; endonükleazların aktivasyonu kromatin parçalanmasına, ATP'azlar ATP tüketiminin hızlanmasına sebep olurlar (21). Hücre iskeletinin bozulması ve böbrekte özellikle proksimal tübüllerdeki mikrovillusların kaybıyla devam eden süreç, tübüllerde yüzey alanının ve emilim etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır (23). Tübüllerdeki bu fonksiyon bozukluğu, distal bölümlere ulaşan solüt miktarını artırır, bu da tübüloglomerüler feedback mekanizmasıyla böbrek medullasında kortekse göre az olan kan akımını vazokonstriksiyonla daha da azaltır. Hem hayvan hem de insan böbrek iskemi-reperfüzyon durumlarında reperfüzyondan sonra toplam böbrek kan akımındaki ve GFR miktarındaki düşmenin sebebinin bu glomerular feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir (20, 23, 24).

İskemi-reperfüzyon hasarının sebeplerinden biri de ksantin oksidaz (KO) enziminin oluşturduğu serbest radikallerdir (25). Yörüngesinde eşleşmemiş elektron bulunduran atom veya moleküle serbest radikal denir. Vücutta serbest radikal oluşumu ve ortadan kaldırılması arasında bir denge söz konusudur. Bazı durumlarda bu denge serbest radikaller lehine bozulabilir. İskemi-reperfüzyon da bu durumlardan birisidir (26). İskemi durumunda oksijen yokluğundan dolayı hücresel enerji kaynağı olan ATP yeterince sentezlenemez ve hücrede var olan ATP enerji gereksinimi için kullanılır. ATP'nin yıkılmasıyla AMP ve adenosin oluşur. Adenosin daha sonra inozin ve hipoksantine, hipoksantin ksantin dehidrogenaz (KDH) enzimi tarafından ksantin ve ürik asite dönüştürülür Normal şartlarda ksantini ürik asite dönüştüren KDH enzimidir ve elektron alıcısı olarak nikotinamid adenin dinükleotid okside formu (NAD^+) kullanılır (20, 27). Reperfüzyon durumunda KDH enzimi KO'ya dönüşür ve elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır (şekil 5). Sonuç olarak bu reaksiyonlar bol miktarda süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$) oluşumuna sebep olur (25, 28).

İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapillerlerde lökosit tıkaçlarının oluşmasına ve sıvı filtrasyonunun artmasına, post-kapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur (25). Endotel hücreleri KO enzimi bakımından zengindir ve reperfüze olan dokudaki endotel hücrelerinden fazla miktarda süperoksit radikali oluşur, nitrik oksit (NO) oluşumu azalır (25, 27). NO salınımında azalma arteriollerde endotel bağımlı dilatasyonda bozulma, lökosit-endotel adhezyonunu sağlayan adhezyon moleküllerinin yapımında artış, komplemanların aktivasyonu, platelet aktive edici faktör (PAF) ve tümör nekroz edici faktör alfa ($\text{TNF-}\alpha$) gibi inflamatuvar araçların yapımında artışla sonuçlanır (25, 29, 30).

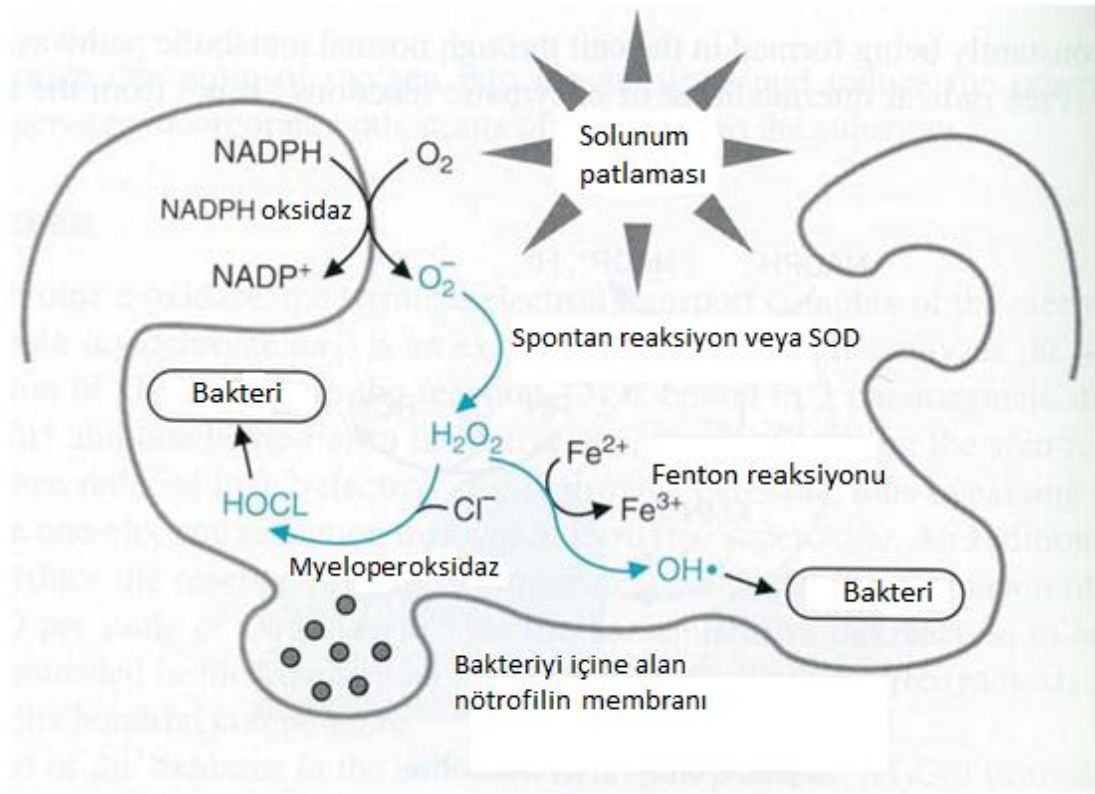
Post-iskemik dokular lökositleri aktive eden ve kendine çeken inflamatuvar araçlar üretir. $\text{TNF-}\alpha$ gibi inflamatuvar araçlar lökositleri ve endoteli aktive ederek adhezyon moleküllerinin yapımını artırmaktadır (30). Lökositlerin kendisi de



Şekil 5. Ksantin oksidaz sistemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikallerin oluşumu (31).

inflamatuvar araçılar üreterek inflamasyonun şiddetlenmesine sebep olmaktadır (32). İ/R sonrası dokulara zarar veren durumlardan birisi de aktif nötrofillerin damar içinde kümeleşerek aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya ve böylece o bölgedeki kan dolaşımının durmasına sebep olmasıdır (25).

Polimorf nüveli lökositler (PMNL) önemli bir serbest radikal kaynağıdır. Aktive PMNL fagositoz işlemi sırasında solunumsal patlama olarak adlandırılan olayı gerçekleştirirler (şekil 6). Lökositler fagosit edilen maddeyi etkisiz hale getirmek için O_2^- , H_2O_2 ürettiği ve myeloperoksidaz enziminin katalizlemesiyle H_2O_2 ve klorür iyonlarından hipoklorik asit oluşturduğu bilinmektedir (33).



Şekil 6. Nötrofillerdeki solunum patlaması olayındaki reaksiyonlar.

2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikal, yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran molekül veya atom olarak tanımlanabilir. Normalde elektronlar yörüngelerinde çiftler halinde bulunur ve ters spinde dönerler. Serbest radikaller ortaklanmamış elektronlara sahip olmalarından ötürü oldukça reaktiftirler ve bu yüzden çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Kısa ömürlüdürler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından dolayı çok tehlikelidirler (34). Yüksek konsantrasyonlarda serbest oksijen radikalleri (SOR) lipitler, proteinler, nükleik asitler ve karbohidratlar gibi hücresel yapılara zarar verirler (35).

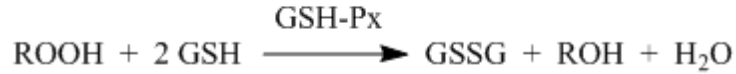
2.3.1. Serbest Oksijen Radikal Türleri

2.3.1.1. Süperoksit Radikali

Oksijen molekülü dış yörüngesinde iki elektron bulundurur. Bu elektronların spinleri aynı yönde olduğunda en düşük enerji seviyesinde olup dış yörüngelerine bir elektron daha alabilir. Bu yörüngelere tek elektron alınmasıyla O_2^- oluşur. O_2^- en çok aerobik metabolizma sonucu oluşur (36). Diğer moleküllere elektron verebildiği gibi aynı zamanda moleküllerden elektron da alabilir. Mitokondride kullanılan oksijenin yaklaşık % 1-2'si O_2^- ne dönüşür. Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, prostaglandin sentetaz, sitokrom P-450, fagositik hücrelerde bakterileri öldürmek için gerçekleştirilen solunum patlaması olayında ve methemoglobinin oksihemoglobine yıkımında oluşur (37). Vücutta oluşan diğer radikallere göre daha az reaktiftir. Esas önemi H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O_2^- spontan ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda, dismutasyona uğrayarak H_2O_2 ve O_2 ' ye dönüştürülür (36, 38).

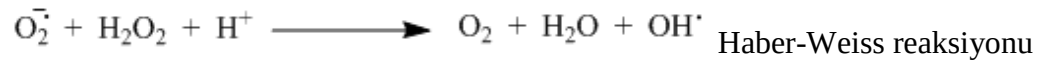
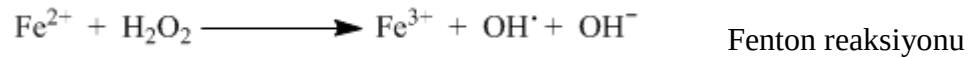
2.3.1.2. Hidrojen peroksit

O_2^- çevredeki moleküllerden bir elektron almasıyla veya moleküler oksijenin çevredeki moleküllerden iki elektron almasıyla oluşan peroksitin iki proton (H^+) ile birleşmesiyle H_2O_2 oluşturur. Biyolojik sistemlerde H_2O_2 ' in üretimi O_2^- in dismutasyon reaksiyonu ile iki O_2^- 'nin iki H^+ alarak, H_2O_2 ve moleküler oksijeni oluşturması şeklinde olur (38). H_2O_2 membranlardan geçebilen uzun ömürlü oksidandır. Kendisi radikal özelliği taşımasa da Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla çok zararlı olan hidroksil radikali ($HO^{\cdot}$) dönüşür. Hücrede oluşan H_2O_2 katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri tarafından ortamdaki uzaklaştırılır (36).



2.3.1.3. Hidroksil Radikali

$\text{HO}^\bullet$ bilinen en aktif radikaldır ve biyolojik sistemlere en fazla hasar yapan oksijen radikalidir. $\text{HO}^\bullet$, H_2O_2 'in demir, bakır gibi geçiş metalleri varlığında fenton reaksiyonu veya O_2^- , H_2O_2 ile Haber-Weiss reaksiyonu ve peroksinitrit (ONOO^-)' ten oluşur. Yarı ömrü çok kısa olup hücrede meydana geldiğinde ikincil reaksiyonlara sebep olur ve yakındaki diğer hücresel yapılara saldırır (37, 38).



2.3.1.4. Singlet Oksijen

Oksijen molekülünün yörüngesindeki elektronlardan birinin, enerji alarak orbitalinin değişmesiyle Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), oluşur. DNA, protein ve lipidleri doğrudan okside edebilir. $^1\text{O}_2$ biyolojik sistemlerde farklı biyomoleküllerle etkileşime girme kapasitesine sahiptir. Güneş ışığı ve birçok organik madde $^1\text{O}_2$ 'nin zarar verici etkisini artırabilir (34, 37).

2.3.2. Serbest Radikallerin Oluşumu

SOR aerobik hücrelerde normal metabolizma esnasında oluşmasının dışında; inflamasyon, iskemi-reperfüzyon, bazı ilaçların alınmasıyla, radyasyon, hiperoksi gibi durumlarda da oluşur (tablo 1).

Tablo 1. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları (35, 39, 40).

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

2.3.3. Serbest radikallerin hücresel yapılara etkileri

Serbest radikaller vücuttaki oksidan antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulduğu durumlarda enzimler, proteinler, lipitler ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi hücresel yapılara zarar verirler (41).

2.3.3.1. Lipitler üzerine etkileri

Lipitler hücre zarlarının yapısında doymamış yağ asitleri (PUFA) şeklinde bulunurlar. Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı diğer biyomoleküllere göre daha hassastırlar. PUFA' ların serbest radikallere maruz kalması lipit peroksidasyonu ile sonuçlanır (41). Reaksiyonda ilk aşama PUFA' ların metilen grubunun $^1\text{O}_2$ veya $\text{HO}^\cdot$ radikaliyle tepkimeye girmesi sonucu başlar. Molekül içindeki çift bağın yer değiştirmesiyle dien konjugatları ve sonrasında lipit radikalinin oksijen molekülüyle tepkimeye girmesiyle lipit peroksil radikali ($\text{LOO}^\cdot$) oluşur (42). $\text{LOO}^\cdot$ radikali hücre membranındaki diğer PUFA' ları etkileyerek yeni lipit radikallerinin meydana gelmesine sebep olur. Reaksiyonun ilk aşamasında PUFA' lardan koparılan hidrojen atomları $\text{LOO}^\cdot$ radikaliyle birleşerek lipit hidroperoksitlere (LOOH) dönüşür. Bu şekilde kendini tekrarlayan otokatalitik reaksiyonlara dönüşerek devam eder.

Lipit peroksidasyonu hücreler için çok zararlı olabilen etkiler oluşturur (41). Hücre membranındaki deformasyonlar membran geçirgenliğinin bozulmasına ve hücre içi iyon dengesinin bozulmasına sebep olabilir. Hücre membranındaki reseptörlerin ve enzimlerin etkilemesiyle hücre fonksiyonların bozulmasına neden olabilir (42). LOOH hücrelerde yıkıma uğradığında çoğu aldehitlere dönüşür. Üç ya da daha çok çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu yine bir aldehit olan malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA membran komponentlerinde polimerizasyon ve çapraz bağlanmalar yaparak; deformasyona, enzim aktivitesinde ve iyon transportunda bozulmaya, hücre yüzeyindeki bileşenlerde agregasyona sebep olarak membran yapısını bozar (43).

2.3.3.2. Proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı PUFA' lardan daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikalden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla

etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (45).

2.3.3.3. Nükleik asit ve DNA üzerine etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA' da hasar yaparak mutasyonlara ve hücre ölümüne sebep olabilir. OH[•], deoksiriboz-fosfat iskeleti ve pürin ve pirimidin bazlarında değişikliklere sebep olur. Ayrıca biyolojik membranlardan kolayca geçebilen H₂O₂ molekülü de DNA hasarına sebep olabilir (44).

2.3.3.4. Karbohidratlar üzerine etkileri

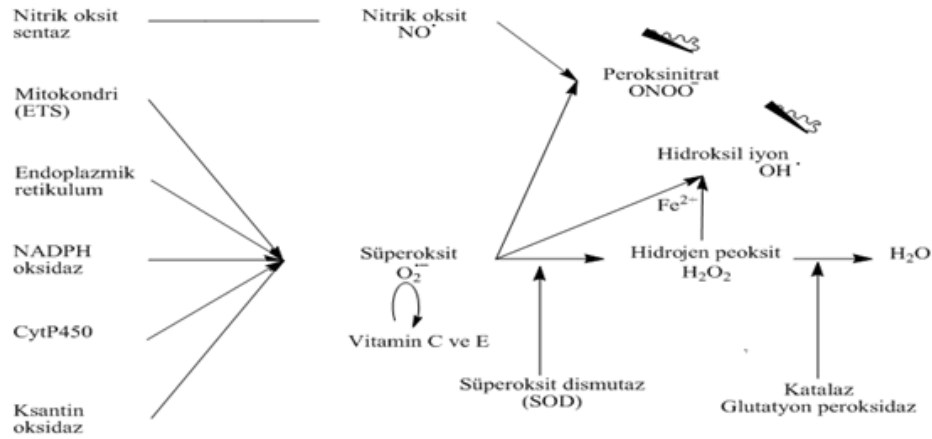
Karbohidratlara serbest radikallerin etkisiyle çeşitli ürünler oluşur. Monosakkaritlerin otooksidasyonu H₂O₂ ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler DNA, RNA (ribonükleik asit) ve proteinlerle birleşerek çapraz bağlanmalara sebep olup hücre çoğalmasını engelleyici etkiler gösterebilirler (45).

2.3.4. Antioksidan Sistemler

ROS'un oluşumunu engelleyen ve oluşuktan sonra meydana getirdiği hasarı önleyici çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları vardır (şekil 7). Vücutta oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında bir denge olmakla birlikte, bu dengenin bozulduğu durumlarda oksidatif stres meydana gelir (46).

Antioksidan maddeler vücutta sentezlenebilen endojen kaynaklı ve vücutta sentezlenemeyip dışarıdan alınması gereken egzojen kaynaklı antioksidanlar olarak ikiye ayrılır (47). Endojen antioksidanlar da enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar şeklinde ayrılırlar. Enzim olan antioksidanlar SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz (GR) ve mitokondriyal sitokrom oksidazlardır (36). Nonenzimatik antioksidanlar glutatyon (GSH), melatonin, seruloplazmin, transferrin, ferritin, miyoglobin, hemoglobin, haptoglobin, bilirubin, sistein, metiyonin ve albümin gibi moleküllerdir. Egzojen antioksidanların çok farklı türleri olmakla birlikte önemli

olan bazıları flavonoidler, α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C) ve β -karoten sayılabilir (46).

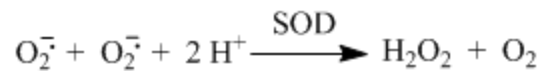


Şekil 7. Başlıca reaktif oksijen türleri, bunların potansiyel kökenleri ve detoksifikasyon yolları (48).

2.3.4.1. Antioksidan enzimler

2.3.4.1.1. Süperoksit dismutaz

SOD, O₂^{-•}' in H₂O₂ ile dismutasyonunu katalizler.



İnsanda SOD' un 3 izomer tipi mevcuttur. Hücrelerde Cu-Zn SOD sitoplazmada bulunur, dimerik yapıdadır; bakır ve çinko içerir. Mitokondride bulunan ve mangan içeren Mn SOD tetramer yapıdadır. EC SOD ise hücre dışında

bulunur. SOD'un fonksiyonu hücreyi $O_2^{\cdot-}$ in zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD' un ayrıca prokaryotlarda Fe^{+} içeren formu da bulunmaktadır (36, 37, 47, 49).

2.3.4.1.2. Glutasyon peroksidaz

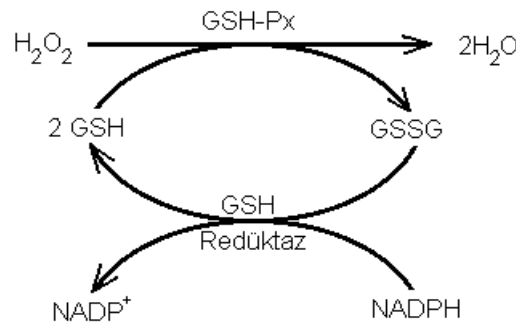
GSH-Px sitozolik bir enzim olup, selenyum atomu bulundurur. GSH-Px H_2O_2 ' in suya yıkılmasını katalizleyerek etkisiz hale getirir (46). Bunu gerçekleştirirken indirgenmiş glutasyonu substrat olarak kullanarak, reaksiyon sonucunda oksitlenmiş glutasyon (GSSG) ve su molekülü oluşur (37).

Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) enzimi, membran fosfolipit hidroperoksitlerinin etkisiz hale getirilmesinde görev alır (42, 50). PLGSH-Px enzimi E vitamini ile birlikte lipid peroksidasyonuna karşı önemli bir antioksidan cevaptır (47).



2.3. 4.1.3. Glutasyon redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz (GR), GSSG' i NADPH kullanarak GSH' a çeviren enzimdir (şekil 8) (36).



Şekil 8. GSH-Px ve GR' in NADPH varlığında glutatyon etkisi (51).

2.3. 4.1.4. Katalaz

Peroksizomlarda bulunan CAT enzimi H_2O_2 ' in oksijen ve suya yıkımını gerçekleştirerek $HO^\bullet$ ' in oluşumunu engeller (36, 37, 46, 47).



2.3.4.2. Nonenzimatik antioksidanlar

2.3.4.2.1. Melatonin

Bilinen en etkili antioksidandır. Lipofilik özellikte olması sebebiyle hücrenin organellerine ve çekirdeğine etki edebilir. Geceleri pineal bezden salgılanır ve vücut sıvılarına yayılır. $OH^\bullet$, 1O_2 , H_2O_2 , $O_2^\bullet$ ve $LOOH^\bullet$ ne karşı koruyucu etkisi vardır (46, 51).

2.3.4.2.2. Glutasyon

Tripeptit yapıda olan GSH, bitki hücrelerinde sitozol, mitokondri, endoplazmik retikulum gibi nerdeyse tüm hücrel yapılar da bolca bulunur. GSH, okside formu GSSG ile birlikte hücrelerde redoks reaksiyonların düzenlenmesinde görev alır (47). Hayvan hücrelerinde mitokondri iç membranında ve sitozolde bulunan PLGSH-Px enzimi GSH'ı kullanarak fosfolipit hidroperoksitlerin ortadan kaldırılmasında rol alır. GSH-Px enzimi GSH varlığında H_2O_2 ' i su veya alkollere dönüştürür. GSH' ın nonenzimatik olarak da $OH^\bullet$, 1O_2 , $O_2^\bullet$ gibi ROS türlerini süpürücü etkisi vardır (38, 42).

2.3.4.2.3. Vitamin E (α - tokoferol)

Hücre zarında bulunan lipitleri, serbest radikallerin etkisinden koruyan güçlü bir antioksidandır. Zincir kırıcı antioksidan olarak bilinen vitamin E, lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu sonlandırır. Serbest radikallerin kimyasal

süpürücüsü olarak görev yapan vitamin E, özellikle $^1\text{O}_2$ ' in hücresel yapılara zarar verici etkisini ortadan kaldırır (47).

2.3.4.2.4. Vitamin C (askorbik asit)

Üzerinde en çok çalışılan ve en güçlü antioksidanlardan biri olan vitamin C, H_2O_2 , $^1\text{O}_2$, O_2^- ve $\text{HO}^\cdot$ ' nin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Vitamin C hücre bölünmesi gibi nonantioksidan birçok hücresel olayda da rol alır (47).

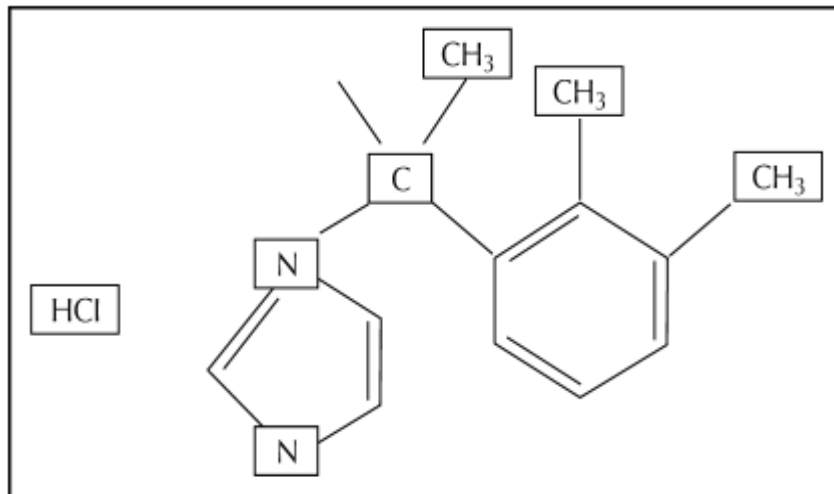
2.3.4.2.5. Beta karoten

A vitaminin öncü maddesi olup çok güçlü bir antioksidandır. $^1\text{O}_2$, O_2^- radikallerinin temizleyicisidir (46).

2.4. Deksmetomidin

2.4.1. 2.4.1. Farmakodinami ve Farmakokinetiği

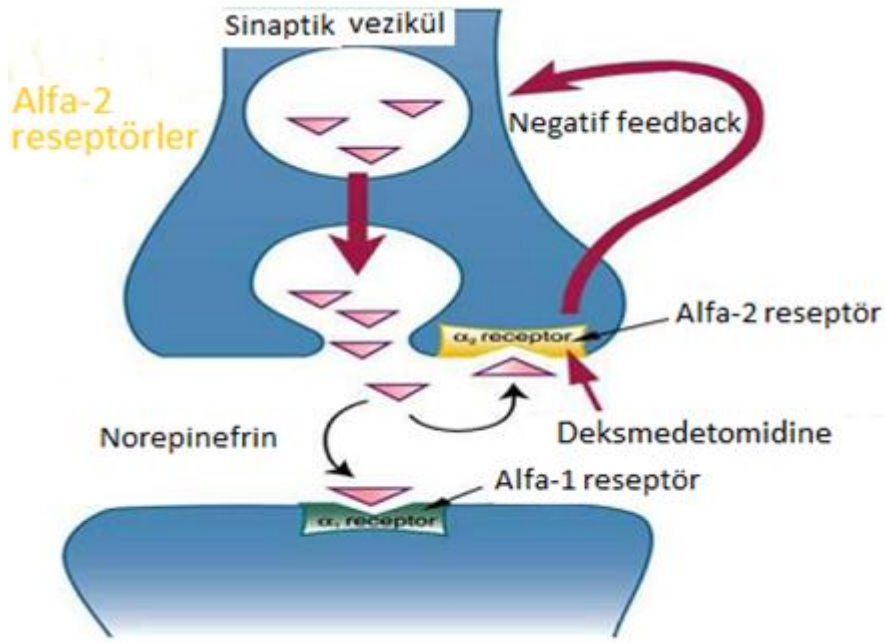
Deksmetomidin ileri derecede selektif bir α -2 adrenerjik reseptör agonistidir. α 2 reseptörlere afinitesi α 1 reseptörlere göre 1620 kat daha fazladır. Bu oran başka bir selektif α 2 agonist olan klonidine göre 8 kat daha fazladır (52). İlk olarak 1999 yılında ABD' de, yoğun bakımlarda sedatif kullanım için onaylanarak kullanılmaya başlanmıştır (53).



Şekil 9. Deksmetomidinin kimyasal yapısı (54).

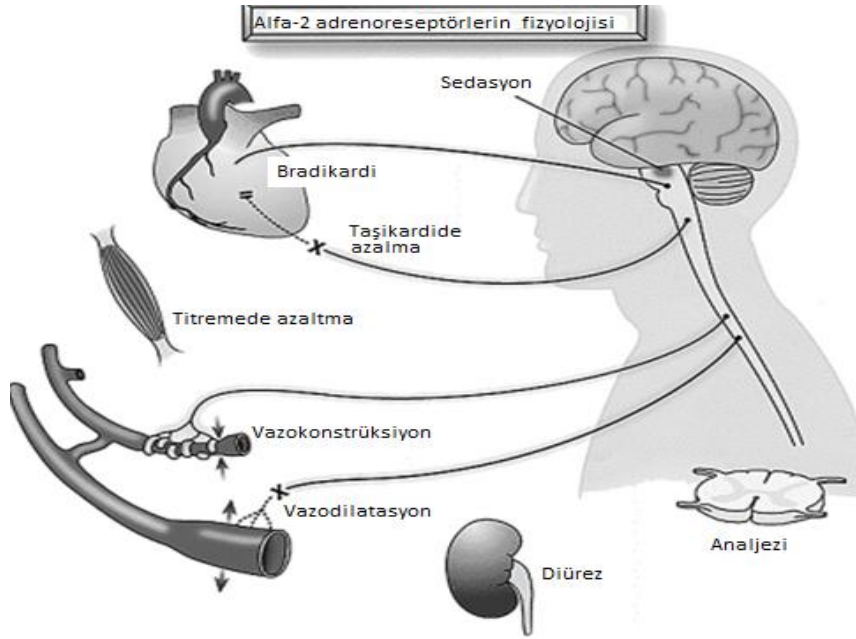
Deksmedetomidin lipofilik, 7,1 iyonizasyon sabitine (PKa) sahip, molekül ağırlığı 236,7 ve suda tamamen çözünebilen bir maddedir. Farmakolojik olarak medetomidinin aktif d-izomeridir (55). Dağılım yarı ömrü 6 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2 saattir. Deksmetomidinin neredeyse tamamı karaciğerde glukuronoid ve sitokrom P450 metabolizmasıyla biyotransformasyona uğrar ve atılımının yaklaşık % 95' i idrarla, % 5' i dışkıyla gerçekleşir (3, 56).

Alfa adrenerjik reseptörler $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. $\alpha 2$ adrenerjik reseptörler merkezi ve periferik sinir sisteminde, kalpte, plateletlerde, böbrek, karaciğer, pankreas, gözler ve damar düz kasında yerleşmişlerdir. $\alpha 2$ adrenerjik reseptörler $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ ve $\alpha 2C$ olmak üzere 3 alt tipi vardır (57). Bu reseptörler G protein kenetli transmembran reseptörlerdir. G proteinlerinin aktive olmasıyla cAMP (siklik adenosin monofosfat) miktarında azalmayla birlikte adenilat siklaz inhibisyonu gerçekleşir ve iyon kanalları aktive olur. Potasyum kanallarının açılmasıyla hücre membranı hiperpolarize olur, bunun sonucunda sinir terminallerinde bulunan kalsiyum kanalları inhibe olur (3, 53). $\alpha 2$ adrenerjik reseptörler presinaptik ve postsinaptik olarak farklı şekilde lokalize olmuşlardır. Presinaptik $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını inhibe eder (3).



Şekil 10. Presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin etki mekanizması (3).

Merkezi sinir sistemindeki (MSS) postsinaptik α_2 reseptörlerin, α_2 agonistleri tarafından aktivasyonu ile sempatik inhibisyon; bunun sonucunda kalp hızında ve kan basıncında azalma, sedasyon ve anksiyolitik etki görülür. Omurilikteki α_2 adrenerjik reseptörlere α_2 agonistlerinin bağlanması analjeziye, damar düz kasındaki periferik α_2 reseptörlerin aktivasyonu damar düz kasında kasılma ve α_2 agonistlerinin hızlı uygulanması geçici hipertansiyona neden olur (54). Diğer sistemlere olan etkisi tükürük sekresyonu, intestinal motilite ve gastrointestinal sıvı sekresyonunda azalma, renin salınımında inhibisyon, glomerüler filtrasyonda artma, su ve sodyum sekresyonunda artma, intraoküler basınç, insülin salınımı ve kortizol salınımında azalma şeklindedir (3).



Şekil 11. α_2 agonistlerin vücuttaki etkileri (54).

2.4.2. Deksmetomidinin etkileri

2.4.2.1. Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri

Deksmetomidin anksiyolitik ve sedatif etkisini MSS’de major adrenerjik inervasyon yeri olan locus sereleus (LC)’daki postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla gösterir. LC uyku, uyanıklık ve anksiyete gibi beyin fonksiyonlarının düzenlendiği merkezdir. α_2A adrenerjik reseptörlerden yoksun transgenik farelerde sedasyon ve anksiyoliz görülmemesi, bu reseptörlerin yoğun olarak bulunduğu LC’un bu fonksiyonları düzenlediğini göstermektedir (3, 58). Deksmetomidin, kortikal etkili olmadığından dolayı kooperasyonlu sedasyon yapar, hasta kolayca uyku durumundan uyanıklık durumuna geçer ve uyarıcı verilmediğinde tekrar uyku durumuna geçer (59-63).

α_2 agonistlerin analjezik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkisini omurilikte bulunan α_2 adrenoreseptörler üzerinden yaptığı düşünülmektedir. LC’den köken alarak inen noradrenerjik sinir lifleri omurilik arka boynuzuna yayılırlar (60). Bu

yolağın uyarılması noradrenalin salınımıyla alakalı olarak analjezi sağlar. İntratekal olarak uygulanan deksmedetomidinin, sistemik uygulamalarla aynı seviyede analjezik etki gösterdiği görülmüştür. Bu da analjezik etkisinin omurilikteki $\alpha 2$ reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği fikrini desteklemektedir (60, 61, 62). Deksmetomidin, opioidlerle uygulandığında sinerjik etki yapar ve daha fazla analjezi sağlayıp opioid ihtiyacını azaltır (61). İlave olarak intratekal uygulanan noradrenalinin ağrı medyatörlerinden substans-P ve calcitonin gene-related peptid (CGRP) salınımını inhibe ederek doz bağımlı olarak ağrıyı azalttığı görülmüştür (60). Ayrıca bilinmeyen mekanizmalarla titremeyi önleyici etkisi olduğu görülmüştür (54).

2.4.2.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Deksmetomidinin kardiyovasküler sisteme etkisi merkezi ve periferik mekanizmalar sonucudur. MSS' de $\alpha 2$ adrenoreseptörlerin uyarılması sempatotik etki yaparak kandaki katekolamin seviyesinde azalma gerçekleşir. Bu da kan basıncında azalma ve kalp hızında azalmayla sonuçlanır (63). Damar düz kasında bulunan $\alpha 2$ adrenoreseptörler vazokonstriksiyona neden olur. Bundan dolayı hızlı deksmedetomidin infüzyonunun ilk etkisi geçici hipertansiyondur (60, 59).

2.4.2.3. Solunum sistemine etkisi

Deksmetomidinin solunum sistemine minimal etkisi vardır (64). Yüksek doz ilaç uygulanan hastalarda bile solunumu etkilemediği görülmüştür (63). Yoğun bakım hastalarında plasebo ve deksmedetomidin alan hastalarda ekstübasyon sonrası solunum fonksiyonları arasında belirgin fark görülmemiştir (65).

2.4.2.4. Endokrin sistem üzerine etkisi

Büyük cerrahi operasyon geçiren yoğun bakım hastalarına uygulanan deksmedetomidinin, plazma katekolamin seviyesini, insülin ve kortizol salınımını azaltırken, büyüme hormonu salınımını artırdığı görülmüştür (68). Kortizol sentezi

üzerine inhibitör etkisi adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımında azalma yaparak gerçekleştirir (67). Gastrointestinal sistemde hiposalivasyon ve hipomotiliteye yol açar (3).

2.4.2.5. Böbrek üzerine etkisi

Böbrekteki α_2 adrenoreseptörlerin uyarılması üriner sistemde diüreze ve natriüreze sebep olur (68). Deksmetomidin idrar osmolaritesini azaltıp, serbest su klirensini artırır (69, 70). Diüretik etkisini vazopressin salınımında azalma, renin salınımında inhibisyon, atriyal natriüretik peptit salınımında artma yaparak gösterir (3, 68). Yapılan hayvan çalışmalarında dekmedetomidin kardiyak outputta azalmayla birlikte beyin, sindirim sistemi organları, deri, kas ile böbrek kan akımında da azalmaya sebep olmuştur (71).

2.4.3. Deksmetomidinin klinik kullanımı

Deksmetomidinin tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur; Daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde destekleyici ajan olarak kullanılır (54). α_2 adrenoseptör agonistlerinin sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri hastanın cerrahi uygulamalara hazırlığı için ilgi çekmiş ve bunlar içinde de en çok klonidin ve dekmedetomidin üzerinde yoğunlaşmıştır (3). Endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlaması, anestezi ve analjezi gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır (52, 72).

Lawrence ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptığı çalışmada dekmedetomidinin 0,1, 1 ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ olarak 3 farklı dozu uygulanmış ve doza bağlı olarak, kardiyak outputta azalma görülmüştür. Aynı çalışmada dekmedetomidinin; beyin, sindirim sistemi organları, deri, kas ile böbrek kan akımında ve oksijen tüketiminde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Dekmedetomidinin 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’lık dozunun ise böbrek kan akımında % 30’ luk bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (71). Dekmedetomidinin oksijen tüketiminde ve böbrek kan akımında

azalmaya neden olması, bize böbrek İ/R hasarında iyileştirici etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda ve Fizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Deney hayvanları

Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden alınan 320-370 gram ağırlığında olan Sprague-Dawley cinsi toplam 40 adet erkek sıçan kullanıldı. Bu çalışmada yapılan bütün uygulamalar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'nun protokolüne uygun olarak yapılmıştır. Hayvanlar 20-22° C sıcaklık aralığında, havalandırılmalı, 12 saat aydınlık-karanlık periyodu olacak şekilde istedikleri kadar yem ve su alabilecekleri ortamda bakımları yapıldı. Su olarak şehir musluk suyu, yem olarak standart pellet sıçan yemi kullanıldı. Deneyde kullanılacak sıçanlar, randomize olarak herbirinde 10 sıçan olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

1. Grup (kontrol): Böbreğe iskemi-reperfüzyon uygulanmadan sol böbrek alındı.
2. Grup (İ/R): Sağ böbrek diseke edilerek sol böbreğe 40 dk iskemi ve 3 saat reperfüzyon uygulandı.
3. Grup (İ/R + deks100): Sağ böbrek diseke edilip sol böbreğe 40 dk iskemi ve 3 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi başlangıcında 100 µg/kg deksmedetomidin intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.
4. Grup (İ/R+deks10): Sağ böbrek diseke edilip sol böbreğe 40 dk iskemi ve 3 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi başlangıcında 10 µg/kg deksmedetomidin i.p. olarak uygulandı.

3.2. Cerrahi Uygulamalar

Deneye alınacak sıçanlara işlem öncesi 1,2 g/kg üretan ip verilerek anestezi altına alındı. Karın povidon iyotla silindikten sonra orta hattın açıldı ve periton geçilerek karın boşluğundan böbreğe ulaşıldı.

1. Gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadan, sol böbrek alındıktan sonra kalplerinden kan alınarak sakrifiye edildi. 2. Gruptaki hayvanların karınları orta hattın açılarak sağ böbreğe ulaşıp atravmatik 4,0 ipek cerrahi iplikle sağ böbrek diseke edildi. Sol böbreğe ulaşıp renal arter görüldü ve sol renal artere klemp kullanılarak kan akımı engellendi, renk değişimi gözlendi. Sol böbreğe 40 dk iskemi ve sonrasında klemp kaldırılarak 3 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi ve reperfüzyon uygulaması esnasında sıvı replasmanı sağlamak için 40 dk aralıklarla 3 defa her birinde 0,5 cc olmak üzere toplam 1,5 cc % 0,9 NaCl solüsyonu i.p. verildi. Sıçanlar 3 saatlik reperfüzyon uygulaması sonunda kalplerinden kan alınarak sakrifiye edildi. Alınan kanlar jelli biyokimya tüplerine konulup santrifüj edilip serumları BUN, kreatinin ve TNF- α analizi için -80° C' lik derin dondurucuya konuldu. Deney sonunda sol böbrek alınarak CAT, SOD, MDA, GSH tayininde kullanmak için -80° C derin dondurucuya konuldu. 3. Gruptaki sıçanlara İ/R grubundaki hayvanlara uygulanan tüm cerrahi işlemler yapıldı. İskeminin başlangıcında 100 μ g/kg deksmedetomidin i.p. olarak uygulandı ve 40 dk böbrek iskemisinin ardından 3 saat reperfüzyon sağlandı. 3. gruptan 2 sıçan anestezi altına alındıktan hemen sonra öldü. 4. Gruptaki sıçanlara da İ/R grubundaki tüm cerrahi işlemler yapıldı. Böbrek iskemisinin başlangıcında 10 μ g/kg deksmedetomidin i.p. olarak uygulandı. 40 dk iskeminin ardından 3 saat reperfüzyon sağlandı. 4. gruptan bir sıçan anestezi altına alındıktan hemen sonra öldü.

3.3. Dokuların Biyokimyasal Analizlere Hazırlanması

Derin dondurucuya konulan böbrek dokusu biyokimyasal analiz işlemlerinin yapılması için derin dondurucudan çıkarıldı. Böbrek dokusu çözöldükten sonra serum fizyolojik (SF) ile yıkanıp tek tek tartıldı. Homojenizasyon işleminin yapılacağı cam tüplere konulan dokulara 2 ml Tris-HCl (pH=7,4) tamponu eklendi.

Homojenizasyon işlemi sırasında dokuların bozulmaması için cam tüpler, içerisinde buz olan kaba alındı. Dokular 16.000 devir/dk hızda 3 dk homojenize edildi (IKA, Germany). Homojenata 6 ml Tris-HCl eklenerek karışması sağlandı. Elde edilen homojenatın bir bölümü MDA ve GSH ölçümü için ependorf tüplere alındı. Homojenatın kalanı SOD ve CAT enzim aktivitesi ölçümü için 10 saniye olmak üzere 3 defa sonifike edilip, 3220 rpm' de 4 C° sıcaklıkta 30 dk santrifüj edildi. Santrifüjle süpernatantlar elde edildi.

3.4. Analizlerin yapılması

3.4.1. SOD Enzim Aktivitesi Ölçümü

SOD aktivitesi Sun ve arkadaşlarının metoduna göre ölçüldü (73). Bu metoda göre SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz etkisiyle üretilen süperoksidin nitrobluetetrazolium' u (NBT) indirgemesiyle bakılmaktadır. Süperoksit radikali NBT' yi redükte ederek renk değişimi yapar. Renk değişimi 560 nm' de maksimum absorbands verir. SOD enzimi bulunmadığında indirgeme olduğundan mavi-mor renk oluşur. SOD enzimi bulunduğu anda ise NBT indirgemesi olmayıp enzim aktivitesi oranına göre açık renk oluşur.

Ölçülen absorbandslar aşağıdaki formülle numunelerdeki % inhibisyon değeri bulundu.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{A_k - A_n}{A_k} \cdot 100$$

A_k = Absorbans kör

A_n = Absorbans numune

1 Ü SOD, NBT indirgemesini % 50 inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edilir.

3.4.2. Katalaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

CAT aktivitesi Aebi' nin metoduna göre ölçüldü (74). Ölçüm, eklenen H₂O₂' nin CAT enzimi tarafından su ve oksijene ayrıştırılması ve bu ayrışmanın ultraviyole (UV) spektrofotometrede absorbands azalması olarak ölçülmesi şeklindedir. Absorbans CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılı şekilde azalır. H₂O₂' nin UV

spektrofotometre analizinde maksimum absorbands 240 nm dalga boyudur ve ölçümler bu dalga boyunda yapılır. İlk okunan absorbands A_1 , son okunan absorbands A_2 , süre (saniye) Δt olarak

$$K = (2,3 \log A_1 / A_2) / \Delta t \text{ (saniye)}$$

Aktivite K/g protein şeklinde ifade edildi.

3.4.3. Glutasyon ölçümü

Glutasyon ölçümü Ellman'ın metoduna göre yapıldı (75). Ölçüm için tris hidroklorürle hazırlanan homojenatlar kullanıldı. Homojenatlar % 10' luk trikloroasetik asit solüsyonuyla karıştırılıp 4000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi. Böylece proteinlerden ayrıştırılmış ekstrakt elde edilmiş oldu. Proteinsiz ekstrakta 0,3 molarlık disodyum fosfat solüsyonu eklendi. Sonrasında ise sodyumsitrat ve 5,5 - dithiobis-2-nitrobenzoik asit ile hazırlanan solüsyon eklendi. Spektrofotometrede 410 nm dalga boyunda okunarak kaydedildi. Sonuçlar $\mu\text{mol/g}$ doku olarak ifade edildi.

3.4.4. Malondialdehit Ölçümü

Lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA ölçümü Uchiyama ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı (76). Metod MDA'nın aerobik şartlarda 95° C' de tiyobarbitürik asitle tepkimeye girmesiyle meydana gelen pembe ürünün, N- butanol fazında ekstrakte edilen süpernatanın spektrofotometrede 535 ve 520 nm' de ölçülmesi prensibine dayanır. 1, 1, 3,3 Tetrametoksipropan ile hazırlanan farklı yoğunluklardaki standartlar ve bunlardan çizilen standart grafiği ile sonuçlar değerlendirildi. Sonuçlar $\mu\text{mol/g}$ doku olarak ifade edildi.

3.4.5. Protein Ölçümü

Homojenattan protein tayini Lowry yöntemiyle yapıldı (77, 78). Bu yöntemin prensibi alkali ortamda bakır-protein kompleksi meydana gelerek Folin-ciocalteu-phenol reaktifini redükte etmesi ve mavi renk oluşmasıdır. Protein yoğunluğu yüksekse oluşan mavi renk daha koyu olur. Folin reaktifi alkali bakır-protein

çözeltilisine eklenip vortekslendi. Böylece folin reaktifi parçalanmadan indirgenme gerçekleştirildi. 750 nm dalga boyunda spektrofotometrede numuneler ve standartlar ölçüldü. Standart grafiğine göre sonuçlar hesaplandı ve $\mu\text{g/ml}$ olarak ifade edildi.

3.4.6. TNF- α , BUN ve cre ölçümü

BUN ve Cre ölçümü İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. TNF- α ölçümü serumda ebioscience marka sıçan TNF- α kitleriyle ELISA yöntemine göre yapıldı.

3.4.7. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15,0 for Windows paket programı ile yapıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-max) şeklinde ifade edildi. Gruplardaki nicel değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA analizi; çoklu karşılaştırılmalarda ise homojen varyans gösteren değişkenlere post hoc Tukey testi, göstermeyen değişkenlere Tamhane T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen tüm ölçüm sonuçları Tablo 2, ve 4' te, istatistiksel olarak p değerleri ise Tablo 3 ve 5' te verilmiştir.

Tablo 2. Böbrek dokusunda MDA, SOD, CAT ve GSH düzeyleri.

Gruplar		n	MDA μmol/g doku	SOD U/mg protein	CAT K/g protein	GSH μmol/g doku
1	Kontrol	10	832 ± 153	46,81 ± 4,11	69,46 ± 11,40	2,39 (2,07-2,59)
2	I/R	10	1202 ± 310	36,02 ± 1,50	55,85 ± 8,44	1,73 (1,18-1,94)
3	I/R+Dex100	8	864 ± 141	45,91± 3,64	66,40± 9,47	1,20 (0,89-2,14)
4	I/R+Dex10	9	934 ± 264	42,95± 4,66	57,68 ± 9,18	1,18 (0,92-1,76)

Tablo 3. Böbrek dokusunda MDA, SOD, CAT ve GSH düzeylerinin gruplararası karşılaştırmalardaki p değerleri.

Karşılaştırılan gruplar	MDA μmol/g doku	SOD U/mg	CAT K/g protein	GSH μmol/g
1-2	0,029*	0,0001*	0,018*	0,0001*
1-3	AD	AD	AD	0,001*
1-4	AD	AD	AD	0,0001*
2-3	AD	0,0001*	AD	AD
2-4	AD	0,001*	AD	AD
3-4	AD	AD	AD	AD

*: p değerleri, AD: anlamlı değil.

Tablo 4. Gruplararası BUN, Cre ve TNF- α düzeyleri.

Gruplar		n	BUN mg/dl	Cre mg/dl	TNF- α ng/dl
1	Kontrol	10	22,20 $\pm$ 2,04	0,49 (0,34-1,38)	7,91 $\pm$ 0,62
2	I/R	10	32,30 $\pm$ 2,75	0,98 (0,93-1,18)	8,61 $\pm$ 0,61
3	I/R+Dex100	8	27,00 $\pm$ 2,51	0,82 (0,68-0,93)	8,05 $\pm$ 0,95
4	I/R+Dex10	9	29,56 $\pm$ 2,19	0,83 (0,76-1,01)	7,74 $\pm$ 0,55

Tablo 5. Gruplararası BUN, Cre ve TNF- α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalardaki p değerleri.

Karşılaştırılan gruplar	BUN mg/dl	Cre mg/dl	TNF- α ng/dl
1-2	0,0001*	0,002*	AD
1-3	0,001*	0,003*	AD
1-4	0,0001*	0,002*	AD
2-3	0,0001*	0,0001*	AD
2-4	AD	0,006*	0,046*
3-4	AD	AD	AD

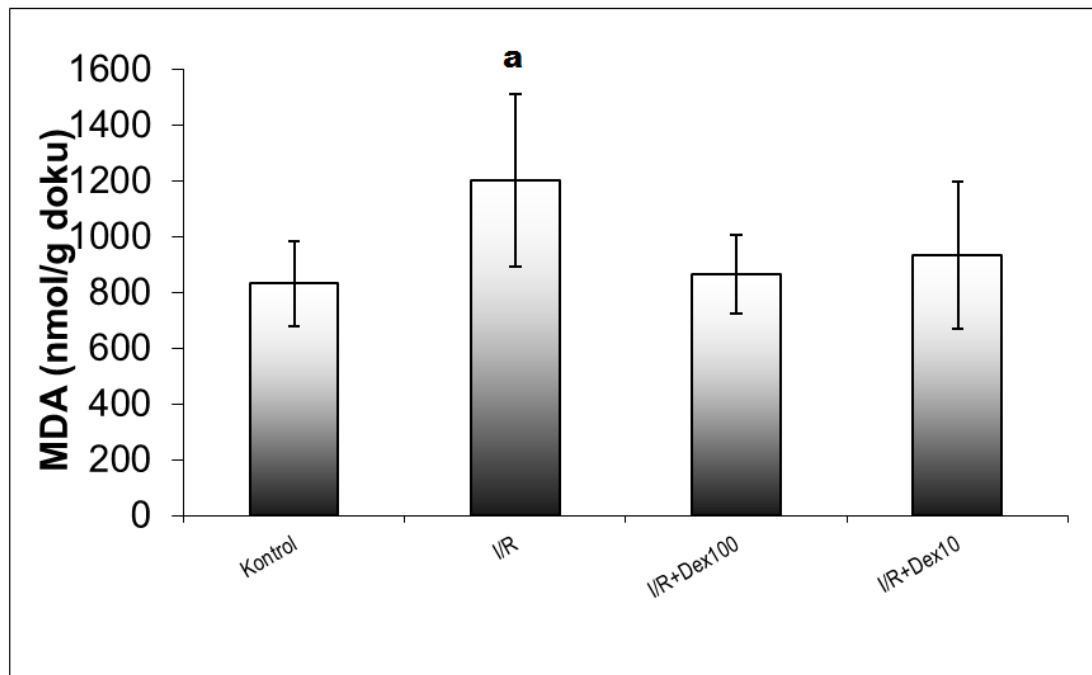
*: p değerleri, AD: anlamlı değil.

4.1. Deksmetomidinin böbrek dokusunda MDA seviyesi üzerine etkisi

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki MDA seviyesi şekil 12' de ve tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

- MDA seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında, I/R grubunda belirgin artış ($p < 0.05$), I/R+Deks100 ve I/R+Deks10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

- İlaç uygulanan gruplar, İ/R grubu ile kıyaslandığında, İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 gruplarında MDA seviyesinde azalma meydana geldiği ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).
- İ/R+Deks100 grubu ile İ/R+Deks10 grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü ($p>0.05$).



a: Kontrol grubuna göre anlamlı.

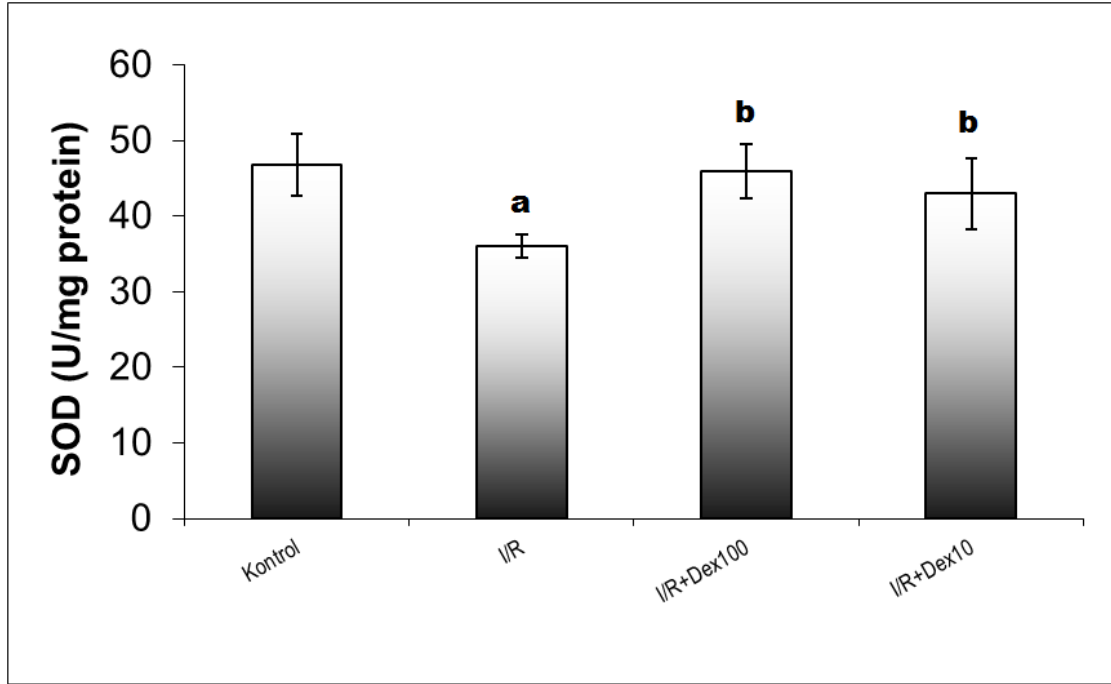
Şekil 12: Gruplardaki MDA miktarları.

4.2. Deksmetomidinin böbrek dokusunda SOD aktivitesi üzerine etkisi

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki SOD aktivitesi şekil 13' de ve tablo 2 ve 3' de gösterilmiştir.

- SOD aktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandığında İ/R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu ($p<0.05$), İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı görüldü ($p>0.05$).
- İlaç uygulanan gruplar, İ/R grubu ile kıyaslandığında, İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 gruplarında artma meydana geldiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

- İ/R+Deks100 grubu ile İ/R+Deks10 grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü ($p>0.05$).



a: Kontrol grubuna göre anlamlı, b: İ/R grubuna göre anlamlı.

Şekil 13: Gruplardaki SOD miktarları.

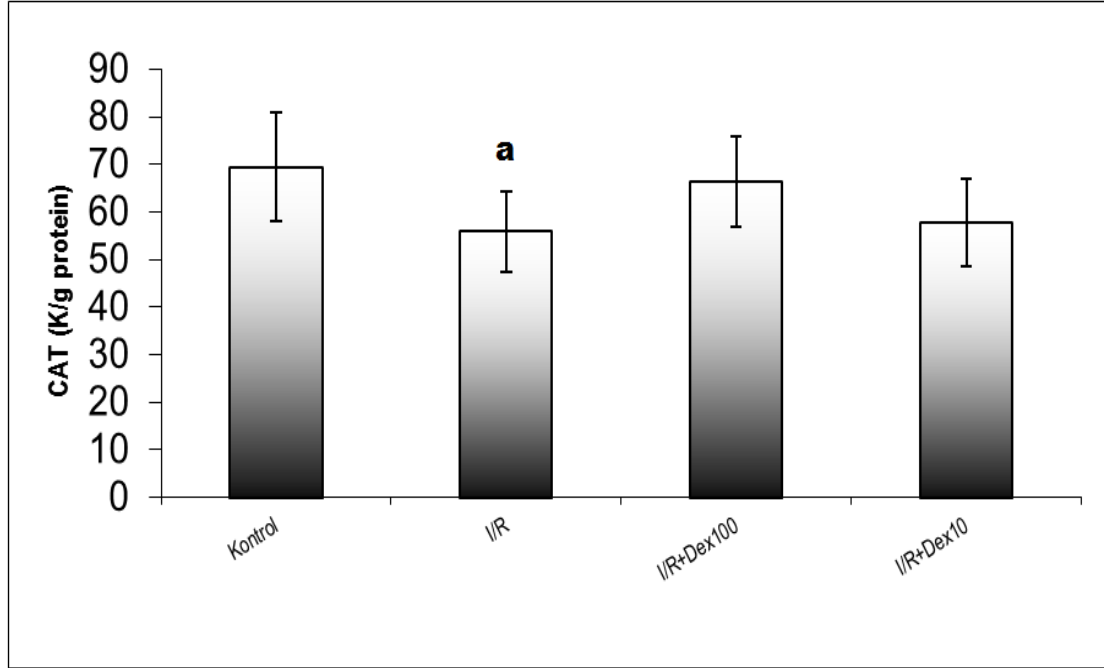
4.3. Deksmetomidinin böbrek dokusunda CAT aktivitesi üzerine etkisi

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki CAT aktivitesi şekil 14' de ve tablo 2 ve 3' de gösterilmiştir.

- CAT enzim aktivitesi, kontrol grubu ile İ/R grubu kıyaslandığında; İ/R grubunda kontrol grubuna göre belirgin bir düşüş olduğu görüldü ($p<0.05$). İ/R+Deks100 grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$). İ/R+Deks10 grubunda ise, kontrol grubuna göre azalma olduğu görüldü; ancak meydana gelen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).
- İlaç uygulanan gruplar İ/R grubu ile kıyaslandığında, İ/R+Deks100 grubunda CAT aktivitesinde artma olduğu; ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı

olmadığı görüldü. İ/R+Deks10 grubunda ise hafif bir artış meydana geldiği ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

- İ/R+Deks100 grubu ile İ/R+Deks10 grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü ($p>0.05$).



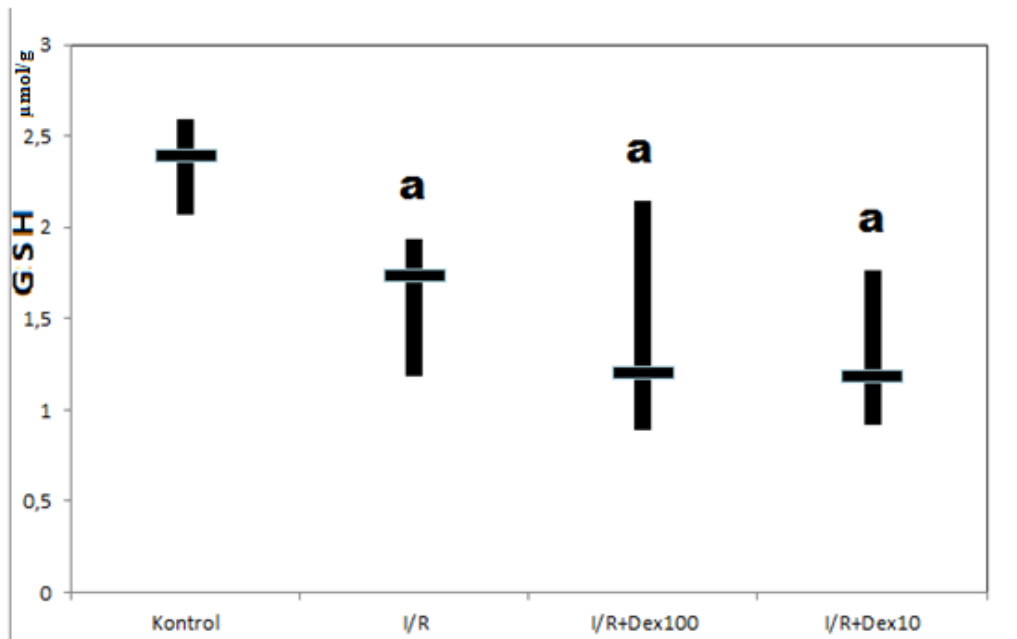
a: Kontrol grubuna göre anlamlı.

Şekil 14: Gruplardaki CAT miktarları.

4.4. Deksmetomidinin böbrek dokusunda GSH seviyesi üzerine etkisi

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki GSH seviyesi şekil 15’ de ve tablo 2 ve 3’ de gösterilmiştir.

- GSH seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında İ/R, İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 gruplarında azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).
- İlaç uygulanan gruplar, İ/R grubu ile kıyaslandığında, İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 gruplarında azalma meydana geldiği ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).
- İ/R+Deks100 grubu ile İ/R+Deks10 grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($p>0.05$).



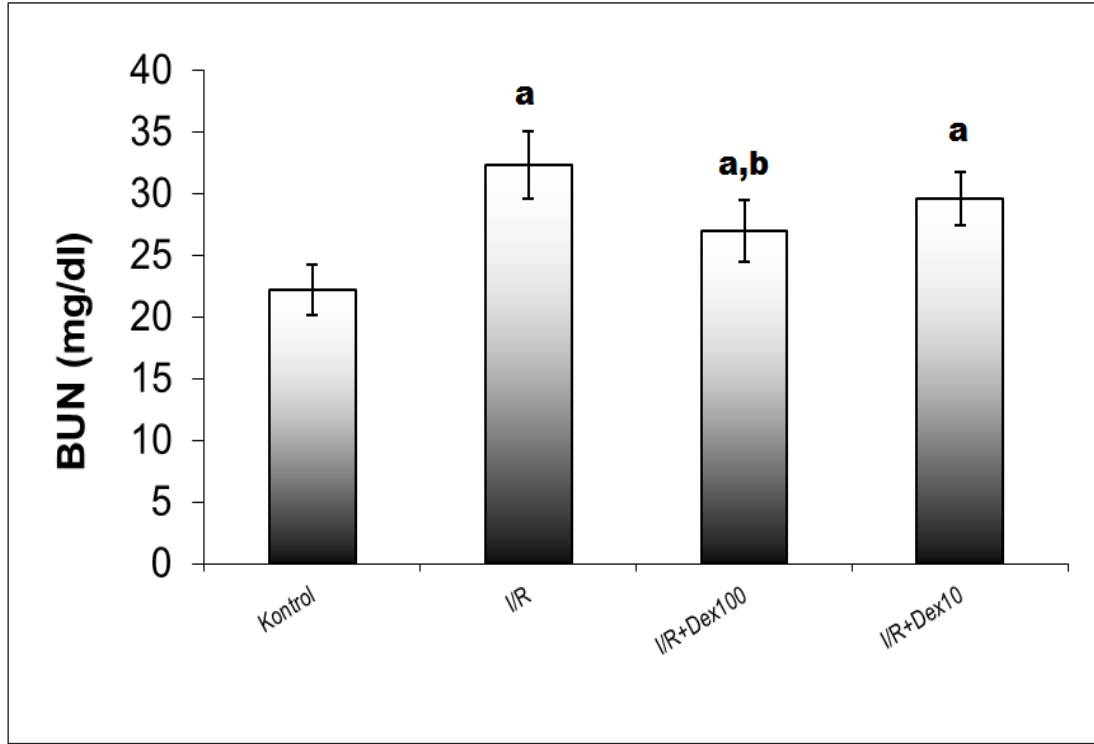
a: Kontrol grubuna göre anlamlı. Grafikteki dikey çizgiler deney gruplarındaki GSH seviyesinin bulunduğu aralığı, yatay çizgiler ortanca değeri ifade etmektedir.

Şekil 15. Gruplardaki GSH dağılımı.

4.5. İskemi reperfüzyon sonrası serum BUN düzeylerinin karşılaştırılması

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki BUN düzeyleri şekil 16, tablo 4 ve 5' de gösterilmiştir.

- BUN seviyesi kontrol ile kıyaslandığında; İ/R, İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı artma meydana geldiği ($p < 0.05$) tespit edildi.
- İlaç uygulanan gruplar, İ/R grubu ile kıyaslandığında, İ/R+Deks100 grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). İ/R+Deks10 grubunda azalma olsada, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).
- İ/R+Deks100 grubu ile İ/R+Deks10 grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü ($p > 0.05$).



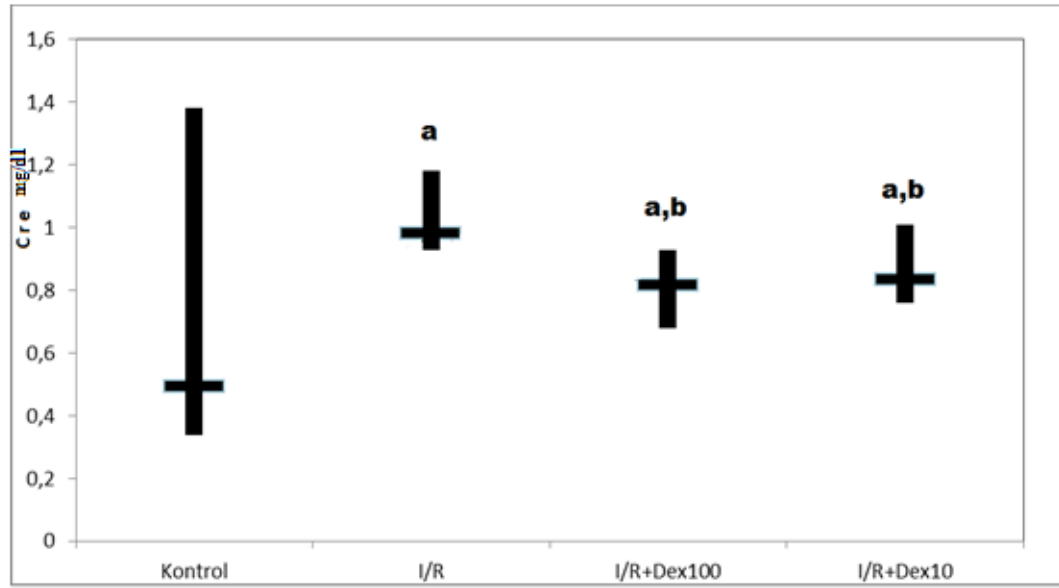
a: Kontrol grubuna göre anlamlı, b: I/R grubuna göre anlamlı.

Şekil 16: Gruplarda serum BUN değerleri.

4.6. İskemi reperfüzyon sonrası serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki Cre düzeyleri şekil 19, tablo 4 ve 5' de gösterilmiştir.

- Cre seviyesi kontrol ile kıyaslandığında; I/R, I/R+Deks100 ve I/R+Deks10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı artma meydana geldiği ($p<0.05$) tespit edildi.
- İlaç uygulanan gruplar, I/R grubu ile kıyaslandığında, I/R+Deks100 ve I/R+Deks10 gruplarında, istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu ($p<0.05$) tespit edildi.
- I/R+Deks100 grubu ile I/R+Deks10 grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü ($p>0.05$).



a: Kontrol grubuna göre anlamlı, b: İ/R grubuna göre anlamlı. Grafikteki dikey çizgiler deney gruplarındaki Cre seviyesinin bulunduğu aralığı, yatay çizgiler ortanca değeri ifade etmektedir.

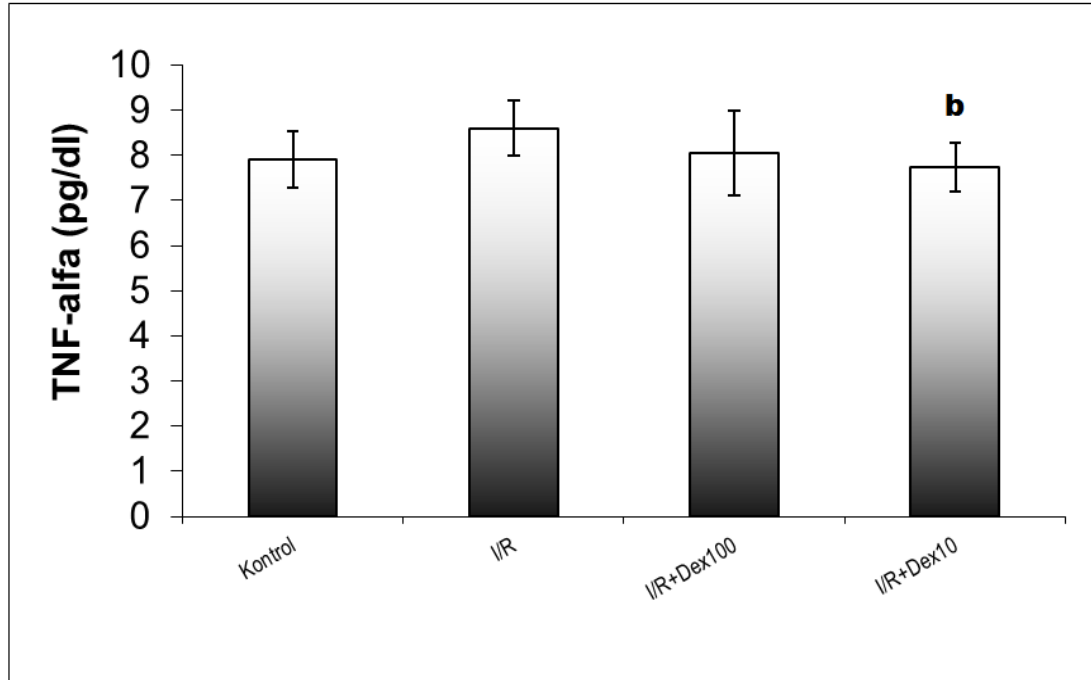
Şekil 17. Gruplarda serum Cre değerleri.

4.6. İskemi reperfüzyon sonrası serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması

İskemi reperfüzyon sonrası gruplar arasındaki TNF- α düzeyleri şekil 18, tablo 4 ve 5’ de gösterilmiştir.

- TNF- α seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında, İ/R grubunda artış gerçekleştiği, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 gruplarında kontrol grubuna göre değişiklik meydana gelmediği görüldü ($p>0.05$).
- İlaç uygulanan gruplar, İ/R grubu ile kıyaslandığında, TNF- α seviyesi İ/R+Deks100 ve İ/R+Deks10 gruplarında İ/R grubuna göre bir azalma meydana gelmesine rağmen, bu azalma sadece İ/R+Deks10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) görüldü.

- İ/R+Deks100 grubu ile İ/R+Deks10 grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü.



b: İ/R grubuna göre anlamlı.

Şekil 18. Gruplarda serum TNF- α değerleri.

5.TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, böbreğe uygulanan İ/R' nin antioksidan enzim aktivesini azalttığı, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesini artırdığı, böbrek fonksiyonunda bozulmaya bağlı olarak BUN, Cre seviyesinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir. İ/R sırasında $\alpha 2$ adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin uygulanmasının, antioksidan enzim aktivitesinde artışa, BUN, Cre ve TNF- α seviyesinde azalmaya neden olarak koruyucu rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Elde edilen bulguların, deksmedetomidinin klinik kullanımının genişlemesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde deksmedetomidinin oksidatif stres hasarına ilişkin az sayıda çalışmaya rastlandı. İnci ve arkadaşları 30 dk iskeminin ardından 60 dk reperfüzyon uyguladıkları sıçanlardaki mezenter İ/R modelinde 5 mg/kg/saat intravenöz deksmedetomidin infüzyonunun, oluşan ROS artışını engellediğini saptamışlardır. Bu çalışmada deksmedetomidin verilen İ/R grubunda GSH miktarındaki artış ve MDA düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (79).

Çalışmamızda İ/R grubunda kontrole göre anlamlı artış saptandı. MDA seviyesindeki bu artış İ/R esnasında oluşan oksidatif hasarın göstergesidir. Buna sebep olarak reperfüzyon esnasında, KO enzimi tarafından oluşturulan süperoksit radikalının oluşturduğu oksidatif stresi ve İ/R sırasında böbrek dokusunda biriken nötrofillerin, solunumsal patlama olayı ile oluşturduğu serbest radikallerin etkisiyle gerçekleşen lipid peroksidasyonunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ilaç uygulanan gruplardaki MDA seviyesinin, İ/R grubuna göre düştüğünü gözlemledik; ancak bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç verilen gruplardaki MDA seviyesindeki bu düşüşe sebep olarak, deksmedetomidinin sempatolitik etkisiyle kalp debisini azaltmasını ve böylelikle reperfüzyon sonrası böbrek kan akımının azalmasını düşünmekteyiz. Böbrek kan akımındaki azalma, reperfüzyon sonrası böbrek dokusuna daha az oksijen gitmesine neden olur. Dokuya giden oksijen seviyesindeki azalma ise elektron transferinde oksijen molekülünü kullanan KO enziminin oluşturduğu süperoksit radikalının miktarında azalmaya neden olduğu; dolayısıyla MDA oluşumuna yol açacak reaksiyonları azalttığını düşünmekteyiz. Yine böbrek kan akımındaki azalmanın böbreğe daha az nötrofil taşınmasına ve

dokuya göç eden nötrofil miktarında azalmaya neden olabileceği akla gelmektedir. Aktif nötrofillerde solunumsal patlama olarak adlandırılan reaksiyonlar sonrasında oluşan serbest radikallerdeki azalmanın, MDA seviyesindeki azalmanın başka bir nedeni olabileceğini düşünüyoruz.

İskemik bir organın reperfüzyonu, genellikle şiddetli doku hasarı ile sonuçlanmakta olup; bu durum iskemik dönemin kendisinden çok yeniden oksijenlenmesinin bir sonucudur. Hayvan deneyleri, hücre ve doku kültürü ile biyokimyasal alanda yapılmış olan birçok çalışma, yeniden oksijenlenmenin zararlı etkileri sonucunda meydana gelen SOR miktarının aşırı derecede artış gösterdiğini, bu durum karşısında da vücutta yer alan SOR tutucu antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kaldığını ve sadece reperfüze olan dokunun yanında tüm vücut organlarını da etkileyebileceğini göstermiştir (80).

Ayoglu ve arkadaşlarının sıçanlarda subaraknoid hemoraji modelinde yaptıkları çalışmada 5 µg/kg ve 10 µg/kg deksmedetomidin dozları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, subaraknoid hemorajiye bağlı olarak gelişen vazokonstriksiyon ve MDA seviyesinde, her iki dozda da azalma olduğu gösterilmiştir (81).

İ/R esnasında hücrelerde birçok metabolik değişiklikler olduğu bilinmektedir. İskemi sırasında oksijen yokluğundan dolayı hücrelerde anaerobik metabolizma kullanılmaktadır. Bu da hücrelerde laktik asit ve fosfat bileşiklerinin birikimi sonucu pH' da düşmeye neden olmaktadır. Hücre içi pH' nın düşmesinin aynı zamanda kromatin kümeleşmesine neden olduğu bilinmektedir (21). Yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre İ/R grubunda böbrek dokusu SOD, CAT enzim aktiviteleri ile GSH düzeyinde anlamlı azalma saptandı. İ/R sırasında hücre içi pH düşmesi ve diğer metabolik değişiklikler, enzimlerin uygun şekilde işlevini yerine getirebileceği koşulları ortadan kaldırdığı fikrini akla getirmektedir. İR grubunda, kontrole göre SOD ve CAT enzim aktivitesinde meydana gelen azalmanın, bu değişikliklerden kaynaklandığını düşünüyoruz. İskemi esnasındaki kromatin kümeleşmesinin, translasyonun gerçekleşmesine engel olarak protein yapısındaki GSH sentezini azalttığı fikri, akla gelen muhtemel mekanizmadır. Yaptığımız çalışmada İ/R grubuna göre deks 100 ve deks10 grubundaki böbrek dokusu SOD enzim aktivitesindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Böbrek dokusu CAT enzim aktivitesi ise İ/R grubuna göre Dek10 grubunda değişmezken, deks100

grubunda arttığı; ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Diğer sonuçlarımızla çelişkili olarak; İ/R grubuna göre ilaç verilen gruplarda GSH seviyesinde azalma görüldü, ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Deksmetomidinin SOD ve CAT enzim aktivitesini hangi mekanizmalar üzerinden yaptığı daha sonraki yapılacak çalışmalarla açıklığa kavuşturulabilir; ancak ilacın böbrek ve diğer dokular üzerinde koruyucu etkisi olduğu başka çalışmalarla ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin tavşanlarda fokal beyin iskemisine, sıçanlarda kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarına, yine sıçanlarda inkomplet beyin iskemisi ve renal iskemiye karşı koruyucu etkileri ortaya konmuştur (4, 5, 6, 7). İlaç verilen gruplarda SOD ve CAT enzim aktivitelerindeki değişikliklerin, ilacın bu koruyucu etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İskemik dokuların reperfüzyonu inflamatuvar reaksiyonları daha fazla artırır. Bazı araştırmacılar reperfüzyonun serbest radikal salınımı, hücre içi ve mitokondriyal kalsiyum dengesizliği ve hasar verici inflamatuvar araçlar ile bağışıklık hücrelerinin birikimine bağlı olarak iskemik kalan dokuyu daha fazla tahrip ettiğini ileri sürmüşlerdir. Birçok dokuda İ/R ilişkili inflamatuvar cevabın önemli bir özelliği kemokinlerin indüksiyonudur. SOR, NF- κ B (nükleer faktör kapa B) aktivasyonu yoluyla sitokin ve kemokin kaskatını tetikler. TNF- α ve IL-1 β (interlökin bir beta) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı iskemik dokularda kemokin sentezini uyarmaktadır (82, 83, 84).

Kandaki monositlerden köken alan makrofajlar diğer lökositlerin aktivitesini uyarabilen proinflamatuvar sitokinleri üretir. Böbrek reperfüzyonu sonrası ilk bir saatlik zaman diliminde makrofajlar hasarlı bölgede infiltre olurlar ve bu infiltrasyon CCR2 ile CX3CR1 denilen sinyal yolağı ile gerçekleşir. Böbreğe infiltre olan makrofajların flow sitometri ile yapılan analizinde, bu lökositlerin IL-1 α (interlökin bir alfa), IL-6 (interlökin altı), IL-12p40/70 ve TNF- α sitokinlerinin önemli üreticileri olduğu gösterilmiştir (84, 85, 86). TNF- α böbrek İ/R sırasında makrofajlar, lökositler ve böbrek tübül hücrelerinden salınan proinflamatuvar bir sitokindir (87).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre İ/R grubunda TNF- α düzeyinde artış saptandı; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çoğu dokuda İ/R ile ilişkili inflamatuvar cevabın önde gelen özelliği kemokinlerin uyarılmasıdır. ROS, NF- κ B aktivasyonu ile sitokin ve kemokin

silsilesini tetikler. TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler iskemik dokuda kemokin sentezini uyarır (82). Hofer S. ve arkadaşlarının farelerde yaptığı deneysel sepsis modelinde deksmedetomidin ve başka bir $\alpha 2$ agonist olan klonidin uygulamasının sepsis gelişen hayvanlarda hayatta kalım oranını yükselttiği, NF-KB aktivasyonunu, mTNF- α , mIL-1 β , mIL-6 seviyelerini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada in vivo olarak kana LPS verilmesi ile oluşturulan deney modelinde klonidinin TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir (88). Qiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sıçanlarda oluşturulan sepsis modelinde 8 saat boyunca 5 $\mu\text{g/kg/saat}$ deksmedetomidin uygulamasının sepsis gelişen hayvanlarda hayatta kalma oranını artırdığı, TNF- α , IL-6 ve caspase-3 seviyesini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (89).

Gu J ve arkadaşlarının farelerde böbrek İ/R hasarına karşı 25 $\mu\text{g/kg}$ dozda i.p. uyguladıkları deksmedetomidinin plazma HMGB-1 (high-mobility group protein B1) ve TLR4 (toll-like receptor 4) ekspresyonunu azaltarak koruyucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (90).

Borovikova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endotoksemi oluşturulan ratlarda periferik vagus sinire yapılan elektiriksel uyarının, serum TNF- α seviyesini ve septik şok gelişimini önlediği görülmüştür (91). Bu çalışma parasempatik uyarının antiinflamatuvar etkiye neden olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda İ/R dex 10 grubunda İ/R grubuna göre TNF- α düzeyi belirgin şekilde azaldı. Buna sebep olarak; deksmedetomidinin, $\alpha 2$ adrenerjik reseptör üzerinden inflamasyonu ve NF-KB aktivasyonunu azaltmasını düşünmekteyiz.

Akut böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon hızında ani düşme ve bununla ilişkili olarak vücutta BUN, Cre gibi atık ürünlerin birikiminin olduğu bir durumdur (20). BUN ve Cre seviyesindeki yükselmeler böbrek fonksiyonundaki bozulmanın bir göstergesidir (24). Curtis ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı çalışmada, sağ böbrek diseke edildikten sonra sol böbreğe 45 dk iskeminin ardından 48 saat reperfüzyon uygulanmış ve 1 $\mu\text{g/saat}$ deksmedetomidin uygulanan sıçanlarda serum Cre seviyesinde anlamlı azalmalar görülmüştür (92). Kocoglu ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı çalışmada, sağ böbrek diseke edildikten sonra sol böbreğe 60 dk iskemi sonrasında 45 dk reperfüzyon uygulanmış ve reperfüzyon ile birlikte 100 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin uygulanmış. Deney sonrası böbrek dokusu histolojik olarak

incelendiğinde deksmedetomidin uygulanan sıçanlarda tübüler hasarın azalttığı rapor edilmiştir (7). Qiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sıçanlarda oluşturulan sepsis modelinde 8 saat boyunca 5 µg/kg/saat deksmedetomidin uygulamasının sepsis gelişen hayvanlarda hayatta kalma oranını artırdığı, caspase-3 seviyesini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (89).

Mevcut tez çalışmasında kontrol grubuna göre İ/R grubunda BUN ve Cre düzeyleri anlamlı bir şekilde arttı. Bu bulgu, bize İ/R sonrası böbreklerde akut tübüler hasarın gerçekleştiğini akla getirmektedir. İ/R ile deks100 grubu karşılaştırıldığında, İ/R grubuna göre deks100 grubunda BUN ve Cre seviyelerinde anlamlı azalmalar görüldü. İ/R ile deks10 grubu karşılaştırıldığında ise deks10 grubunda Cre seviyesinde anlamlı azalma görülse de; BUN miktarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İlaç uygulanan gruplarda BUN ve Cre seviyesindeki azalmalar, ilacın İ/R sonrası böbreklerde akut tübüler hasarı azalttığını bize düşündürmektedir. Bu bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur.

Dekmedetomidin ile yapılan literatürdeki çalışmalarda; antioksidan özelliği olduğu ve inflamasyonu azaltıcı etkisinin olduğu rapor edilmiştir (79, 81, 88, 89, 90). İnflamasyon sonrası lökositlerden salınan litik enzimlerin ve serbest radikallerin hücresel yapılara hasar verdiği bilinmektedir (7). Dekmedetomidinin, inflamasyonu azaltıcı etkisi ve antioksidan özelliğinden dolayı İ/R sonrası akut tübüler hasarı azalttığı, böylelikle de böbrek fonksiyon testlerinden olan BUN ve Cre seviyesini azalttığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışma sonucunda;

1. Böbrek nakli, böbrek kanseri cerrahisi gibi durumlarda karşılaşılan İ/R hasarı serum BUN, Cre düzeyleri ile böbrek dokusu TNF- α düzeylerini arttırmaktadır.
2. Böbrek İ/R hasarı oksidatif strese neden olur. MDA düzeyini artırır; SOD ve CAT enzim aktivitelerini azaltır.
3. Deksmetomidinin 100 μ g ve 10 μ g'lik her iki dozu böbrek oksidatif İ/R hasarını azaltır.
4. Ek olarak deksmedetomidin böbrek İ/R hasarına bağlı BUN ve Cre artışına karşı etkilidir.
5. Deksmetomidinin böbrek iskemi reperfüzyon hasarına karşı sadece oksidatif parametreler yönüyle etkili olması yeterli değildir. Yapılacak olan histoloji, moleküler biyoloji ve diğer çalışmalarla iyileştirici mekanizmaların açığa çıkarılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Yun Y., Duan WG., Chen P., Wu HX., Shen ZQ., Qian ZY., Wang DH. (2009). Ischemic Postconditioning Modified Renal Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Caused By Ischemic Reperfusion Injury in Rats. *Transplant. Proc.*, 41, 3597–3602.
- 2- Fadillioglu E., Kurcer Z., Parlakpınar H., Iraz M., Gursul C. (2008). Melatonin Treatment Against Remote Organ Injury Induced by Renal Ischemia Reperfusion Injury in Diabetes Mellitus. *Arch Pharm Res.*, 31, (6), 705-712.
- 3- Gertler R., Brown C., Mitchell DH., Erin N., Silvius EN. (2001). Dexmedetomidine: a novel sedative –analgesic agent. *BUMC Proceedings*, 14, 13-21.
- 4- Majer C., Steinberg GK., Sun GH., Zhi GT., Maze M. (1996). Dexmedetomidine does not attenuate increases in excitatory amino acids after transient global ischemia in the rabbit. *J Neurosurg Anesthesiol.* 8 (3):230-6.
- 5- Okada H., Kurita T., mochizuki T., Morita K., Sato S. (2007). The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischemia in isolated rat hearts. *Resuscitation.* 74 (3) 538-45.
- 6- Jolkkonen J., Puuren K., Koistinaho J., Kauppinen R., Haapalinna A., Nieminen L., Sivenius J. (1999) Neuroprotection by the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol.*, 7, 372 (1) 31-6.
- 7- Kocoglu H., Ozturk H., Ozturk H., Yilmaz F., Gulcu N. (2009). Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study. *Ren Fail*, 31 (1), 70-4.
- 8- Moore, K.L., Agur, A.M.R. (2006). *Temel Klinik Anatomi.* (A. Elhan, Çev.). Ankara: Güneş Kitabevleri.
- 9- Arıncı, K., Elhan, A. (2006). *Anatomi* (4. bs.). Ankara: Güneş Kitabevleri.
- 10- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy* (40. bs.). London, UK: Churchill Livingstone Elsevier.
- 11- Chung, K.W. (2005). *Gross Anatomy* (5. bs.). United States: Lippincott Williams and Wilkins.

- 12- Putz, R., Pabst, R. (2006). *Sabotta* (22 bs.). (A. Elhan, çev.). İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım 2. Cilt.
- 13- Eşrefoğlu M. (2009). *Genel Histoloji*. (1. bs.). Malatya: Medipres yayıncılık
- 14- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2006). *Tıbbi Fizyoloji*. (11. bs.) (H. Çavuşoğlu., B. Çağlayan Yeğen, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
- 15- Berne RM, Levy MN. (2008). *Fizyoloji*. (5. Bs.). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- 16- Ganong WF. (2002). *Tıbbi Fizyoloji*. (20. bs.). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
- 17- İliçin G., Biberoğlu K., Sülaymanlar G., Ünal S. (2005). *İç Hastalıkları* (2. Bs.). Ankara: Güneş Kitabevi LTD. ŞTİ. 1. Cilt.
- 18- Ozan, E., Koyutürk, L, Sapmaz, T. (2004). Böbrek İskemi-reperfüzyon hasarında antioksidan olarak prostoglandin E1 (PGE1) Kullanımının İncelenmesi: Deneysel Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, 9 (3), 67-71.
- 19- Legrand M., G Mik E., Johannes T., Payen D., Ince, C. (2008). Renal Hypoxia and Dysoxia After Reperfusion of the Ischemic Kidney. *Molmed*, 14 (7-8), 502-516.
- 20- Lameire, N. H., Vanholder, R. (2004). Pathophysiology of ischaemic acute renal failure *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*,18, 21–36.
- 21- Robbins, S. L., Kumar, V., Cotran, R. S. (1995). *Temel Patoloji*. (2. bs.). (U. Çevikbaş çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
- 22- Dirksen, M., Laarman, G., Simoons, M., Duncker, D. (2007). Reperfusion injury in humans: A review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc. Res.*, 74, 343–355.
- 23- Sharfuddin, A. A. Molitoris, B. A. (2011). Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 7 (4), 189-200.
- 24-Bonventre, J. V. (2008). Pathophysiology of acute kidney Injury. *Nephrol roun.*, 6 (7).
- 25- Teke. Z. ,Kabay, B., Özden, A. (2008). İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi. *Pam Tıp Derg.*, 1, 65-72.
- 26- Dobashi, K., Ghosh, B, Orak J. K., Singh, I., Singh, A.,K. Kidney ischemia-reperfusion: Modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000; 205: 1-11.

- 27- Weight, S. C., Bell P. R. Nicholson, F. M. L. (1996). Renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg.*, 83, 162-170.
- 28- George, J., Struthers, A. D. (2009). Role of urate xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc Health Risk Manag.*, 5, 265–272.
- 29- Goligorsky, M. S., Brodsky, S. V., Noiri, E. (2002). Nitric oxide in acute renal failure: NOS versus NOS. *Kidney Int.*, 61, 855–861. Nivorozhkin, A., Szabo, C., Pacher, P. (2006).
- 30- Akcay, A., Nguyen, Edelstein Q, C. L. (2009). Mediators of inflammation in Acute Kidney Injury. *Mediators Inflamm.*, 2009, 2009: 137072.
- 31- Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol rev.*, 58, 87–114.
- 32- Donnahoo, K. K., Meng, X., Ayala, A., Cain, M. P., Harken, A. H., Meldrum, D. R. (1999). Early kidney TNF- α expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 277, 922-929.
- 33- Robinson, J.M. (2009). Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol.* 131 (4), 465-9.
- 34- Kehrer, J. P. (1993). Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. *Crit Rev Toxicol.*, 23 (1) 21-48.
- 35- Valko, M., Leibfritz, D., Moncola, J., Cronin, M.T.D., Mazura, M., Telser, J. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 39, 44–84.
- 36- Young, I. S., Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Clin. Pathol.* 54: 176-186.
- 37- Buonocore, G., Perrone, S., Tataranno M. L. (2010). Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med.* 15, 186-190.
- 38- Flora S. J. S. (2009). Structural chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev.*, 2.4, 191-206.
- 39- Auten, R. L., Davis J. M. (2009). Oxygen toxicity and reactive species: The devil is in the details. *Pediatr res.* 66 (2), 121-7.

- 40- Zadak, Z., Hyspler, R., Ticha, A., Hronek, M., Fikrova, P., Rathouska, J., Hrciarikova, D., Stetina R. (2009). Antioxidants and Vitamins in Clinical Conditions. *Physiol. Res.* 58 (1):13-17.
- 41- Avery, S. V. (2011). Molecular targets of oxidative stres. *Biochem. J.* 434, 201–210.
- 42- Blokhina, O., Virolainen, E., Fagerstedt, K: V. (2003). Antioxidants oxidative damage and oxygen deprivation stres: a Review. *Ann bot.*, 91: 179-194.
- 43- Gardner, H. W. (1979). Lipid Hydroperoxide Reactivity with Proteins and Amino Acids: A Review. *J. Agric. Food Chem.*, 27 (2), 220-229.
- 44- Maynard, S., Schurman, S. H., Harboe, C., Souza-Pinto N., Bohr, V. A. (2009). Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cance and aginng. *Carcinogenesis*, 30 (1) 2-10.
- 45- Akkuş, İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş. Konya.
- 46- Cemeli, E., Baumgartner, A., Anderson, D. (2009). Antioxidants and the comet assay. *Mut Res.*, 681, 51-67.
- 47- Blokhina, O., Fagerstedt, K. V. (2010). Oxidative metabolism ROS and NO under oxygen deprivation. *Plant Physiol Biochem.*, 48, 359-373
- 48- Burton, G.J. and Jauniaux, E. (2010). Oxidative stres. *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol.*,1-13.
- 49- Afonso, V., Chamy, R., Mitrovic, D., Collin, P., Lomri, A. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 74, 324-329.
- 50- Margis, R., Dunand, C., Teixeira, F. K., Margis-Pinheiro, M. (2008). Glutathione peroxidase family– an evolutionary overview. *FEBS J.*, 275, 3959–3970.
- 51- Polat, A. (2004). *Safra Kanalı Ligasyonu Yapılmış Sıçanlarda Aspirinle oluşturulan Mide Doku Hasarında Melatoninin etkisi*. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi, Malatya.
- 52- Carollo, D. S., Nossaman, B. D., Ramadhyani, U. (2008). Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anesthesiol.*, 21:457–461.
- 53- Ma, D., Rajakumaraswamy, N., Maze, M. (2005). α 2-Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection?. *Br Med Bull.*, 71, 77–92.

- 54- Coursin, D. B., Coursin, D. B., Maccioli, G. A. (2001). Dexmedetomidine. *Curr Opin in Crit Care.*, 7,221–226.
- 55- Karadal, A. E. (2009) Sırs ve Sepsis Hastalarında Deksmetomidin ve Propofolün İmmün Sistem Üzerine Etkileri. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana.
- 56- Szumita, P. M., Baroletti, S. A., Anger K. E., Wechsler, M. E. (2007). Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health-Syst Pharm.*, 64: 37-44.
- 57- Calzada, B.C., Aleixandre, A. A. (2001). Alpha-Adenoceptor subtypes. *Pharmacol Res.*, 44 (3), 195-208.
- 58- Correa-Sales, C., Robin, B. C., Maze, M. (1992). A hypnotic response to dexmedetomidine an $\alpha 2$ agonist is mediated in the locus coeruleus in rat. *Anesthesiology*, 76, 948-952.
- 59- - Boztug, N., TemeL, Ü. Y. (2006). Nöroanestezide Deksmetomidin. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim.*, 4, 121-130.
- 60- Gürel, A.İ., Özenç Timlioğlu. (1996). Alfa-2 Adrenerjik Agonistlerin Ağrı Kontrolündeki Yeri. *T Klin Tıp Bilimleri*, 16, 360-363.
- 61- Murrell, J. C., Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg.*, 32, 117–127.
- 62- Yuen, V. M. Y. (2010). Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatric Anesthe.*, 20, 256–264.
- 63- Ramsay, M. A. E., Luterman, D. L. (2004). Dexmedetomidine as a Total Intravenous Anesthetic Agent. *Anesthesiology*, 101,787–90.
- 64- Belleville, J. P., Denham, S.W., Bloor, B. C., Maze, M. (1992). Effect of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 77, 1123-1133.
- 65- Venn, R. M., Hell, J., Grounds, R. M. (2000). Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care.*, 4, 302–308.
- 66- Venn, R.M., Bryant, A., Hall, G. M., Grounds, R.M. (2001). Effect of dexmedetomidine on adrenocortical function and the cardiovascular endocrine and

inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br. j anaesth.*, 86 (5), 650-6.

67- M., Maze., Virtanen, R., Daunt, D., Banks, S. J.M., Stover, P., Feldman, D. (1991). Effects of Dexmedetomidine, a Novel Imidazole Sedative-Anesthetic Agent, on Adrenal Steroidogenesis: In Vivo and In Vitro Studies. *Anesth Analg.*, 73, 204-8.

68- Arcangeli, A., Alo, C. D., Gaspari, R. (2009). Dexmedetomidine Use in General Anaesthesia. *Current Drug Targets*, 10, 687-695.

69- Villela, R. N., Junior P., Carvalho, L. R., Teixeira, A. (2005). Effects of Dexmedetomidine on Renal System and on Vasopressin Plasma Levels. Experimental Study in Dogs. *Rev Bras Anesthesiol.*, 55 (4), 429 – 440.

70- Nascimento, P.V.N., Carvahlo L.R., Teixeria, A.B. (2003). Renal effects of dexmedetomidine experimental study in dogs Anesthesiology. *Rev bras anesthesiol.*, (abstrakt).

71- Lawrence, C. J., Prinzen, F. W., Lange S. (1996). The Effect of Dexmedetomidine on Nutrient Organ Blood Flow. *Anesth Analg.*, 83, 1160-5.

72- Venn, R. M., Karol, M.D., Grounds, R. M. (2002). Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaest.*, 88 (5) 669-75.

73- Sun, Y, Oberley, LW, Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 34, 497-500.

74- Aebi, H. (1974). Catalase. In Bergmeyer HU (ed). *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic Press, New York and London, 673-677.

75- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.*, 82, 70-

76- Uchiyama, M., Mihara, M. (1978). Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Anal Biochem.*, 36, 271-278.

77- Lowry, OH., Rosenbrough, NJ., Farr, AL., Randall, RJ. (1951). Protein measurement with pholin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275.

78- Peterson, GL. (1977). A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. *Anal. Biochem.*, 83, 346-356

79- İnci, F., Doğan, İ. V., Eti1, Z., Deniz, M., Göğüş, F. Y., Yağmur, F. (2007). The effects of dexmedetomidine İnfusion on the formation of reactive oxygen species

during mesenteric ischemia-reperfusion injury in rats. *Marmara Med. J.*, 20, (3), 154-160.

80- Şentürk, H.; Kolankaya, D., Şahin, Y. (2010). Renal İskemi-Reperfüzyonu Sırasında Sıçan Böbreğinde Oluşan Oksidatif Stres Hasarına Silimarin Etkisi. *Çankaya University Journal of Science and Engineering*, 7 (1), 59-74.

81- Ayoglu, H., Gul, S., Hanci, V., Bahadir, B., Bektas, S., Mungan, A. G., Turan, I.O., Acikgoz, B. (2010). The effects of dexmedetomidine dosage on cerebral vasospasm in a rat subarachnoid haemorrhage model. *J. Clin. Neurosci.*, 17 (6), 770-3.

82- Frangogiannis, N. G. (2007). Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost*, 97, 738–747.

83- Ysebaert, D. K., De Greef, K. E., Vercauteren, S. R., Ghielli, M., Verpooten, G. A., Eyskens, E. J., De Broe, M. E. (2000). Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15, 1562-1574.

84- Thurman, J. M. (2007). Triggers of Inflammation after Renal Ischemia/Reperfusion. *Clin. Immunol.*, 123 (1), 7–13.

85- Bajwa, A., Kinsey, G. R., Okusa, M. D. (2009). Immune Mechanisms and Novel Pharmacological Therapies of Acute Kidney Injury. *Curr. Drug Targets*, 10, (12), 1196–1204.

86- Friedewald, J.J., Rabb, H. (2004). Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney int.* 66, (2), 486-91.

87- Suyani, E., Derici, U. B., Sahin, T., Ofluoglu, E., Pasaoglu, H., Erdem, O., Barit, G., Reis A. K., Erten, Y., Arinsoy, T., Sindel, S. (2009) Effects of Everolimus on Cytokines, Oxidative Stress, and Renal Histology in Ischemia-Reperfusion Injury of the Kidney. *Ren Fail.*, 31, 698–703.

88- Hofer, S., Steppan, J., Wagner, T., Funke, B., Lichtenstern, C., Martin, E., Graf, B.M., Bierhaus, A., Weigand, M.A. (2009). Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care.*, 13 (1), 11.

89- Qiao, H., Sanders, R. D., Ma, D., Wu, X., Maze, M. (2009). Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats. *Crit Care.* 13 (4), 136

- 90- Gu, J., Sun, P., Zhao, H., Watts, H. R., Sanders, R.D., Terrando, N., Xia, P., Maze, M., Ma, D. (2011). Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit. Care.*, 24, 15 (3),153.
- 91- Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., Wang, H., Abumrad, N., Eaton, J. W., Tracey, K. J. (2000). Vagus Nerve Stimulation Attenuates the Systemic Inflammatory Response to Endotoxin. *Nature*. 25;405(6785):458-62.
- 92- Curtis, F. G., Vianna, P. T., Viero, R. M., Fiorio, P. M., da Silva, L. M., Braz, J. R., Oliveira, C., Castiglia, Y. M. (2011). Dexmedetomidine and S(+)-ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidney. *Acta Cir Bras*. 26 (3): 202-6.



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

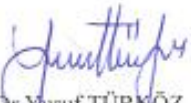
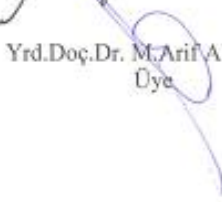
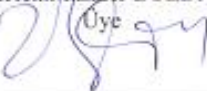
TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 03-02-2011
 Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
 Araştırma Protokol no.su : 2011/A-10
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Spraque-dawley
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : ☐ E ☐ D ☒ Farketmez
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 40 adet
 Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : Genç Ortalama 250-350 gr

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden **Doç.Dr. Alaadin POLAT**'ın yürütücüsü olduğu "Sıçanlarda Böbrek İskemi Reperfüzyonu ile Oluşturulan Oksidatif Hasara Karşı Deksmetomidinin Etkisi" isimli 2011/A-10 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Prof.Dr.Yusuf TÜRÖZ Başkan	 Doç.Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Yard. Katılmadı	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Raporör
 Prof.Dr. Ahmet KIZILAY Üye	 Prof.Dr. Selim DOĞANAY Üye	 Yrd.Doç.Dr. M.Arif ALADAĞ Üye
 Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye	 Salih AVCI Sivil Üye Katılmadı	

ÖZGEÇMİŞ

10.06.1978 yılında Malatya' nın Darende ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Darende' de tamamladım. 2000 yılında başladığım İnönü Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Sağlık Memurluğu Bölümü'nden, 2005 yılında mezun oldum. 2009 yılı bahar döneminde, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı' nda yüksek lisans eğitimine başladım. Halen İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı' nda yüksek lisans yapmaktayım.