

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

RATLARDA
İNTESTİNAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARINDA
KETAMİNİN FARKLI DOZLARININ ETKİLERİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HAFİZE ÖKSÜZ

DR. MAHPERİ KUTLUCAN BAĞCI
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ / 2011

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

RATLARDA
İNTESTİNAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARINDA
KETAMİNİN FARKLI DOZLARININ ETKİLERİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HAFİZE ÖKSÜZ

DR. MAHPERİ KUTLUCAN BAĞCI
UZMANLIK TEZİ

Bu araştırma KSÜ BAPKB tarafından 2010/3-4D ile desteklenmiştir

-T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI







| | | |
|-------------------|----------------------|---|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | Araştırmanın Başlığı | Ratlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon hasarında ketaminin farklı dozlarının etkilerinin araştırılması |
| | Başvuru Tarihi | 09.11.2009 |
| | Protokol No | 27 |

| | | |
|---------------------------------|---------------|--------|
| DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER | Belge Adı | Dili |
| | Başvuru Formu | Türkçe |

| | | | |
|-----------------|---|-------------|-------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Oturum No: 2009/9 | Karar No: 2 | Tarih: 12.11.2009 |
| | Yrd. Doç. Dr. Hafize ÖKSÜZ sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. | | |

ETİK KURUL BİLGİLERİ

| | |
|---------------|---|
| ÇALIŞMA ESASI | K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURUL İŞLEYİŞ YÖNERGESİ |
|---------------|---|

| ÜYELER | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------|--|--|---|
| Ünvanı /Adı/Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki (*) | Katılım (**) | İmza |
| Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Başkan | Tıbbi Farmakoloji | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |  |
| Doç. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye | Genel Cerrahi | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |  |
| Doç. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye | Biyokimya | K.S.Ü. Tıp Fak. | K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |  |
| Doç. Dr. Davut ÖZBAĞ Üye | Anatomi | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |  |
| Doç. Dr. Alptekin YASIM Üye | Kalp-Damar Cerrahisi | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |  |
| Doç. Dr. Harun ÇİRALIK Üye | Patoloji | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | ARAŞTIRMACI |
| Yrd. Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA Üye | İç Hastalıklar End. ve Met. Hast. | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |  |
| Adem GÖKKAYA Üye | Diş Hekimi | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H | |
| Erdal Haluk YOLAÇAN Üye | Avukat | K.S.Ü. Tıp Fak. | E | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H | |
| ŞERH (VARSA) | | | | | | |

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda bulunma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen ve her zaman olduğu gibi bu çalışma sırasında desteklerini eksik etmeyen hocalarım Doç. Dr. Nimet ŐENOĐLU'na, Yrd. Doç. Dr. Zafer DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Huseyin YILDIZ'a ve Yrd. Doç. Dr. İsmail COŐKUNER'e, Yrd. Doç. Dr. Emin SİLAY'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aşamasında sabırla destek olan ve yol gÖsteren değerli hocam ve tez danıŐmanım Doç. Dr. Hafize ÖKSÜZ' e teşekkür ederim.

Yine bu çalışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Fatih YÜZBAŞIOĞLU'na, Doç. Dr. Harun IRALIK'a, Doç. Dr. Metin KILINÇ'a, Doç. Dr. Murat ARAL'a, Doç. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya, Doç. Dr. Davut ÖZBAĞ'a, Uzm. Dr. Mustafa GÖKSU'ya, Arş. Gör. Dr. Elif ŐAHİN'e, Arş. Gör. Dr. Fazıl AVCI'ya ve Lab. Tek. Hacer UĞURLU'ya teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber alıŐtıđım Uzm. Dr. Hilmi DEMİRKIRAN'a, Arş. Gör. Dr. Cevdet YARDIMCI'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü sıkıntımı paylaşan, büyük bir özveriyle bana destek olan aileme ve eŐime teşekkür ederim.

Dr. Mahperi KUTLUCAN BAĞCI

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLolar DİZİNİ | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | IV |
| KISALTIMA LİSTESİ | V |
| ÖZET | VII |
| ABSTRACT..... | VIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 İskemi/Reperfüzyon Hasarı | 3 |
| 2.1.1 İskemi Reperfüzyon Hasarının Mekanizması | 4 |
| 2.2 Komplemanın Rolü..... | 8 |
| 2.2.1 Tümör Nekroz Faktörü- alfa (TNF- α)..... | 9 |
| 2.2.2 İnterlökin-1 (IL-1)..... | 10 |
| 2.2.3 İnterlökin-6 (IL-6)..... | 11 |
| 2.3 Serbest Radikaller | 11 |
| 2.3.1 Singlet Oksijen | 13 |
| 2.3.2 Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri | 13 |
| 2.4 Antioksidan Savunma Mekanizmaları..... | 15 |
| 2.4.1 Enzimatik Antioksidanlar | 16 |
| 2.4.2 Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar | 19 |
| 2.4.3 Eksojen Antioksidanlar | 21 |
| 2.5 Hücre İçi Kalsiyum Artışı..... | 21 |
| 2.6 Ksantin Oksidaz sistemi..... | 22 |
| 2.7 Lökosit (Nötrofil, lenfosit, monosit) Aktivasyonu | 23 |
| 2.8 Ketamin..... | 24 |
| 2.8.1 Kimyasal Yapı ve İzomerleri..... | 24 |
| 2.8.2 Farmakoloji..... | 25 |
| 2.8.3 Etki Mekanizmaları | 25 |
| 2.8.4 Doz ve Uygulama Yolları..... | 26 |
| 2.8.5 Ketaminin Sistemler Üzerine Etkileri..... | 27 |
| 2.8.5.1 Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri | 27 |
| 2.8.5.2 Solunum sistemi üzerine etkileri | 27 |

| | |
|---|----|
| 2.8.5.3 Santral Sinir Sistemi Etkileri..... | 28 |
| 2.8.5.4 Diğer sistemlere etkileri..... | 28 |
| 3. MATERYAL METOD | 30 |
| 3.1 Deney Hayvanları | 30 |
| 3.2 İntestinal İskemi Reperfüzyon Hasarı Modeli | 30 |
| 3.3 Deney Grupları | 31 |
| 3.4 Kullanılan İlaçlar | 32 |
| 3.5 Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri | 32 |
| 3.6 Doku Analizleri..... | 33 |
| 3.6.1 Doku MDA Analizi | 33 |
| 3.6.2 Doku SOD Analizi | 33 |
| 3.6.3 Doku GPx Analizi | 34 |
| 3.6.4 Doku NO Analizi..... | 34 |
| 3.7 Proinflamatuvar Kompenent Düzeylerinin Araştırılması..... | 34 |
| 3.7.1 Tümör Nekroz Faktör - Alfa (TNF – α) | 34 |
| 3.7.2 IL-1 (İnterlökin 1)..... | 34 |
| 3.7.3 IL-6 (interlökin 6)..... | 34 |
| 3.8 Histopatolojik Olarak İncelenmesi | 35 |
| 3.9 İstatistik..... | 35 |
| 4. BULGULAR..... | 36 |
| 4.1 IL-1, IL-6 Değerleri Üzerine Etkiler..... | 37 |
| 4.2 TNF- α Değerleri Üzerine Etkileri..... | 38 |
| 4.3 MDA Değerleri Üzerine Etkiler | 39 |
| 4.4 SOD Değerleri Üzerine Etkiler..... | 40 |
| 4.5 NO Değerleri Üzerine Etkiler | 41 |
| 4.6 KAT Değerleri Üzerine Etkiler..... | 42 |
| 4.7 Histopatolojik Bulgular..... | 43 |
| 5.TARTIŞMA | 46 |
| 6- SONUÇLAR..... | 50 |
| KAYNAKLAR | 51 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo I: Ketaminin doz ve uygulama yolları..... | 26 |
| Tablo II: Deney gruplarının IL-1, IL-6, TNF- α , MDA, SOD, NO, KAT analiz sonuçları..... | 36 |
| Tablo III: İntestinal dokusu histopatolojik analiz sonuçları..... | 44 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Ksantin oksidaz sisteminin radikal oluşturma mekanizması..... | 5 |
| Şekil 2: Antioksidan savunma mekanizması..... | 16 |
| Şekil 3: GSH redoks döngüsü..... | 19 |
| Şekil 4: Ketaminin moleküler yapısı..... | 24 |
| Şekil 5: Normal intestinal doku örneği..... | 32 |
| Şekil 6: İskeminin 30. dakikasında intestinal doku örneği..... | 32 |
| Şekil 7: Reperfüzyonun 30. dakikasında intestinal doku örneği..... | 32 |
| Şekil 8: Gruplarda IL-1 ve IL-6 değerleri..... | 37 |
| Şekil 9: Gruplarda TNF- α değerleri..... | 38 |
| Şekil 10: Gruplarda MDA değerleri..... | 39 |
| Şekil 11: Gruplarda SOD aktivitesi..... | 40 |
| Şekil 12: Gruplarda NO değerleri..... | 41 |
| Şekil 13: Gruplarda KAT aktivitesi..... | 42 |
| Şekil 14: Normal intestinal doku..... | 43 |
| Şekil 15: Grade 1: Mukozal hücrelerin dökülmesi. Kript yapılar korunmuş..... | 43 |
| Şekil 16: Grade 2: Mukozal villus nekrozu. Kript yapılar korunmuş..... | 43 |
| Şekil 17: Grade 3: Kript yapılarının bozulduğu mukozal villus nekrozu..... | 43 |
| Şekil 18: Grupların histopatolojik skorlanması..... | 44 |

KISALTMA LİSTESİ

- ACTH: Adreno kortiko tropik hormon
ADP: Adenozin difosfat
AMP: Adenozin monofosfat
cGMP: Siklik guanozin mono fosfat
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
EC-SOD: Ekstrasellüler süper oksid dismutaz
EDRF: Endothelial derive release faktör
ELAM-1: Endothelial leukocyte adhesion molecule-1
ER: Endoplazmik retikulum
ICAM-1: İntercellular adhesion molecule-1
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz
H₂O₂: Hidrojen peroksit
HOCl: Hipoklorik asit
GİS: Gastrointestinal sistem
GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörü
G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GSH: Redükte Glutatyon
GSSG: Oksitlenmiş glutatyon
GPx: Glutatyon peroksidaz
GRx: Glutatyon redüktaz
GST: Glutatyon S- transferaz
IL: İnterlökin
IFN- γ : İnterferon gama
İ/R: İskemi reperfüzyon
SOR: Serbest oksijen radikalleri
KAT: Katalaz
KO: Ksantin oksidaz
KORs: Ksantin oksidoredüktaz
KD: Ksantin dehidrogenaz
LOOH: Lipid hidroperoksid
MDA: Malondialdehit

MHC: Major histocompatibility complex
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NMDA: N-metil-D-aspartat
NO: Nitrik oksit
 $O_2^{\cdot-}$: Süperoksit radikali
 O_2 : Singlet oksijen
OH \cdot : Hidroksil radikali
OONO \cdot : Peroksinitrit
PMNL: Polimorf nüveli lökosit
PAYA: Poli ansatüre yağ asidi
PAF: Platelet aktive edici faktör
 R^{\cdot} : Organik radikaller
RCOO \cdot : Organik peroksid radikali
RNA: Ribonükleik asit
ROS: Reaktif oksijen türevleri
ROO \cdot : Peroksi radikal
SOD: Süperoksit dismutaz
SOR: Serbest oksijen radikalleri
SSS: Santral sinir sistemi
sTNFR: Solübl tümör nekroz faktör reseptörü
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

ÖZET

RATLARDA İNTESTİNAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARINDA KETAMİNİN FARKLI DOZLARININ ETKİLERİ

Bu çalışmanın amacı, ratlarda intestinal iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı ketaminin farklı dozlarının antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda 42 adet wistar albino cinsi erkek rat 7 farklı gruba ayrılmıştır. Ratlara intraperitoneal (İP) urethan % 99 1 gr.kg⁻¹ dozda verilerek anestezi sağlandı. Sham grubuna sadece laparotomi uygulandı ve hiçbir işlem yapılmadan 60 dakika beklendi. Kontrol grubunda 30 dakika intestinal iskemi ve 30 dakika reperfüzyon uygulandı. Ketamin gruplarında iskeminin 15. dakikasında, ketamin farklı dozlarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) İP yoldan verildi. 30 dakikalık iskemi süresi sonunda klempler açıldı. Reperfüzyon döneminin sonunda ratlardan intestinal dokusu ve kan örnekleri alındı. Plazma örneklerinde proinflamatuar ajanların (IL-1, IL-6 ve TNF- α) analizleri yapıldı. İntestinal dokusu ile de histopatolojik ve biyokimyasal (MDA, SOD, GPx, NO) değerlendirmeler yapıldı. Sonuçlar birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Ketamin uygulanan tüm gruplar (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) kontrol grubuna kıyasla; proinflamatuar ve histokimyasal açısından belirgin şekilde iyi bulundu (p<0.05). Ketamin uygulanan grup 6 (İR +Ketamin 60 mg.kg⁻¹) ve grup 7 (İR +Ketamin 80 mg.kg⁻¹)'nin kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında proinflamatuar ve histokimyasal olarak anlamlı fark bulunmasına karşın, histopatolojik tablo açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Bu durum ratlarda oluşan intestinal İ/R hasarını önlemek için ketaminin düşük dozlarının kullanılmasının daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Ketaminin; proinflamatuar, biyokimyasal ve histopatolojik tablo açısından ratlarda oluşan intestinal İ/R hasarını doz bağımlı olarak azaltmaktadır (p<0.05). Bu sonuçlar; ketaminin proinflamatuar sitokinlerin salınımını baskılayıcı ve serbest radikal salınımını engelleyici özelliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: İskemi reperfüzyon hasarı, Ketaminin farklı dozları, Urethan.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF DIFFERENT DOSES OF KETAMINE ON THE INTESTINAL ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY IN THE RATS

The aim of this study is to investigate and to compare the antioxidating and anti-inflammatory effects of different doses of ketamin on the intestinal I/R injury developing by free oxygen radicals in rats.

In our study, 42 genus wistar albino male rats were randomized in the 7 different groups. Anesthesia was acquired by applying Urethane 99 % 1 gr.kg⁻¹ intraperitoneally to the rats. Just laparotomia was performed to the sham group and waited without doing any other procedure for 120 minutes. In the control group, 30 minutes ischamiae and 30 minutes of reperfusion performed. In ketamin groups at the 15 th minute, ketamin was applied in different doses (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) intraperitoneally. After 30 minutes of ischamiae period, clamps were opened. After the reperfusion period, samples of intestinal tissue and blood were obtained. In serum samples, proinflammatory agents (IL-1, IL-6 ve TNF- α) were analysed. Biochemical (MDA, SOD, GPx, NO) and histopathologic investigations were done with intestinal tissue samples. The results were compared between them statistically.

All the groups applied ketamine (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) were found significantly better in comparison with the control group according to the proinflammatory and histopathologic evaluations ($p < 0.05$). In comparison the ketamine applied group 6 (IR + Ketamine 60 mg.kg⁻¹) and group 7 (IR + Ketamine 80 mg.kg⁻¹) with the control group, e rağmen the meaningful differences were found according to the proinflammatory and histochemically no meaningful differences were found histopathologically ($p > 0.05$). This situation shows using the lower doses of ketamine is more meaningful to prevent the intestinal I/R injury occurring in the rats.

Ketamine decreases the intestinal I/R injury occurring in the rats according to the proinflammatory, biochemical and histopathologic aspects ($p < 0.05$). These findings may be originating from the supressing specialty of ketamine on the release of proinflammatory cytokines and the inhibiting specialty on free radical release

Key words; Ischaemia reperfusion injury, The different doses of ketamine, Urethane

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İntestinal iskemi ve reperfüzyon (İ/R) hasarı, intestinal kan akımının azaldığı veya belirli bir süre kesildiği ve sonrasında yeniden normal akımın sağlandığı durumlarda meydana gelmektedir. İntestinal İ/R esnasında ince barsak mukozasında önemli derecede hücresel hasar meydana gelmektedir. Bu hücresel hasarın derecesi, mortalite oranıyla korelasyon göstermektedir.¹

Mezenterik vasküler oklüzyon ve buna bağlı iskemik/nekrotik bağırsak tablosu, özellikle yaşlı ve yoğun bakım hastalarında sıkça görülen bir patoloji olup, ilk kez 1894 yılında tanımlanmıştır. Shaw ve Ruthlege tarafından 1957 yılında ilk kez başarılı superior mezenter arter (SMA) embolektomi yapılmıştır. Klasik kitaplarda tanımlanan mezenterik iskemi, nedensiz olarak ani başlayan, subjektif olarak şiddetli olmasına karşın fizik muayene bulguları oldukça zayıf bir ağrıdır. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Benzer bir tablo olan mezenterik vasküler oklüzyon, nadir görülen ve obstrüktif olaylara bağlı gelişebilen arteriyel akımın azalmasına sekonder olarak gelişen bir tablodur. Bunun yanı sıra infeksiyon hastalıkları, travma, neoplaziler, portal hipertansiyon, akut sıvı kayıpları (ağır diüretik kullanımları vs.) presipite eden diğer nedenler arasında sayılabilir.²

Septik hastada bağırsak perfüzyon ve oksijenizasyonun azalması sonucunda gelişen mukoza iskemisi ve hipoksisi sonucu hücre nekrozu ve permeabilite artışına neden olur. Bu durum bakteri/endotoksin translokasyonuna ve infeksiyon riskinde artışa neden olur.³

Ayrıca nekrotizan enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, serbest pediküllü bağırsak flebi kullanımı ve bağırsak transplantasyonu durumlarında İ/R hasarı oluşabilmektedir. İskeminin dokulara ve yara iyileşmesine olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Reperfüzyon dokular üzerine, önceki iskemiden daha fazla zararlı olduğu ve bu zararların reperfüzyon süresi ile arttığı bilinmektedir.⁴ İskemiye takip eden reperfüzyonun dokuda büyük oranlarda serbest oksijen radikalleri (SOR) salınımına neden olarak dokuda daha fazla hasar oluşturduğu düşünülmektedir.⁵

Ketamin sepsisli hastalarda anestezi indüksiyonunda kullanıldığında, proinflamatuvar sitokin salınımını baskılamaktadır. Ketaminin invitro çalışmalarda nötrofil SOR üretimini inhibe ettiği gösterilmekle birlikte, ayrıca TNF- α üretimini de baskılayarak endotoksine bağlı

hücre bütünlüğünün bozulmasını engellediği de ileri sürülmektedir.⁶

İntestinal iskemi bebeklikten erişkinliğe birçok hastalığın etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Nekrotizan enterokolit (NEK), midgut volvulus gibi hastalıklar iskemi ile ilişkili durumlardır.⁷ İntestinal iskeminin sebebi ne olursa olsun mortalite oranı %60-%90 arasında değişmektedir.⁸ Çalışmamızda intestinal sistemde oluşturulan iskemi ve reperfüzyonun hasarına karşı ketaminin farklı dozlarının antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İskemi/Reperfüzyon Hasarı

Bir dokunun arteriyel ya da venöz kan akımının, pıhtı veya mekanik etken gibi herhangi bir nedenle azalmasına bağlı yetersiz perfüzyonu sonucu dokunun oksijenden yoksun kalmasına ve beslenmesinin bozulmasına iskemi denir.⁹

İskemi sonucunda doku hipokside kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. İskemi, hücrede enerji düzeyinin düşmesine, toksik metabolitlerin dokuda birikmesine yol açarak hücre disfonksiyonu ve sonrasında hücre ölümüne kadar gidebilen biyokimyasal reaksiyonu başlatır. İskemi sonrasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır.¹⁴ Doku adenozin trifosfat (ATP) düzeyi iskemik ortamda azalmakta, asidoz oluşmakta ve boşalan ATP depoları uzun iskemi sürelerinin ardından gelen reperfüzyon sonrası organ canlılığını sürdürmek için yeterli miktarda doldurulamamaktadır.^{10,9}

İskemi sonucu oluşan oksidatif fosforilasyonun bozulmasıyla hücre içinde ATP ve fosfokreatin sentezinde azalma oluşur. Bu olayların sonucunda reaktif oksijen türevlerinin (ROS) prekürsörü hipoksantin hücre içi birikimini artırmaktadır. İskemi sonrasında o bölgedeki kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve hücre içine moleküler oksijenin yeniden sunulması ile birlikte ROS hızla oluşmaktadır. İskemi aynı zamanda endotel hücrelerinde bazı proinflamatuvar gen ürünlerinin (lökosit adezyon molekülü, sitokinler vb.) ve biyoaktif bileşiklerin (endotelin, tromboksan A₂, vb.) sentezini artırırken, bazı koruyucu gen ürünlerinin [endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve bu enzimlerin ürünlerinin nitrik oksit (NO), prostasiklin] sentezini baskılamaktadır. Geri dönüşümsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Uzun süreli iskeminin sonucunda hücrelerin bütünlüğü bozulur, hatta hücre ölüm meydana gelir.^{11,12,13}

Doku kanlanmasının ilaçlarla ya da mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. Doku nekrozunu önlenmesi açısından iskemik bir dokunun yeniden kanlandırılması önemli olmasına rağmen, iskemik dokuda kan akımının yeniden sağlanması ile reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. SOR, bu İ/R hasarından sorumlu tutulmaktadır. İskemik dokunun tekrar kanlanmaya başlaması durumunda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile SOR türevleri hızla oluşması dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Bu olaya reperfüzyona bağlı doku hasarı denir.^{14, 15}

2.1.1 İskemi Reperfüzyon Hasarının Mekanizması

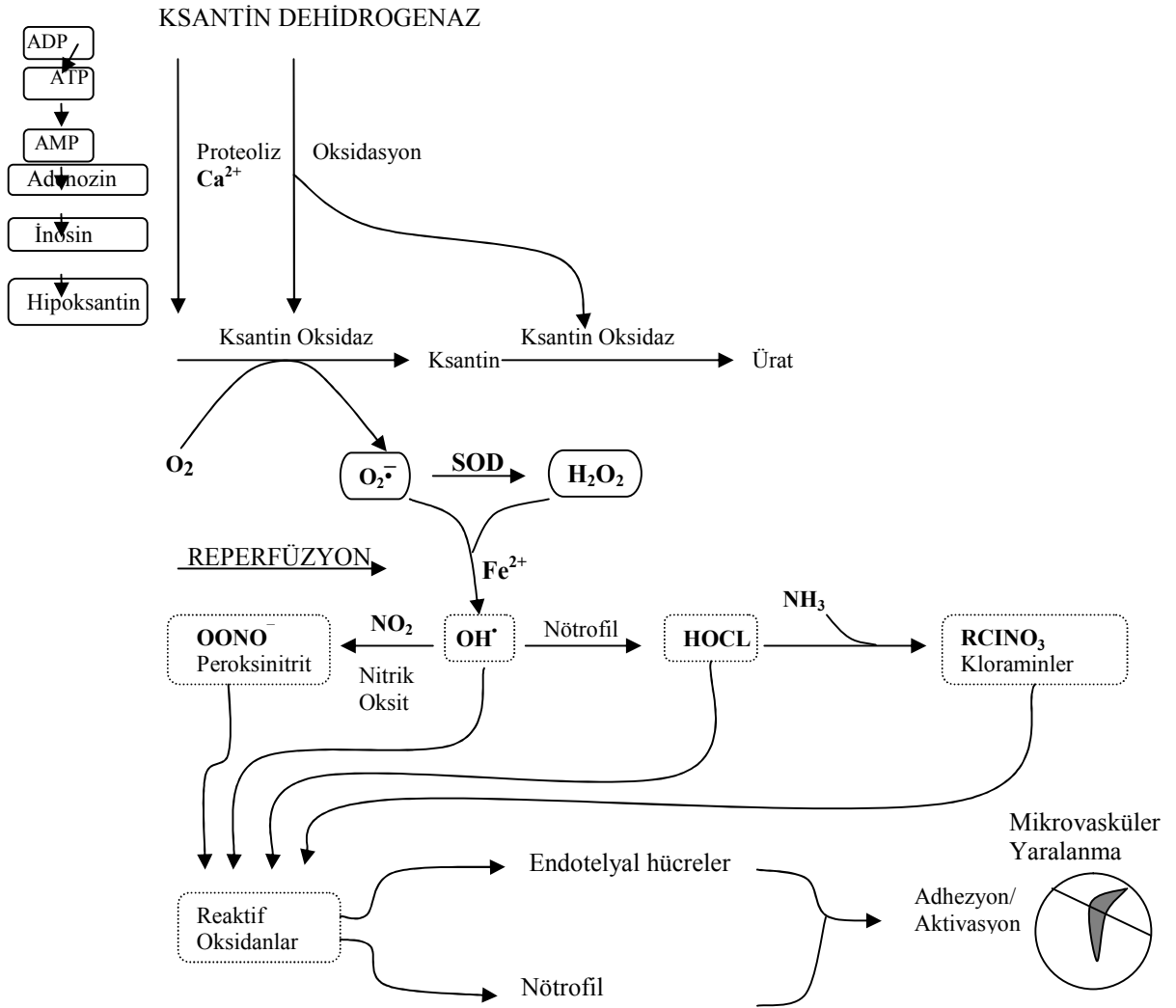
İskemi reperfüzyon hasarının temel mekanizması, iskeminin ardından reperfüzyon sonrası dokulara oksijenin ulaşması ile serbest oksijen radikallerinin oluşmasıdır. Bu SOR, hasarlanmış hücre membranındaki yağ asit radikalleri ile etkileşerek lipid peroksidasyon reaksiyonunu oluşturur ve MDA seviyeleri artar.¹⁶ Bununla birlikte nötrofil ve makrofaj aktivasyonuna sekonder olarak IL-8, endojen TNF- α , elastaz ve antitripsin seviyelerinde artış görülmesi gerçekleşir. Erken reperfüzyon hasarı makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemektedir. TNF- α , IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ gibi salınan bu sitokinler ise geç dönemde nötrofil ve T-lenfosit aktivasyonuna yol açmaktadır. Sonuçta majör organlarda mikrovasküler endotel hasarına bağlı geçirgenlik artışı, trombosit agregasyonu ve nekroz alanları oluşmaktadır.^{14,17,18}

Vasküler hemostazın temeli olan vital ve dinamik yapıyı, kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri oluşturur. Bu hücreler hipoksi (iskemi) ve reoksijenizasyonun (reperfüzyon) zararlı etkilerine karşı duyarlıdır. Uzun süreli hipoksinin membran potansiyelini değiştirdiği, hücre içi volümü arttırdığı, iyonların dağılımını bozduğu, membran akışkanlığını azalttığı ve endotel hücrelerinin hücre iskeleti organizasyonunu bozduğu bilinmektedir. Bu değişikliklere belirli biyoaktif ajanların üretiminde azalma (prostasiklin, NO vb.), enerji depolarının tükenmesi ve diğer ajanların üretiminde hızlanma (endotelin, tromboksan A₂, vb.) eşlik etmektedir.¹⁹

İskemi reperfüzyon hasarı, deoksijene dokunun resürkilasyonu sırasında oluşan patofizyolojik değişiklikler serisidir. İ/R hasarının potansiyel mekanizması; hipoksiyi, reperfüzyon ile salınan serbest oksijen radikallerini ve inflamatuvar mediyatörleri içermektedir. Primer iskemik hasar; son ürünlerin ve kan akımının azalmasına bağlı oluşan anaerobik metabolizmanın toksik ürünlerinin birikimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ancak, reperfüzyon hasarında, serbest oksijen radikallerinin, doku hasarına doğrudan etkileri ve hücre sel antioksidan sistemlerindeki yetersizliktir.²⁰ Hücre sel ATP azalması Adenozin monofosfat (AMP) artımı ile birlikte dir. Bu sebeple fosfofruktokinaz enzimini uyarır ve anaerobik glikolizi artırarak, glikojenden ATP oluşumunu sağlar. Hücre içi enerji kaynakları bu sayede korunur. Glikoliz laktik asit ve fosfat türevlerinden hidroliz sonucu oluşan inorganik fosfat birikimi hücre içi pH'ı düşürür. Bunu hücre içerisindeki granüllü endoplazmik retikulumun ribozomlardan ayrılması takip eder. Eğer hipoksi devam ederse zar geçirgenliği artarak, hücre yüzeyinde tomurcuklanma oluşur. Endoplazmik retikulum genişlemiştir ve tüm hücre

belirgin olarak şişmiştir. Bu bozuklukların tümü oksijen verilmesiyle geri dönüşümlüdür, fakat iskemi sürerse geri dönüşümsüz zedelenme oluşur.^{14, 21}

İskemide ATP; ADP (Adenozin difosfat), AMP, inozin ve hipoksantine yıkılır. Normalde hipoksantin ksantin oksidaz (KO) ile ksantin ve ürik aside okside olur. Bu birikim hipoksantin oksijenizasyonu için substrat fazlalığına neden olmaktadır. Ani ve fazla miktarda O₂ sağlandığından reperfüzyonda, hipoksantin ksantine oksidasyonu, O₂⁻radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur.^{9, 22} (Şekil-1)



Şekil 1: Ksantin oksidaz sisteminin radikal oluşturma mekanizması^{64,71}

2.1.2 İntestinal İskemi Ve Reperfüzyon

İntestinal İ/R hasarı travmatik veya hemorojik şok ya da ciddi yanıklar ve bazı girişimsel işlemlerden (aort cerrahisi, kardiyopulmoner bypass gibi) kaynaklanabilecek ciddi bir durumdur. İntestinal İ/R sadece bağırsağa zarar verebilir, ama iskeminin uzaması durumunda septik şok, multipl organ yetmezliğine ve hatta ölüme sebep olabilir. İntestinal İ/R' da çok çeşitli klinik semptomlar görülür. Mekanik obstruksiyon, koagülopatiler, vaskülopatiler veya ciddi travma intestinal iskemi riskini artırırken, bunlar iskeminin komplikasyonu da olabilir. İskemiye hem cerrahi hem de medikal olarak tedavi etmek oldukça zordur.^{23, 24}

İntestinal kan akımının azaldığı veya belirli bir süre kesildiği ve sonrasında yeniden normal akımın sağlandığı durumda, İ/R hasarları meydana gelmektedir. İntestinal İ/R sonucunda reaktif oksijen türlerinin üretildiği ve bunların iskemik hasarda önemli rol oynadığı bilinmektedir.²⁵ İskemi esnasında hücrel enerji depolarının tükenmesi, iskemik kaskat olarak bilinen olaylar zincirini tetiklemektedir. İskemik dokunun reperfüzyonu ise bir taraftan iskemi sırasında kaybolan bazı fonksiyonların geri gelmesini sağlarken diğer taraftan oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunu hızlandırarak, daha ileri hasarlara yol açmaktadır. İskemi sırasında oksijen yokluğuna bağlı olarak mitokondriyal elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek azalmaktadır. ATP sentezi durmasına karşın, ATP kullanımı ve ATP hidrolizi sonucu oluşan ADP düzeyi artmaktadır.¹

İntestinal iskemi bebeklikten erişkinliğe birçok hastalığın etiolojisinde önemli rol oynamaktadır. İskemiye takip eden reperfüzyonun dokuda büyük oranlarda serbest oksijen radikalleri salınımına neden olarak dokuda daha fazla hasar oluşturduğu düşünülmektedir.⁷

Cerrahi müdahale, travma ve kritik hastalarda rastlanan abdominal kompartman sendromundaki (AKS) patolojik değişiklikler, İ/R hasarından sonra daha da belirginleşir. Son zamanlardaki klinik çalışmalarda AKS ve takip eden multipl organ yetmezliği arasında ilişki gösterilmektedir. AKS'nın splanknik organlar üzerinde, perfüzyon azalması, mukozal asidozis ve multipl organ yetmezliği oluşumuna neden olan derin etkileri vardır. AKS, uzak organ hasarıyla sonuçlanan nötrofil göçünü ve sitokin salınımını uyarır. İnsanlarda, AKS durumunda hipotansiyon ve kardiyak output düşüklüğü olmadan da splanknik hipoperfüzyon ortaya çıkabilir. Bu iskemi ve reperfüzyon hasarı sonrası bağırsak kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin lenf akımıyla taşındığı uzak organlarda multipl organ yetmezliğine neden olur.²⁶

Kardiyopulmoner bypass sonrası gastrointestinal sistem komplikasyonları %0.6-2.3 gibi düşük düzeylerde görülmesine rağmen mortalite oranları %15-%63 oranlarındadır. Mortalitenin yüksek olmasında temel neden tanı ve tedavinin gecikmesidir. Bu olguların

genel olarak uzamış ventilasyon desteğinde ve analjezik, sedatif baskısı altında olmaları nedeniyle gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarının maskelenmesi, tanı gecikmesinde önemli bir etkidir. Kardiyopulmoner bypass sonrası görülen GİS komplikasyonlarının en yaygın nedeni organ hipoperfüzyonuna bağlı gelişen iskemi ve nekrozdur. GİS komplikasyonlarının bakteriyemi ve endotoksemi yolu ile multiorgan yetmezliğine neden olduğu bilinmektedir.⁴

İskemik atak sonrasında, nekroze olan bağırsak segmentlerinin çıkarılmasını takiben, geride kalan dokunun canlılığını sürdürebilmesi için reperfüzyon şarttır. İskemik dokularda kan akımının yeniden sağlanması ve enerji temini, hücrenin ölümden kurtarılması için gereklidir. İskemik dokularda reperfüzyon sırasında oluşan oksijen radikallerinin başlattığı lipid peroksidasyonu ve protein hasarı, hücresel fonksiyonların bozulması ve nekroza neden olmaktadır. Bununla birlikte, iskemi süreci içerisinde biriken bazı toksik metabolitler, reperfüzyon fazında dolaşıma katılarak, iskemiye maruz kalan dokuda ve uzak organlarda sistemik enflamatuvar yanıtı oluşturmaktadırlar. Reperfüzyon sırasında oluşan hasar, iskemi sürecinde oluşan hasardan daha büyüktür.^{27,28}

İskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında rol oynayan faktörlerden en etkin olanları; serbest oksijen radikalleri ve aktive olan nötrofillerdir. Reperfüzyon fazında, yüksek miktarda O₂ dokuya sunulduğunda, hızlıca serbest radikal üretimi başlar ve oluşan serbest radikaller başta hücre membranı olmak üzere bazı hücresel komponentlerle etkileşime girerek yapılarını bozarlar.²⁹

İnce bağırsak ve sağ kolonun kanlanması aniden kesilmesi; emboli veya tromboz ile süperior mezenter arter (SMA) oklüzyonu, mezenterik venöz oklüzyon veya nonoklüziv nedenlerle oluşabilir. Akut SMA oklüzyonunun etyolojisinde, % 50 emboli, % 25 tromboz sorumludur. Abdominal aort anevrizması, median arkuat ligament sendromu, karın içi maligniteler, nörofibromatozis, digoksin veya oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar, kollajen doku hastalıkları gibi nedenler daha nadir olmak üzere intestinal iskemi etyolojisinde rol oynarlar.³⁰

Mezenter arter iskemisi, kanama, neoplazm ve inflamatuvar hastalıklar yaşlılarda sık gözlenen hastalıklardandır, ancak iskemi gerçek anlamda bir yaşlılık hastalığıdır. Akut oklüzyonlu hastalar genellikle yaşlı ve sıklıkla kalp hastalığına sahiptirler. SMA emboli veya trombus ile tıkanması ya da splanknik vazokonstriksiyon % 50'nin üzerinde mortaliteyle seyreden bir durumdur. Yaşlılarda hem acil cerrahi girişim gerekmesi hem de eşlik eden hastalıklar bu durumda morbidite ve mortalitenin daha da artmasına neden olmaktadır.

İskemik olaylar için belirlenmiş risk faktörleri;

- 1) 50 yaş üzeri hastalar,
- 2) kalp kapak hastalığı,
- 3) kardiyak aritmiler,
- 4) yakın zamanlı miyokard infarktüsü,
- 5) konjestif kalp yetmezliği,
- 6) hipovolemi ve hipotansiyondur.³¹

Mezenter iskemisi ilerleyen tıp bilimi içinde halen erken teşhis ve etkin tedavisi güç, mortalitesi ise son derece yüksek bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Günümüzde yaş ortalamasının artması, kardiyopulmoner sistem hastalıklar, multiorgan hastalığı ve hepsinden önemlisi ateroskleroza arttırmaktadır. Akut mezenterik iskemik sendromlar tüm gastrointestinal hastalıkların % 1-2'sini oluşturur. Bu sendrom içerisinde SMA embolisi, tromboz nedeniyle akut oklüzyon, mekanik bir oklüzyon olmadan meydana gelebilen nonoklüziv mezenterik iskemi ve akut mezenterik venöz tromboz bulunur. SMA oklüzyonları akut intestinal iskemiye yol açan ve yaklaşık % 43-90 arasında mortalite riski taşıyan akut karın tablosu nedenlerinden biridir. Hastanın operasyonu ilk 24 saat içinde yapılırsa sağkalım % 50, ilk 12 saat içerisinde yapılırsa % 80'nin üzerine çıkar. Mezenter iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasına yönelik çalışmalar özellikle son 20 yıl içinde artış göstermiştir.^{8, 27}

Bu hastalarda mortalite ve morbidite oranı yüksek olmasından dolayı, çalışmalar daha çok doku nekrozundan korunmak ve organ fonksiyonlarını geri kazanmak için iskemik dokunun kan akımını tekrar sağlanması üzerinde yoğunlaşmıştır. Fakat son zamanlarda, iskemi sonrası reperfüzyonun, iskemik organları geç hücrenel nekroz riskine maruz bıraktığı ve bu sebepten dolayı fonksiyonun geri kazanımını sınırladığı ortaya çıkmıştır. Reperfüzyon hasarı geçici intestinal iskemi döneminden sonra meydana gelmekte ve hipoksiye bağlı doku hasarını artırmaktadır.³²

2.2 Komplemanın Rolü

IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler reperfüzyon sonrası dolaşımda gözlenir. Antagonistler bu ajanlara karşı kullanılarak, TNF- α 'nın ve IL-1'in vasküler yaralanmaya katkıda buldukları ve endotel adhezyon moleküllerini arttırdıkları gösterilmiştir.^{33, 34}

T hücreleri lenfokin, monositler, monokin salgılar. Bunların her ikisi sitokinler olarak adlandırılır ve şu şekilde tanımlanır. Sitokinler, monositler ve lenfositlerden salgılanan inflamatuvar ve immün cevabın büyüklüğünü düzenleyen solübl proteinlerdir. Sitokinler spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile karşılıklı etkileşime göre, otokrin ve parokrin olarak etki

eder. Sitokinler 5 gruba ayrılır. Sitokinler birbiri arkasına uyumlu etki gösterebilecekleri gibi, birbirine ters yönde de etki gösterebilir.³⁵

Sitokinler, inflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil, makrofaj, endotel hücrelerinden sentez edilen proteinler olup, fonksiyonlarına göre proinflamatuvar ve inflamatuvar olarak 2 gruba ayrılırlar. IL -1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık cevabın ortaya konmasında rol alırlar. İ/R kompleman sistemini aktive eder. Kompleman aktivasyonu sonucu oluşan, proinflamatuvar komponentler bir yandan lökositleri aktive ederken, diğer yandan TNF- α , IL-1 ve IL-6 oluşumunu uyararak inflamatuvar cevabı güçlendirir³⁴. TNF- α ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF- β ise başlıca T lenfositlerden salınır. Daha zayıf olmak üzere TNF- α gibi etkiler gösterir. IL-1'in α ve β olmak üzere 2 alt tipi olup monosit, lenfosit, endotel hücreleri ve mikroglia gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınırlar. İnflamasyon, ateş ve karaciğerden akut faz reaktanların sentezinin yanı sıra TNF- α 'nın fonksiyonunu artırır. IL-6 ise IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etki gösterir.³⁶

2.2.1 Tümör Nekroz Faktörü- alfa (TNF- α)

İnfeksiyonlar veya ciddi bir ameliyata bağlı doku travma sonucu oluşan inflamatuvar kompleks, bir proinflamatuvar sitokin döngüsünü başlatır. Bu sitokinlerden TNF- α , konakçı cevabının oluşumuna yol açan en güçlü ve ilk mediyatörlerden biridir. Periton ve splanknik dokularda çok bulunan monositler, makrofajlar ve T hücreleri TNF- α sentezinin kaynaklarıdır. Kupffer hücreleri, insan vücudunda bir arada bulunan en büyük makrofaj topluluğudur. İç organlardaki travmatik veya cerrahi yaralanmalar, hemostatik cevapların oluşumunda akut faz proteinlerinin yapımı ve inflamatuvar mediyatörlerin oluşumu gibi belirgin etkiye sahiptir. TNF- α salınımı akut travmaya cevap olarak hızlı ve kısa süreli olur. Akut inflamatuvar cevap gelişimini taklit eden deneylerde endotoksin uyarısı ile tümör nekroz faktörünün monofazik bir eğri izlediği, 90 dakikada pik yapıp 4 saat içinde ölçülmeyecek düzeye indiği saptanmıştır. TNF'nin kısa süreli ortamda bulunması bile önemli hemodinamik ve metabolik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur, yarı ömrü 15 -18 dk.'dır. TNF üretiminin kısa zaman alması, ortamda regüle edilemeyecek kadar çok TNF- α aktivitesinin oluşmasını önleyen efektif endojen mediyatörlerin olduğuna işaret eder. TNF yapımı ve aktivasyonunu engelleyen birçok doğal

mekanizma bulunduğu gösterilmiştir. Dolaşımda transmembranöz TNF reseptörlerinin (solubl TNF reseptörleri = sTNFR) endojen inhibitörleri saptanmıştır. Bu reseptörlerin dolaşımda kompotetif olarak bulunan fazla TNF'yi sekestrize ederek koruyucu rol aldıkları sanılmaktadır. Ayrıca TNF- α , kaşeksi ve stres sırasındaki adale katabolizması üzerine de etkileri olan bir sitokindir. Hepatik dolaşımdaki sikluslar aracılığı ile enerji metabolizmasında iskelet hücresinden mobilize olan aminoasitler kullanılırlar. TNF- α 'nın diğer fonksiyonları arasında; prostaglandin E₂, platelet aktive edici faktör (PAF), koagülasyonun aktivasyonu, glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımının artırılması sayılabilir.³⁴

TNF'nin biyolojik etkilerinden bazıları şöyle sıralanabilir:

- TNF- α ; damar endotelinde bazı adhezyon moleküllerinin, “Vascular cell adhesion molecule” VCAM-1, “endothelial leukocyte adhesion molecule” ELAM-1, “İntracellular adhesion molecule” ICAM-1”ortaya çıkmasına yol açar. Bu moleküller endotelin önce nötrofiller, sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlayarak lökositlerin inflamasyon yüzeyine toplanmasına yol açar,

- TNF- α ; IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF- α 'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır,

- TNF- α ; başlıca nötrofiller, daha az eozinofiller ve mononükleer fagositler olmak üzere lökositlerin mikroorganizmalar öldürmesini aktive eder.^{34, 37, 38}

TNF- α 'nın sistemik etkileri:

- TNF- α mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6; hepatositlerin ise serum amiloid A, C-reaktif protein, C₃ ve A₂ makroglobulin gibi akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır,

- TNF- α endojen pirojendir. IL-1 ile uyarılan hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Ateşin TNF- α ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından artırılan prostaglandin E₂ senteziyle olur,

- T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonunu indükler (immünglobulin yapımı),

- Damar endotelinin antikoagulan ve prokoagulan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.^{13, 39}

2.2.2 İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-1 enflamasyon, konak savunması ve inflamasyonda değişik süreçleri ortaya çıkarmaktan sorumlu bir sitokindir.⁴⁰ Değişik hücreler tarafından hasara veya enfeksiyona yanıt olarak üretilir. IL-1'in bilinen iki proinflamatuvar türü vardır; IL-1 α ve IL-1 β . IL-1 α asıl olarak hücre zarı ile ilgilidir ve etkisini hücresel temas aracılığı ile gösterir. Dolaşımda

bulunan IL-1 β , travmayı takiben oluşan karakteristik sistemik değişiklikleri uyarır. Benzer fizyolojik ve metabolik değişiklere neden olan IL-1'in etkileri TNF- α 'ya yakındır. IL-1 ve TNF- α düzeyleri yükseldiğinde sitokinler bağımsız olarak bir hemodinamik dekompanzasyona neden olurlar. IL-1 ve TNF- α 'ın proinflatuar yanıt oluşturmada sinerjistik etki gösterirler. IL-1'in yarı ömrü 6 dk.'dır, ve lokal inflamatuvar mediatör olarak davranmaktadır. Yarı ömrü kısa olduğundan, hastalık veya akut travma halinde kanda tespit edilebilme olasılığı TNF- α 'ya oranla daha azdır. IL-1'den dolayı olduğu düşünülen aktivitelelerin çoğu, IL-1 aracılı IL-6 uyarımı nedeniyle gibi görünmektedir. TNF- α ve IL-1 tarafından başlatılan inflamatuvar döngünün daha distalindeki sitokin mediatörleri ise; IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörü) ve IFN- γ dir.^{13,34}

2.2.3 İnterlökin-6 (IL-6)

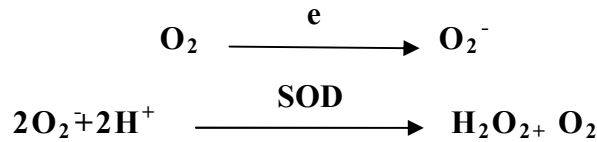
Stres veya akut travma sırasında kan düzeyi yükseldiğinden IL-6 genellikle sistemik inflamatuvar yanıt veya postoperatif morbidite indikatörü olarak kullanılır. IL-6'nın majör indüktörleri TNF- α ve IL-1'dir. Travmadan sonraki 60 dk. içinde dolaşımda IL-6 düzeyi ölçülebilir, 4-6 saatte pik yapar ve dolaşımda kalma süresi 10 güne kadar uzayabilir. IL-6'nın ulaştığı kan düzeyi ameliyat sırasındaki doku hasarı ile doğru orantılıdır, ameliyatın süresi ile ilgili değildir. IL-6 proinflatuar ve antiinflatuar aktivitelelerin mediatörlüğünde kompleks bir role sahiptir. Travma ve inflamasyon sırasında IL-6'nın polimorf nüveli lökosit (PMNL) aktivasyonunu indükler. IL-1 ve IL-6 travma sırasındaki hepatik akut faz protein yanıtının önemli mediatörleridir ve C-reaktif protein, fibrinojen, haptoglobin, amiloid A, α 1-antitripsin ve kompleman yapımını da arttırdıkları sanılmaktadır. İnfamatuvar PMNL'lerin travmayı takiben, pulmoner veya renal sistemler gibi uzak dokulardaki travmatik etki ile açıklanabilir.³⁴

Diğer taraftan IL-6, monosit ve makrofajlardan nötrofillerin indüklediği IL-1 ve TNF- α sentezinin azaltılması, adrenokortikotropik hormonu uyararak dolaşan kortizol düzeyinin arttırılması, reaktif oksijen ürünlerinin ve kısa ömürlü nitrojen ara ürünlerinin üretimini azaltılması gibi etkilerinden dolayı antiinflatuar sitokinler arasında da gösterilmektedir. IL-6'nın travma sırasındaki antiinflatuar döngü üzerinde de çeşitli mekanizmalar aracılığı ile mediatör etkisi vardır.⁴¹

2.4 Serbest Radikaller

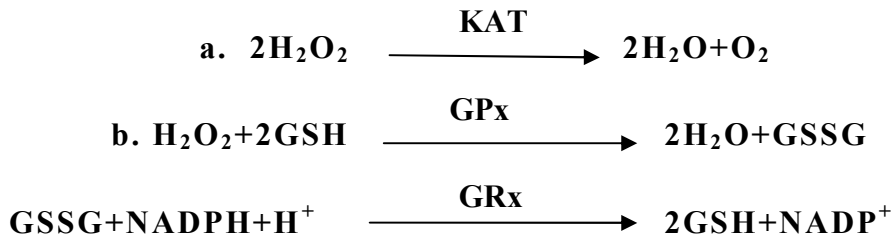
Serbest radikal, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküldür. Elektronlar atom veya molekülde genelde eşlenik olarak bulunmaları nedeniyle molekül stabildir ve reaktif değildir. Fakat, moleküle bir elektron ilavesi ya da bir elektron kaybı onu reaktif hale getirir. Organizmada serbest radikal atakları sürekli olarak olmaktadır. Aerobik organizmanın yaşamı için gerekli olan oksijen atmosferin % 21'ini teşkil etmektedir. Fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşan serbest radikallerin, içsel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, uyarılmış nütrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, NO, endoplazmik retikulum (ER) ve plazma membranı olarak sayılabilir. Mitokondrilerde ATP şeklinde enerji oluşumunda solunan oksijenin % 95'inden fazlası kullanılır. Yaklaşık % 5'i de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerir ve bu özellikleri nedeniyle de toksik serbest radikallere dönüşmektedir.^{42, 43}

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesi ile oluşan O_2^- oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan SOD aracılığı ile H_2O_2 'ye indirgenir. H_2O_2 tek başına radikal değildir, çünkü eşlenmemiş elektron içermez.

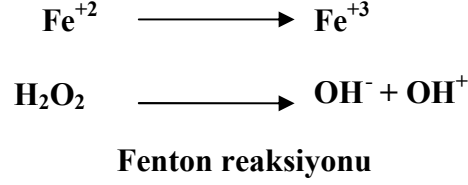


H_2O_2 'in hücre içinde metabolizması birkaç şekilde olabilir.

1- H_2O_2 , katalaz (KAT) veya GPx tarafından toksik olmayan ürünlere dönüşür.⁴⁴



2- H₂O₂ geçiş metallere varlığında toksik OH[•] radikaline dönüşür.²²



Oldukça reaktif ve toksik bir radikal olan OH⁻radikali; ilk karşılaştığı molekül ile 10⁶ sn içinde 14 Å mesafesinde reaksiyona girer. DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olan OH⁻radikali, bu etkiyi büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile yapar. Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir. Bu nedenle radikalın süpürülmesinden daha etkili olan durum OH⁻radikalinin oluşumunun önlenmesidir.⁹

2.4.1 Singlet Oksijen

Singlet oksijen, ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan bir reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen hem serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana gelir hem de serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına sebep olur. Singlet oksijen, RNA, DNA, proteinler, lipitler ve sterollerini kapsayan çok sayıda biyolojik hedeflerle reaksiyona girerek hücrede zararlı etkilere sebep olan reaktif oksijen radikalidir.⁴⁵

2.4.2 Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri

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

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

- i) Proteinlerin tahrip olması ve protein döngüsünün artması,
- j) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, hücre ortamının tiol/disülfid oranının değişmesi,
- k) Kollojen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasıdır.¹⁴

2.4.2.1 Proteinlere Etkisi

Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bunun nedeni doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere reaktivitesinin yüksek olmasıdır. Reaktiviteleri için yukarıdaki aminoasitlere bağımlı olan glutatyon redüktaz ve gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz gibi enzimler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenerek inhibe edilirler.

Serbest radikal harabiyetinden proteinlerin ne derece etkileneceği aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Protein harabiyetinin boyutları, proteinin hücresel lokalizasyonuna ve radikalın toksisite gücüne göre değişebilir.⁴²

2.4.2.2 Karbonhidratlara Etkisi

H₂O₂, peroksitler ve okzoaldehitler özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu meydana gelir. Antimitotik etkisini bir okzoaldehit olan glikozil, DNA ve RNA arasında çapraz bağ oluşturma özelliğinden dolayı gösterir. Bununla birlikte süperoksit ve H₂O₂'nin invitro olarak hiyalüronik asidi parçaladıkları gösterilmiştir.^{14, 43}

2.4.2.3 Nükleik asit ve DNA'ya etkileri

İyonlar, serbest radikaller ve aktif moleküller, radyasyonla hücre içinde enerji depolanması sonucu meydana gelirler. DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve ölüme yol açan serbest radikaller iyonize edici radyasyonla oluşurlardır. Sitotoksiste; büyük oranda ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine ya da DNA daki diğer bozukluklara bağlıdır.⁴⁶

2.4.2.4 Membran Lipidlerine Etkileri (Lipid Peroksidasyonu)

Lipid peroksidasyonunda, lipit hidroperoksitlerini oluşturmak için hücre membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asidi (PAYA) ile oksijen radikali reaksiyona girer. Lipidlerin doymamışlık derecesi ile orantılı olarak peroksidasyon şiddeti artar. PAYA'ların

oksitlenmesi ile yağ asidi radikali oluşur. Buna oksijenin eklenmesi ile lipid peroksit radikali oluşur. Peroksil radikali zincir reaksiyonunun taşıyıcısıdır. E vitamini ve/veya erdoğain gibi bir antioksidan tarafından önlenmezse komşu PAVA moleküllerini okside eder.⁴³

Lipid peroksit radikali, lipid radikalinin moleküler oksijen ile etkileşmesi sonucu meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürlerken, membran yapısındaki diğer poliansature yağ asidlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarlar. Lipid peroksitlerinin yıkımından oluşan ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). Lipid peroksidasyonu membran yapısına direkt olarak ve reaktif aldehydler üretmek diğer hücre bileşenlerine indirek olarak zarar verir. Mikroviskozitesi ve membran permeabilitesi ciddi şekilde etkilenir. Membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna peroksidasyonla oluşan MDA sebep olur. Bu da iyon transportu, enzim aktivitesi, deformasyon ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir.^{42, 46}

Artan serbest radikallerin plazma ve organel membranları üzerinde başlattıkları lipid peroksidasyonu reperfüzyon hasarının en önemli nedenidir. Lipid peroksidasyonu yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Ortamda doymamış yağ asidleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak lipid peroksidasyonu artar. Reperfüzyon dönemi bu sebeple, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulları sağlanması bakımından çok uygundur. Lipid radikalleri veya MDA gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücresel yapı ve fonksiyon hasarları ortaya çıkmaktadır. Yapısal hasarın derecesine göre, plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyeli azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenir. Lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarının derecesi artar. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinde inhibisyon gerçekleşir.^{47, 48}

2.5 Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Organizmanın prooksidan-antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. Serbest oksijen radikalleri (SOR)'in oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere organizmayı koruyan "Antioksidan savunma sistemi" dört yolla etki göstermektedir:

1. Süpürücü etki; SOR'u etkileyerek onları tutma, yok edilmesidir. Antioksidan enzimler, küçük moleküller bu yolla etki gösterirler.

2. İnaktif şekle dönüştürücü etki; SOR ile etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitesini azaltılmasıdır. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptir.

3. Zincir kırıcı etki; serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller bu tarz bir etkiye sahiptir.

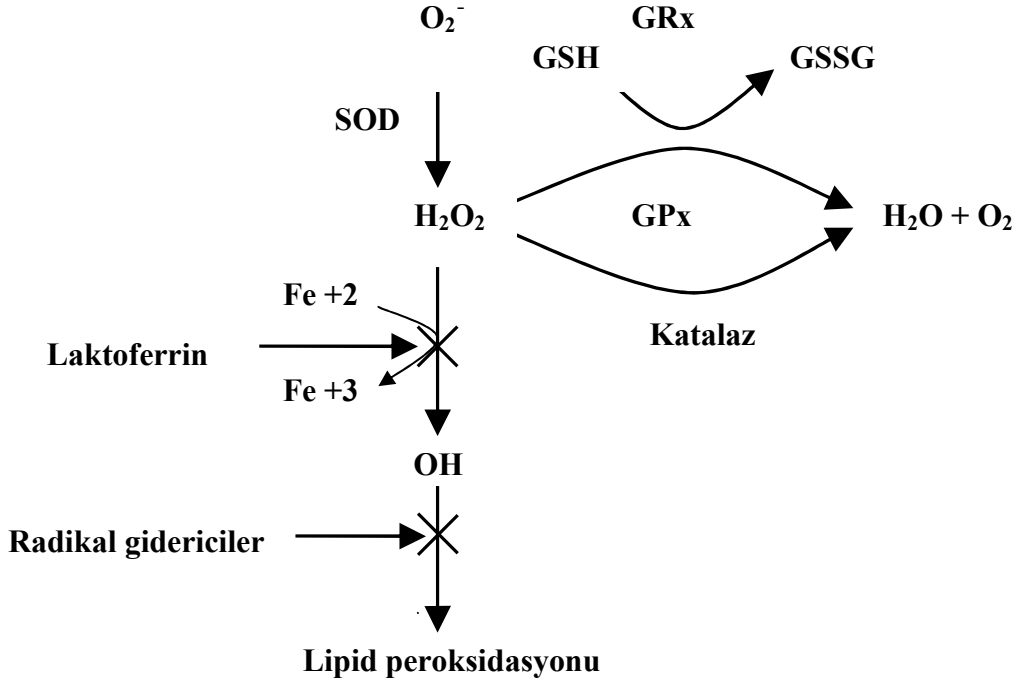
4. Onarıcı etki; serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklindedir.

Eksojen ya da endojen kaynaklı olan antioksidanların tanımlanmasında ve etkinliklerinin ortaya konmasında İ/R hasarı modelleri önemli katkı sağlamıştır. Çeşitli İ/R modellerinde antioksidan özelliği öne sürülmüş pek çok madde test edilerek değerlendirilmiştir.⁹

2.5.1 Enzimatik Antioksidanlar

2.5.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD):

Süperoksit dizmutaz (SOD)'lar O_2^- 'yi H_2O_2 'ye çeviren dismutasyon reaksiyonunda etkili metalloprotein yapısında enzimlerdir. SOD, mantarlar, bitkiler ve hayvanları da içeren bütün ökaryotik hücrelerde bulunur. İnsanlarda 3 tip SOD saflaştırıldı; Cu/Zn-SOD, Mn-SOD ve ekstrasellüler SOD (EC-SOD). Cu/Zn-SOD sitozolde bol miktarda bulunur ve nükleusta da bulunduğu gösterilmiştir. Mn-SOD mitokondriyal matrikste bulunur. Her subunitin 4 subünitesi bulunur. EC-SOD plazmada bulunur ve düşük aktiviteli olduğu ileri sürülmüştür. SOD, bu dismutasyon reaksiyonunda hem redüktan hem de oksidan olarak hareket eder. SOD, oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı katalaz ve glutatyon enzim sistemleriyle birlikte çalışan bir savunma mekanizmasıdır (Şekil-3). Bu şekilde oluşan H_2O_2 , GPx ya da katalaz enzimleri tarafından su ve oksijene indirgenmektedir. Peroksit radikalinin dismutasyonu ile meydana gelen H_2O_2 doku için biyolojik avantaj sağlar.²²



Şekil 2: Antioksidan savunma mekanizması

Genel olarak SOD enzim sistemi, serbest radikal hasarına karşı koruyucu bir sistemdir. Bu enzim, hücrede değişik kompartmanlarda yer almaktadır. Sitozolik enzim, her biri içinde bir ekivalan çinko ve bakır taşıyan birbirine benzer iki alt ünitelerden meydana gelir. Fakat mitokondriyal enzim, bakterilerdekine benzer şekilde sadece mangan (Mn^{+2}) içerir. Bütün temel aerobik dokularda dismutaz bulunmaktadır.⁴⁹

2.5.1.2 Katalaz

Katalaz; H_2O_2 'yi suya indirgeyen, demir içeren "Hem" proteinidir. Pek çok hücrede bulunur. Ancak, nöronlarda ve miyokard hücresi çok az miktarda bulunur. Katalaz enziminin inhibisyonu endotel hücreleri üzerindeki H_2O_2 toksisitesini etkilemez, bu yüzden bu enzimin antioksidan rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.⁴³



2.5.1.3 Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit (NO); L-arginin aminoasidinden sentezlenir. Endotel kökenli gevşeme faktörü (EDRF)' nin nitrik oksit olabileceği iddia edilmiştir. EDRF, cGMP bağımlı bir şekilde gevşeme oluşturur.⁵⁰

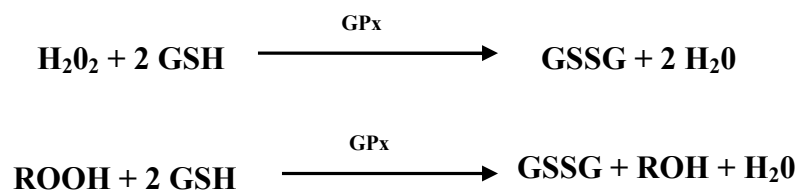
Nitrik oksit (NO)'in vazodilatör, platelet adhezyonu ve agregasyonu, sınırlı nötrofil aktivasyonu etkileri vardır. Süperoksidin düşük hücre düzeylerinde etkilidir. Endotelyal yüzey ile lökositler arasındaki adezyonu azaltır. Süperoksid düzeyi İ/R sonrasında artar.⁵¹ NO, makrofajlar gibi çeşitli hücrelerde apoptozise neden olur. Farklı çalışmalarda NO' in hem proapoptotik hem de antiapoptotik olduğu bildirilmiştir. Yüksek konsantrasyonunda cGMP 'den bağımsız mekanizma ile indüklenebilir, düşük konsantrasyonunda ise NO' den cGMP bağımlı mekanizma ile sitoprotektif endotelyal NO sentaz (eNOS), indüklenebilir NO sentaz (iNOS), nöronal NO sentaz (nNOS) meydana gelir. Güçlü bir oksidan ajan olan peroksinitrit, NO' in süperoksit anyonlar O_2^- ile reaksiyona girmesi ile oluşur. Peroksinitrit nötrofil gibi insan inflamatuvar hücrelerde apoptozise yol açar.⁵²

Öncelikle fizyolojik hemostazın korunması sonrada oksidatif stres ve doku yapan sitotoksik potansiyelinden sorumlu kabul edilir. NO molekülü inflamatuvar bozukluklarda ve nörodejeneratif durumlarda artar, GİS motor bozukluklarda azalır. NO, fizyolojik ve patolojik süreçlerin önemli bir biyolojik habercisidir. L-argininden NO sentaz yardımıyla NADPH ve O_2 'ye bağlı süreçlerde meydana gelir.⁵³

2.5.1.4 Glutasyon peroksidaz (GPx) ve glutasyon redüktaz (GRx)

Glutasyon peroksidaz eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Gerek lipid hidroperoksid (LOOH)'ları gerekse H_2O_2 'yi metabolize etmektedir. Selenyum bağımlı ve selenyum bağımsız iki farklı tipi vardır. Selenyum bağımsız tipi sadece LOOH'ları metabolize ederken, selenyum bağımlı tipi ise H_2O_2 ve LOOH'ları metabolize eder. Bu reaksiyonlar esnasında redükte glutasyon (GSH) hidrojen verici olarak görev yaptığından H_2O_2 ve LOOH indirgenirken GSH ise okside şekline (GSSG) dönüşür. GSSG ise NADPH bağımlı GRx tarafından tekrar GSH'a indirgenir.⁹

GPx aşağıda belirtilen reaksiyon basamaklarında rol almaktadır:

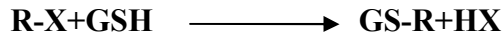


Okside glutatyon hücreyi antioksidanlara karşı koruyamaz. Okside glutatyon, tiol içeren proteinlerin konformasyonu ve aktivitesi üzerine zararlı etkili prooksidan bir madde olduğu için bu okside formun ileride kullanılmak üzere tekrar, deposu sınırlı olan GSH'a dönüştürülmesi gerekmektedir. Hücre, elektron kaynağı olarak NADPH kullanan glutatyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyon ile indirgenmiş glutatyonu tekrar oluşturur. NADPH, hidrojen peroksidin indirgenmesinde indirekt olarak elektronları sağlar. Oluşan NADP⁺ ise Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi yardımıyla NADPH'a dönüştürülür.⁵⁴



2.5.1.5 Glutatyon S-Transferaz (GST)

Sitozolde bulunan GST dimerik yapıdadır. Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda rolleri olup, çeşitli eksojen ve endojen bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu katalize eder.⁴³



2.3.1.6 Mitokondriyal sitokrom oksidaz

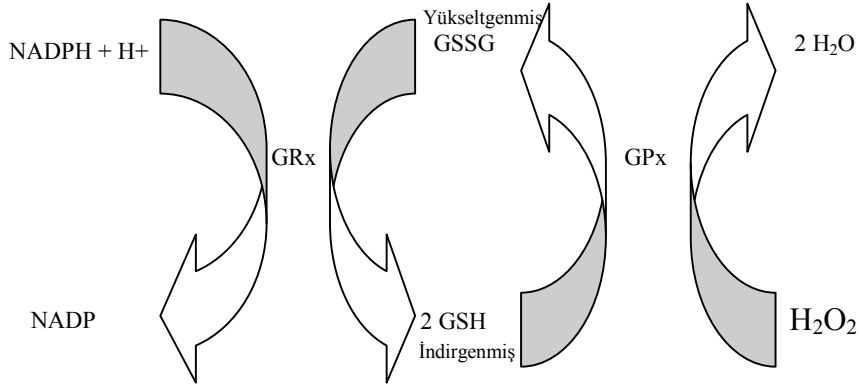
Serbest oksijen radikalini detoksifiye eden mitokondriyal sitokrom oksidaz, solunum zincirinin son enzimidir. Fizyolojik şartlarda bu reaksiyon sürekli olan normal bir reaksiyondur, bu şekilde yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Fakat çoğu zaman O₂⁻radikal üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu yüzden diğer antioksidan enzimler devreye girerek zararlı etkilerine engel olurlar.⁴³

2.5.2 Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar

2.5.2.1 Glutatyon

Glutatyon, GPx ve GRx gibi ksenobiyotiklerin, karsinojenlerin, serbest radikallerin ve lipopolisakkaridler gibi endojen ve eksojen zararlı bileşiklerin detoksifikasyonunda önemli rol oynayan çok önemli bir antioksidan olarak bilinmektedir. GSH'ın peroksi radikal (ROO⁻) ve

disülfidlerle GPx enzimi varlığında reaksiyonu sonucu GSSG oluşmaktadır. GSSG konsantrasyonunda artış, oksidatif stresin bir göstergesi olmaktadır. GSSG, tiol içeren proteinlerin konformasyonu ve aktivitesi üzerine zararlı etkileri olan prooksidan bir madde olduğu için hızla redüklenmesi gerekmektedir. GRx enzimi NADPH varlığında GSSG'yi GSH'a redüklemektedir.⁵⁵(Şekil 4)



Şekil 3: GSH redoks döngüsü

Membrana bağlı transpeptidaza aktarılarak, hücre içi glutatyon taşıyır. γ -glutamil sistein taşınımı hücresel sisteinin korunmasında oldukça önemlidir. GSH'ın membrana bağlı olan aminoasitlerin oluşumuna, γ -glutamil transpeptidaza taşınması yol açmaktadır. Hücresel GSH taşınımı, tiyol gruplarını ve α -tokoferol gibi diğer membran bileşiklerini koruyarak hücre membranının oksidan hasara karşı korunmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte serbest radikallerle direkt reaksiyonla, GPx'e ve GST'ye substrat olmasıyla bir antioksidan olarak davranmaktadır.⁵⁶

2.5.2.2 C Vitamini

Bir karbonhidrat derivesi olan askorbat suda eriyen bir vitamindir ve zincir kıran bir antioksidandır. C vitamini, E vitamininden daha yavaş olarak ROO^{\cdot} radikallerini ortadan kaldırabilir. Askorbik asit ve askorbat ile özellikle $O_2^{\cdot-}$ ve OH^{\cdot} radikali reaksiyona girer. Askorbat hem antioksidan hem de preoksidan işlevi olan bir yapı olarak bilinir. Sonuçta; antioksidan işlev, askorbattan radikale elektron veya hidrojen taşınması ile gerçekleşir. Diğer taraftan özellikle H_2O_2 ve Fe^{+2} varlığında redoks reaksiyonlarına katılan askorbat, mikrozomal lipid peroksidasyonunda preoksidan rol oynayabilir.⁵⁷

E ve C vitaminleri gibi enzimatik olmayan antioksidanlar SOR bulunan yüksek enerjili elektronları yapılarına alarak SOR'un meydana getireceği oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunurlar. Organizmada $O_2^{\cdot-}$ radikalleri enzimatik dismutasyonla

temizlenirken, antioksidan olarak bilinen bileşikler de oksijen radikallerinin yok edilmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşikler arasında E, C vitaminleri ve selenyum (Se) önemli bir rol oynamaktadırlar.⁵⁸

2.5.2.3 E Vitamini (α -tokoferol)

E vitamini zincir kırıcı bir antioksidan olup, her bir E vitamini molekülü iki oksidasyon zincirini durdurabilir. Singlet oksijenin kuvvetli bir tutucusu olan E vitamini ayrıca OH⁻ radikali, ROO⁻ radikali ve O₂⁻ radikali ile direkt olarak reaksiyona girebilirler. Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu serbest radikal temizleyicilerindedir. Okside olan E vitamini, parçalanmadan önce askorbik asit ve GSH tarafından α -tokoferole geri çevrilebilir.⁴²

2.5.2.4 Karoten

Serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek ve ortamdaki radikalleri toplayarak β -karoten ve retinol antioksidan aktivitesini gerçekleştirmektedir.⁵⁹

2.5.2.5 Melatonin

Melatonin oksijen radikallerinden O₂, OH⁻ radikali, ROO⁻ radikali ve O₂⁻ radikali üzerine etkilidir. Oksidatif hasardan nükleus DNA' sını, membran lipidlerini ve sitozolik proteinleri korur. Bununla beraber, NOS üzerine inhibitör etki yapar, antioksidan sisteme ait olan SOD, GPx, GRx ve G6PD'ı destekler.⁶⁰

2.5.2.6 Ürat, Bilirubin, Albümin

Normal plazma konsantrasyonunda ürat, OH⁻ radikali, ROO⁻ radikalleri, O₂⁻ radikalini temizler. Fakat, lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Bilirubin, OH⁻ radikali, ROO⁻ radikalleri ve O₂⁻ radikali toplayıcısı olduğu gibi, lipid peroksidasyonunun zincir devam ettirici radikalini de etkisiz hale getirir. Albümin ise LOOH ve HOCl toplayıcısıdır.⁴³

2.5.3 Eksojen Antioksidanlar

Antioksidanlar, hedef moleküldeki oksidatif hasarı engelleyen veya geçiktiren, hatta oluşan hasarı tamir eden maddelerdir. Eksojen kaynaklı antioksidanlar bir oksidatif olayın değişik basamaklarında etkili olabilirler⁶¹.

a-Enzim inhibitörleri: Piteridin aldehit, oksipürinol, folik asit, allopürinol, tungsten, NADPH oksidaz inhibitörleri (kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, adenzin, lokal anestetikler).

b-Nötrofil adhezyon inhibitörleri

c-Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları: dimetilsülfoksit, mannitol.

d-Demir-redoks döngüsü inhibitörleri: desferroksamin.

e-Gıda antioksidanları: Butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, sodyum benzoat, propylgaleat, etoxyquin.⁶²

2.6 Hücre İçi Kalsiyum Artışı

İskemi-reperfüzyon hasarının gelişmesinde diğer önemli bir olay, kalsiyum konsantrasyonunun hücre içinde artışıdır. Hücre içi kalsiyum artışı, üç yoldan gerçekleşmektedir. Bunlar hücre dışından kalsiyum girişi, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınması ve hücre içi kalsiyum düzeyini kontrol eden mekanizmalarının bozulması şeklindedir. İskemide hücre içinde serbest kalsiyum artışı ile birlikte başlıca; proteoliz, lipoliz, DNA hasarı, mitokondri elektron transport zincir hasarı görülmektedir.^{63,64}

Kontrol dışı Ca^{+2} girişi hücre ölümünün sonucu olabildiği gibi nedeni de olabilir. Stresli hücrelerde, blebleşme, ödem ve ilerleyici Ca^{+2} girişi meydana gelir. Yaşayabilir hücrelerde, plazma ve intrasellüler membranlar Ca^{+2} 'a geçirgen değildir. Ca^{+2} 'un çoğu Endoplazmik retikulumda (ER) depo edilen Ca^{+2} , sitozole serbestleştiğinde Ca^{+2} bağımlı proteazların aktivasyonu ve/veya mitokondriyal aşırı yüklenmeden dolayı hücre ölümü başlatılabilir. Artmış sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonu, hücrenin kritik önemli bileşenlerini parçalayan fosfolipaz, ATPaz ve proteaz gibi bazı enzimlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca, Ca^{+2} mitokondriyal fonksiyonların anahtar düzenleyicisidir ve ATP sentezini uyarmak için organeller içinde birçok seviyede etki eder. Mitokondriyal Ca^{+2} dengesinin birçok patolojide anahtar rol oynadığı tanımlanmıştır. Örneğin, mitokondriyal matriks Ca^{+2} 'u aşırı yükü, bazıları hücreler ve dokulara oldukça toksik ve yıkıcı olan SOR'ların aşırı üretimine neden olabilir. Diğer birçok zarar verici etkenler gibi, artmış sitozolik Ca^{+2} 'u apoptozis veya hücre ölümünü başlatabilir. Hücre ölümünün sonucu muhtemelen sitoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu tarafından belirlenir. Bununla birlikte düşük ve orta dereceli Ca^{+2} apoptozisi tetikler, Ca^{+2} 'un yüksek konsantrasyonları nekrozla ilişkilidir. Mitokondriyal metabolik durum, Ca^{+2} zehirlenmesine mitokondriyal hassasiyeti de etkileyebilir ve hücre ölümüne sebep olabilir.⁶⁵

Hücre içinde biriken Ca^{+2} geri dönüşümsüz hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olur. Hücre içine Ca^{+2} 'un girmesi proteazları aktive ederek hücre membranını parçalar. Hücre yüzeyini balonlaştırarak hücre iskeletinin çökmesine aktive olan proteazlardan biri neden olur.

“Kalpein” olarak tanımlanan ikinci sitozolik proteaz enzimi, kalsiyum ile aktive edilir ve ksantin dehidrogenaz'dan ksantin oksidaz oluşumunu indükler. Bununla birlikte, mitokondri ve hücre membranındaki fosfolipitler, fosfolipaz A₁ ve A₂'yi aktive ederek parçalanır. Serbest yağ asitleri membran fosfolipidlerinin parçalanması sonucu oluşur. Araşidonik asit, serbest yağ asitlerinin en önemlisidir. Araşidonik asit, prostaglandinlere, serbest radikallere ve lökotrienlere metabolize olabilir. İskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında bu maddeler, nötrofillerin endotelyuma adhezyonunu arttırarak önemli rol oynarlar.^{66, 67}

2.7 Ksantin Oksidaz sistemi

Ksantin dehidrogenaz tüm dokularda yaygın şekilde bulunmaktadır. Ksantin oksidaz (KO) sistemi endotelial dokularda fizyolojik koşullarda NAD'ten ürik aside elektron vererek hipoksantin ksantin oksidasyonunu katalize eder.²²

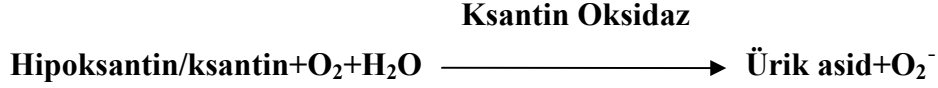


Oksidasyondan dehidrogenasyona dönüşüm endotoksin ilişkili doku hasarı, inflamasyon ya da iskemiye takip eden reperfüzyon benzeri patolojik koşullarda çoğunlukla oluşur. Dehidrogenazdan farklı olarak oksidatif formu H₂O₂ ve O₂ formasyonunun sonucu olarak hipoksantin- ksantin reaksiyonu tek değerlikli reaksiyonu katalize edebilir.²²

Birçok organın iskemi-reperfüzyon hasarının oluşum mekanizmasında KO enziminin aktivitesinin artması önemli yer tutmaktadır. Bunun doğal bir sonucu olarak pürin bazlarının yıkımı artmaktadır. İskemi sonrası KO enziminin katalizi ile serbest oksijen radikallerinin hızlı bir şekilde üretilmesi ve bunun sonucu ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinin ilk basamağının göstergesi sayılabilen ATP yıkımı birçok organ ve dokuda saptanmıştır. Ayrıca KO, NOS enziminin substratı olarak NO üretiminde yer alan L-argininin kullanabildiğini azaltabilmektedir.⁶⁸

Ksantin oksidoredüktaz (KORs)' lar en fazla karaciğer ve bağırsaklarda olmak üzere insan vücudunda yaygın olarak bulunmaktadır. Bunların ekspresyonu ve aktivitesi hem transkripsiyonel hem de posttranslasyonel olarak regüle edilmektedir. Örneğin; proinflamatuvar uyarı (Örneğin: TNF α , IL-1 ve IL-6) ve hipoksi önemli derecede KO transkripsiyonuna neden olur. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda endotel bağımlı aktivite artışı % 200'den fazla olur. Sonuç olarak yüksek miktarda O₂⁻ radikali sitotoksik ONOO⁻ formundan endotel hücrelerden NO oluşumuyla hızlıca reaksiyona girecek şekilde üretilir.

ONOO⁻ formasyonu ve endotel hücre hasarı sonucunda oluşan aşağı sinyal yollarının aktivasyonu kanıt olarak gösterilir. Bütün patofizyolojik koşullarda KO inhibitörlerinin kullanımı uygun bir hedeflenmiş antioksidan yaklaşımdır.⁶⁹



2.8 Lökosit (Nötrofil, lenfosit, monosit) Aktivasyonu

İskemi ve reperfüzyon hasarı gelişiminde dokularda lökosit toplanması temeldir. Lökosit yüzeyindeki adhezyon molekülleri kan akımından göçü yönlendirerek sonunda yüksek derecede koordinasyonlu sıralı şekilde işlemi başlatırlar. Monositler, nötrofiller, eozinofiller, lenfositler ve diğer predominant lenfositler inflamasyon uyarısının doğasında vardır ve özellikle lökosit sınıfının kontrol aşamasında dokularda spesifik moleküler uyarının işaretidir. Aktive lökosit veya endotel hücrelerinde adhezyon yapıcı glikoprotein yapımını arttırdığı bilinmektedir.⁷⁰

İskemik dokuda serbest radikallerde dahil olmak üzere diğer bazı kemoatraktanların etkisi ile göç eden nötrofiller, aşağıdaki mekanizmalar ile reperfüzyonda doku hasarının ilerlemesine yol açmaktadırlar:

- Salgıladıkları enzimler (Proteazlar, elastaz, jelatinaz v.b) ile endotel hücre parçalanmasına neden olurlar.
- Nötrofillerin kapillerlerdeki agregasyonları ile kan akımının geri dönmesine engel olan kapiller tıkaçların oluştuğu bildirilmiştir.
- Salgıladıkları vazokonstrüktör ajanlar ve trombosit aktive edici faktör ile daha büyük damarlarda da daralmaya neden olmaktadır.

Reperfüzyon döneminin en ağır mikrovasküler patolojisi olan kan akışının yeniden durması fenomenine (No reflow phenomen) aktive olmuş nötrofillerin yol açtığı gösterilmiştir.⁷⁰

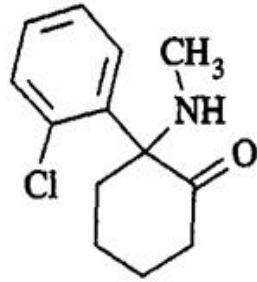
2.8 Ketamin

Ketamin, hafif narkotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan kuvvetli analjezik ve anestetik bir ajandır. Fensiklidin analogu bir madde olarak klinik kullanıma 1960'ı yılların sonlarına doğru girmiştir. Diğer anestezi ajanlarının kullanımı sırasında sıklıkla ortaya çıkan respiratuar ve kardiyovasküler depresyon gibi etkilere neden olmaması ve iyi bir anestezi sağlaması nedeni ile ketamin, kullanıma girdiği ilk zamanlarda oldukça yaygın bir kabul görmüştür.^{71, 72}

Ketamin, formasyo retikularisten gelen duyuşal uyarıları beyin korteksine gönderen talamus ile duyuşal uyarılardan sorumlu limbik korteksin ilişkisini keser. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu ile beyin bu iki bölgesi dissosiyeye olur. Dissosiyatif anestezi denilen bu durumda hasta gözlerini açabilir, yutkunabilir veya kas kontraksiyonları izlenebilir fakat hasta duyuşal uyarıları algılayamaz.⁷³⁻⁷⁵

2.8.1 Kimyasal Yapı ve İzomerleri

Ketaminin moleküler yapısı [2-(0-klorofenil)-2-metil-aminosikloheksan]'dur. (Şekil-2) Atmosferde farklı yerlerde bulunabilen sentetik ilaçlar resim ve aynadaki görüntü gibi stereoizomerlerden oluşan karışımlardır. Bu yapıları "enantiyomer" denir. Ketaminin de S(+) ve R(-) olmak üzere iki enantiyomeri vardır. Güncel farmosötik formülü her iki enantiyomerin eşit oranda karışımını kapsar. Daha dik konsantrasyon etki eğrisine sahip olan S(+) ketamini R(-) ketamine göre 3-4 kat potenttir. S(+) ketamin ile derlenme daha hızlı iken, halusinojenik potansiyel ise daha düşüktür.⁶



Şekil 4: Ketaminin moleküler yapısı [2-(0-klorofenil)-2-metil-aminosikloheksan]

2.8.2 Farmakoloji

Molekül ağırlığı 274, pKa değeri 7,5 olan suda eriyen beyaz kristaller halinde bulunur. Solüsyonların pH'sı 3,5-5,5 civarındadır. Solüsyonları koruyucu madde olarak benzethonium klorid içerir. Her 1 ml'si 10 mg (% 1), 50 mg (% 5) S(+) Ketamin içeren preparatları bulunur. Lipitte eriyebilirliği thiopental'e göre 5-100 kez daha fazla olup proteinlere bağlanabilirliği

düşüktür (% 12). Daha ziyade $\alpha 1$ asit glukoproteine bağlanıp İV enjeksiyon sonu kısa sürede kan beyin kariyerini aşır beyinde yoğunlaşır. İntial distribisyonu iki fazlı olup a fazı: 7-11 dk, b fazı: 2-3 saat, terminal eliminasyon zamanı 12 saat kadardır. İV 2 mg.kg⁻¹ dozda etkisi 30-60 saniye içinde başlar (Şuur kaybı). Uyanma süresi 10-15 dk kadardır. Etkisinin kısa sürmesinin nedeni beyin dokusundan hızlı bir şekilde kanlanması bol olan diğer dokulara dağılmasıdır. Hepatik kan akımını azaltan halotan gibi ilaçlar ketaminin klirensini azaltırlar.⁷⁶

77

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom P₄₅₀'ye bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir, çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. İlk metaboliti Norketamin olup 2 mg.kg⁻¹ iv. doz sonrası plazma pik değeri 30 dk.'da 300 ngr/litredir. İkinci metaboliti hidroksinorketamindir. Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukuronid derivelerine konjuge edilirler ve % 91 idrarla, % 4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar. Norketamin aktifliği ketamine göre 1/5-1/3 oranında düşüktür. Ketaminin büyük bir kısmı değişmeden dokularda kalmakta tekrarlanan dozlarda veya sürekli uygulamalarda vücutta birikme olmaktadır. Barbitüratlar ve benzodiazepinler ketaminin yarılanma ömrünü uzatırlar. Aynı anda diazepam ketaminin klirensini yükselterek plazma düzeyinin yükselmesine neden olur. Zira diazepam ketaminin N-Demetilasyonun kompetitif inhibitörüdür.^{75, 76}

2.8.3 Etki Mekanizmaları

Ketaminin etki mekanizması oldukça komplekstir. Çeşitli madde, opiyat, muskarinik beyinde N-metil-D-aspartat (NMDA), kolinerjik ve nikotinik reseptörler gibi çeşitli reseptörler ile etkileşir.⁷¹

Ketamin, esas etkisini NMDA reseptörlerin bloke ederek gösterir. Bileşik ve spesifik olarak, zayıf bağlarla NMDA reseptörlerinde bulunan fensiklidin bağlanma bölgelerine bağlanır ve enzimi yarışmasız olarak bloke eder. R(-) ketamin insan beyinde NMDA reseptörlerine oranla S(+) ketamine göre 4-5 kat daha az bağlanır. Analjezi, nörotoksisite ve genel anestezi mekanizmalarında rol oynayan bir reseptör olan NMDA, glutamat reseptör ailesinin bir üyesidir. İstirahat membran potansiyelinde ekstraselüler Mg⁺² iyonu NMDA reseptörünün blokajı, ancak bir agonistin varlığında depolarizasyon gerçekleşirse ortadan kalkar. Na⁺ ve K⁺ değişiminin gerçekleşmesi reseptör aktivasyonu sonucu olur. NMDA reseptörlerinin Ca⁺²'a yüksek oranda geçirgen olması, reseptörlerin pek çok nöropatolojide rol oynamasına yol açar. Bir agonistin reseptörü aktive etmesiyle nonkompetitif tipte bağlanma mümkündür. Bu etki ketamin gibi bir NMDA reseptör antagonisti ile baskılandığında tekrar bir agonistin bağlanması zordur.^{74, 78}

Nitrik oksit kaynaklı ağrı tedavisinde de opioidlerle birlikte kullanıldığında ketamin etkin bulunmuştur. Özellikle sepsisli hastaların anestezi indüksiyonunda kullanıldığında ketamin, proinflatuar sitokin salınımını baskılamaktadır. Nötrofilin SOR üretimini inhibe ettiği invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Nötrofil ayrıca TNF- α üretimini de baskılayarak endotoksine bağlı hücre bütünlüğünün bozulmasını engellediğide ileri sürülmektedir.⁶

2.8.4 Doz ve Uygulama Yolları

Ketamin; intramuskuler (İM), intravenöz (İV), oral, rektal, epidural, nazal ve kaudal yolla, premedikasyon, sedasyon, genel anestezi indüksiyon idamesi ve ağrı tedavisi amacıyla uygulanabilir. En sık kullanılan yollar ilacın hızla terapötik düzeye ulaştığı İV ve İM yollardır. İlacın dozu istenilen terapötik etki ve veriliş yoluna bağlıdır (Tablo I).⁶

TabloI: Ketaminin doz ve uygulama yolları

| Uygulama yolları | Doz |
|-----------------------------------|--|
| ➤ Anestezi indüksiyonu | |
| ◆ İV bolus | 0,5-2 mg.kg ⁻¹ |
| ◆ İM | 4-6 mg.kg ⁻¹ |
| ➤ Anestezi idamesi | |
| ◆ İV | 1-1,5 mg.kg ⁻¹ |
| ◆ İM | 8-10 mg.kg ⁻¹ |
| ➤ Premedikasyon – sedasyon | |
| ◆ Oral yol | 8 mg.kg ⁻¹ |
| ◆ Rektal yol | 6-10 mg.kg ⁻¹ (2,5 cc içinde) |
| ➤ Ağrı tedavisi | |
| ◆ Kaudal yol | 0,5 mg.kg ⁻¹ (Rasemik ketamin) |
| | 1 mg.kg ⁻¹ (S+ ketamin) |
| ➤ Sedasyon – analjezi | |
| ◆ İV bolus | 0,25-0,5 mg.kg ⁻¹ |
| ◆ İM | 2-4 mg.kg ⁻¹ |
| ◆ İV infüzyon | 1-2 mg.kg ⁻¹ saat ⁻¹ (Hastanın yaşına göre 20-80 mg.kg ⁻¹ dk ⁻¹) |

İntravenöz uygulamayı 30-60 saniyede maksimum etkiye ulaşılır. İM uygulamadan sonra etki 5 dakikada başlar, 20. dakikada maksimum düzeye ulaşır. Genel anestezi dozunda (2 mg.kg⁻¹ İV) tek uygulama yapılarak verilen ketamin 15 dk.'lık bir anestezi sağlar ve zamana, kişiye ve yere tam oryantasyon 15-30 dk.'yı bulur.⁷⁹

2.8.5 Ketaminin Sistemler Üzerine Etkileri

2.8.5.1 Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Ketamin kardiyovasküler sistem üzerine stimulan etkisi olan tek İV anesteziiktir. Arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı % 30 artar bu artış 20-30 dk. içinde normale döner. Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Muhtemelen ketamin santral sempatik stimülasyonu sonucu noradrenalin salınımındaki artış sorumludur. Bu etki kısmen barbitüratlar, benzodiazepinler ve nöroleptikler ile azaltılabilir. Ayrıca, kokaine benzer bir etki ile katekolaminlerin intra ve ekstra nöral uptake'ini baskılar. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, aort anevrizması olanlara uygulanmamalıdır. Buna karşılık akut hipovolemik şokta indirekt uyarıcı etkisinden yararlanır.⁷⁵

2.8.5.2 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Ketaminin solunum merkezine etkisi minimaldir. 2 mg.kg⁻¹ İV bolus doz sonrası 1-3 dk solunum sayısında bir azalma gözlenir, nadiren doza, enjeksiyon hızına, premedikasyonda kullanılan ajanların etkisi ile apne gelişebilir. Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Prensip olarak CO₂ değişikliklerine respiratuvar cevap korunur. Ketaminin adrenalinin antispazmojenik etkisini potansiyalize ettiği bilinmektedir. Ketamin, indüklenen bronkospazmda halotan kadar etkili olmaktadır. İzole bronşiyal düz kas çalışmalarında ketaminin histaminin spazmojenik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. Yutma, öksürük, hapsirme, hıçkırma gibi refleksler ketamin altında intakt olmasına rağmen anestezi altında aspirasyon mümkündür. Çocuklarda ketamin kullanımının potansiyel tehlikesi trakeobronşiyal ve tükrük sekresyonundaki artışa ve üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olmasıdır. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Bu yüzden mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla beraber kullanılmalıdır.^{74, 76, 77}

2.8.5.3 Santral Sinir Sistemi Etkileri

Ketamin talamokortikal ve limbik sistemin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak ayrılmasına neden olur. Hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisini kesmiş tipik kataleptik durumdadır. Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerine etkilidir, bu etki subanestezik dozlarda da

meydana gelir. Ketaminin 2 mg.kg^{-1} İV dozu sonrası hasta yüzünde hissizlik tablosu oluşur, yüksek yağda erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan beyin bariyerini aşar ve 30-60 sn içinde etkisi gözlenmeye başlar, göz bebekleri makul ölçüde büyür ve horizontal vertikal nistagmus gözlenir. Kirpik, kornea ve laringeal refleksler yerindedir ancak koruyucu olduğu söylenemez. Ketaminin anestezi süresi 10-15 dk'dır ve kişiye, zamana ve çevreye oriyantasyon 20-30 dk içinde tamamen geri döner. Anestezinin süresi doza bağımlıdır ve ketamin kan düzeyi ile santral sinir sistemi (SSS)'ne etkisi arasında iyi bir koorelasyon vardır.⁷⁹

Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını % 60'a kadar artırarak kafa içi basıncını artırır. Beyin damar direnci $1,9 \text{ mmHg/ml/100 gr}$ 'dan $1,38 \text{ mmHg/ml/100 gr}$ 'a geriler. Bu nedenle intrakranial yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ancak beyin kan akımının otoregülasyonu değişmemektedir. EEG'de teta dalgaları ve nadiren delta aktivitesi gözlenir. Uyarılmış potansiyeller ketamin ile değişir. Serebrovasküler CO₂ cevabı ketamin anestezisi altında korunur ve azalmış PaCO₂ ketamin sonrası İKB artışını baskılar. Ketamin etkisi, aynı anda diğer benzodiazepinler, inhalasyon anestezikler, nöroleptikler gibi ajanların kullanıldığı durumlarda uzar.^{74, 76, 77}

Ketamin NMDA reseptörlerine etki ederek dissosiyatif anestezi oluşturmaktadır. Bu sebeple ketaminin indüksiyonda veya premedikasyon amacıyla kullanıldığı vakalarda postoperatif uyanmanın geciktiği bildirilmektedir.⁸⁰⁻⁸²

2.8.5.4 Diğer sistemlere etkileri

Yapılan çalışmalarda yetersiz sedasyon, hipotansiyon ve bronkospazm problemlerini çözmek için ketamin infüzyonu faydalı bulunmuştur. Bu yüzden, mekanik ventilatörde olsun veya olmasın, inotrop ihtiyacı olup olmadığına bakılmaksızın seçilmiş bronkospazmlı hastalarda ketaminin kullanılabilceği düşünülmektedir. Sıklıkla iskelet kaslarında tonus artışına neden olur. Ketaminin nöromüsküler etkisi direkt postsinaptik etkisinden kaynaklanır. Ca⁺² bağlanma yerlerine etki ederek süksinikolin ve panküronyumun nöromüsküler etkisini artırır. Plazma histamin düzeyini artırabilir ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir. Glomerüler filtrasyonu ve böbrek kan akımı üzerine direkt bir etkisi yoktur.^{75, 76}

3. MATERYAL METOD

3.1 Deneysel Hayvanları

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından KSÜ Deneysel Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulundan 12.11.2009 tarihinde 2009-2 sayılı izin alındı. Deneysel hayvanlar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel hayvanları barınağında temin edildi. Çalışmada kullanılan tüm ratlar $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında ve % 50-60 nem ortamında saklandı. Hayvanlar standart laboratuvar yemi ve su ile beslendiler. Deneysel hayvanlarının ağırlıkları 250-280 gram arasındaydı; deneysel hayvanlar toplam olarak 42 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı.

3.2 İntestinal İskemi Reperfüzyon Hasarı Modeli

Çalışmanın yapılacağı gün sıçanlar araştırma laboratuvarına getirildi ve tartıldılar. Sıçanlara intraperitoneal (İP) Urethane % 99 1 gr/kg dozda verilerek anestezi sağlandı. Sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, sırtüstü yatar pozisyonda karın polivinyl povidon ve steril gazlı bezle temizlendi. Yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesisi ile tabakalar geçilerek, barsakların ıslak gazlı bez yardımıyla uzaklaştırılması ardından dikkatli bir şekilde superior mesenter artere ulaşıldı. Superior mesenter artere (SMA) atravmatik vasküler klemplendirilerek intestinal iskemi sağlandı. Arter pulsasyonlarının tamamen kesildiğinden emin olundu, sıvı ve ısı kaybını önlemek için açıkta kalan karın bölgesi üzerine ılık serum fizyolojik ile ıslatılmış spanç konuldu. İskeminin 15. dakikasında denenecek olan etken madde İP yoldan verildi. 30 dakikalık iskemi süresi sonunda klempler açıldı. SMA akımının devam ettiği gözlemlendi. 30 dakikalık reperfüzyon sonrasında histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için intestinal doku örneği alındı. Proinflamatuvar komponentlerin düzeylerini incelemeler için intrakardiyak kan örneği alınarak deney sonlandırıldı. Çıkarılan intestinal doku örneği histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler için eşit iki parçaya ayrılarak saklandı. (Şekil 5-8)

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında histopatolojik değerlendirmeler, Biyokimya Anabilim dalında oksidatif ve antoksidatif değerlendirme (MDA, NO, SOD ve KAT), Mikrobiyoloji Anabilim dalınca proinflamatuvar (IL-1, IL-2 ve TNF- α) markırlar çalışıldı.

3.3 Deney Grupları

Ratlar eşit sayıda (n=6) ve rastgele olarak 7 deney grubuna ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen deneklerin hepsinin anestezisi Urethane % 99 1 gr/kg dozda intraperitoneal (İP) olarak uygulandı.

Grup 1 (Sham): Laparotomi sonrası 30 dakika kadar beklendikten sonra laparotomi kapatıldı. İntestinal doku ve kan örnekleri alındı. Deney sırasında herhangi bir etken madde uygulanmadı.

Grup 2 (Kontrol): Laparotomi, 30 dakika iskemi ve 30 dakika reperfüzyon sonrası intestinal doku ve kan örnekleri alındı. Deney sırasında herhangi bir etken madde uygulanmadı.

Grup 3 (İR +Ketamin 3 mg): Laparotomi, 30 dakika iskemi, reperfüzyondan 15 dakika önce 3 mg.kg⁻¹ ketamin İP yolla uygulandı. 30 dakika reperfüzyon sonrası intestinal doku ve kan örnekleri alındı.

Grup 4 (İR +Ketamin 10 mg): Laparotomi, 30 dakika iskemi reperfüzyondan 15 dakika önce 10 mg.kg⁻¹ ketamin İP olarak uygulandı ve 30 dakika reperfüzyon sonrası intestinal doku ve kan örnekleri alındı.

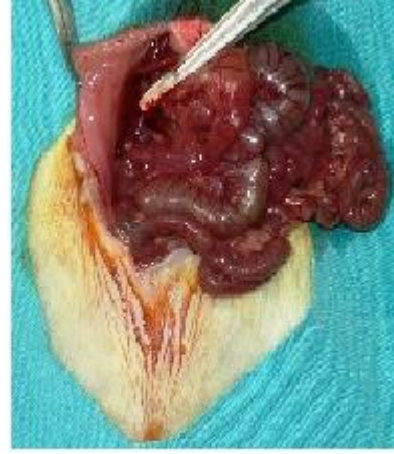
Grup 5 (İR +Ketamin 30 mg): Laparotomi, 30 dakika iskemi, reperfüzyondan 15 dakika önce 30 mg.kg⁻¹ ketamin İP olarak uygulandı ve 30 dakika reperfüzyon sonrası intestinal doku ve kan örnekleri alındı.

Grup 6 (İR +Ketamin 60 mg): Laparotomi, 30 dakika iskemi, reperfüzyondan 15 dakika önce 60 mg.kg⁻¹ ketamin İP olarak uygulandı ve 30 dakika reperfüzyon sonrası intestinal doku ve kan örnekleri alındı.

Grup 7 (İR +Ketamin 80 mg): Laparotomi, 30 dakika iskemi reperfüzyondan 15 dakika önce 80 mg.kg⁻¹ ketamin İP olarak uygulandı ve 30 dakika reperfüzyon sonrası intestinal doku ve kan örnekleri alındı.



Şekil 5. Normal intestinal doku örneği



Şekil 6. İskeminin 30. dakikasında intestinal doku örneği



Şekil 7. Reperfüzyonun 30. dakikasında intestinal doku örneği

3.4 Kullanılan İlaçlar:

Çalışmada kullanılan ilaçlar şunlardır:

Urethane % 99 (Ethyl carbamate): Sigma-Aldrich; 94300-50 gram

Ketamin (KETALAR flakon) : Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ, Küçükkarıştıran/Lüleburgaz).

3.5 Biyokimyasal İnceleme Yöntemleri

Deneklerden MDA, SOD, GPx, NO analizi için alınan böbrek materyali alüminyum folyolara sarılarak azot tankı içine ivedilikle sarkıtıldı. Azot tankının içinde laboratuvara ulaştırılan doku örnekleri analiz gününe kadar -70°C 'de donduruldu.

3.6 Doku Analizleri

Deney sonunda sıçanların intestinal dokudan alınan doku örnekleri tartılıp, 1/5 oranında soğuk % 1.15 M KCl solüsyonu ile 14000 devirde 30 dakika homojenize edildi. Daha sonra + 4°C de 10000 x g de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. Süpernatantlarda antioksidan enzim düzeyleri ve oksidatif hasarın göstergesi olan NO ve MDA ile doku protein düzeyleri ölçüldü. İntestinal dokuda SOD⁸³, GPx⁸⁴ enzim aktiviteleri ve MDA, NO ve protein düzeyleri “Shidmadzu-UV 1601 Spectrophotometer (Japan)”de ölçüldü. Protein tayini Lowry yöntemine göre yapıldı.

Antioksidan enzim aktivite sonuçları U.mg⁻¹ protein, MDA seviyesi nmol.mg⁻¹ protein, NO seviyesi ise µmol.mg⁻¹ protein olarak tayin edildi.

3.6.1 Doku MDA Analizi

Plazma örneklerinde lipid peroksidasyon düzeyi MDA ölçümü ile Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı. Buna göre aerobik şartlarda pH 3,4’de tiyobarbütirik asit (TBA) ile örneğin 90-95 °C’de bekletilmesi sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun ikincil ürünü olan MDA’nın TBA ile pembe renkli karışım oluşturması esasına dayanmaktadır. Oluşan renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuç spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda okunmak suretiyle hesaplanmaktadır.

3.6.2 Doku SOD Analizi

Fridovich tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde göre SOD oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin H₂O₂ ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Buna göre ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin p-iodonitrotetrazolium moru ile reaksiyona girerek oluşturduğu kırmızı renkli formazon boyasının 505 nm’de vermiş olduğu optik dansitenin spektrofotometrik okunması esasına dayanmaktadır. Ölçüm ortamında 0,01 M fosfat tamponu (pH:7.0), 3-siklohexilamino-1-propanesulfonik asit (CAPS) tampon solüsyonu (50 mM CAPS, 0.94 mM EDTA, doygun NaOH) pH 10.2, substrat solüsyonu (0.05 mM ksantin, 0.025 mM INT) ve 80 U/L ksantin oksidaz bulunmaktadır. SOD aktivitesi U/ml, dokuda (homojenat 1/65 dilüe edilerek çalışıldı.) U/mg protein olarak tanımlandı.

3.6.3 Doku KAT Analizi

Beutler metoduna göre spektrofotometrik olarak 230 nm dalga boyunda hidrojen peroksit yoğunluğunun azalması esasına dayanan bir yöntemdir. Ölçüm ortamında 1 M Tris HCl, 5 mM Na₂ EDTA tampon solüsyonu (pH 8.0), 1 M fosfat tampon solüsyonu (pH 7.0) ve 10 mM H₂O₂ solüsyonundan bulunmaktaydı. Ölçülen KAT aktivitesi kanda U/ml, dokuda (homojenat 1/50 dilüe edilerek çalışıldı.) U/mg protein olarak ifade edildi.

3.6.4 Doku NO Analizi

Nitrik oksid ölçümü, nitrit düzeylerini tespit etmek için Cortas ve ark. larının kullandığı Griess metodu kullanılarak yapıldı. NO dayanıksız ve yarılanma ömrü kısadır; oksijenin varlığında nitrit veya nitrat oluşturmak için reaksiyona girer. NO radikallerinin direkt tanımlanması zor olduğundan ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin sadece doku veya hücre homojenatlarında yapılabilmesinden dolayı, sıklıkla NO radikallerinin dayanıklı son ürünleri NO üretiminin miktarının göstergesi olarak kullanılır. Dokuda $\mu\text{mol.mg}^{-1}$ protein olarak ifade edildi.⁸⁵

3.7 Proinflamatuvar Komponent Düzeylerinin Araştırılması

Ratlardan alınan kan örnekleri 3000 rpm.'de 10 dk. santifüj edildikten sonra Serum - 70°C'de işlem yapılana kadar depolandı.

3.7.1 Tümör Nekroz Faktör - Alfa (TNF – α)

TNF- α ölçümü; ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. ELİSA kiti (USA, eBioscience, Inc.10255 Science Center Drive, San Diego, CA 92121). Laboratuvarımızdaki ölçülebilen minimum değer 39.1 pg.ml⁻¹ dir.

3.7.2 IL-1 (İnterlökin 1)

IL-1 ölçümü; ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. ELİSA kiti (USA, eBioscience, Inc.10255 Science Center Drive, San Diego, CA 92121). Laboratuvarımızdaki ölçülebilen minimum değer 16 pg.ml⁻¹ dir.

3.7.3 IL-6 (interlökin 6)

IL-6 ölçümü; ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. ELİSA kiti (USA, eBioscience, Inc.10255 Science Center Drive, San Diego, CA 92121). Laboratuvarımızdaki ölçülebilen minimum değer 31 pg.ml⁻¹ dir.

3.8 Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Histopatolojik Olarak İncelenmesi

İleumdan alınan bağırsak doku örneklerinin histopatolojik incelenme için, doku kesitleri % 10'luk formaldehit içinde fikse edildi. Rutin işlemlerin sonrasında 5 µm kalınlığındaki doku kesitleri Harris hematoksilin-eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Deney gruplarında oluşan hasarı belirlemede 6 aşamalı skorlama sistemi kullanıldı. Grade 0: Normal, Grade 1: Nekrozun eşlik etmediği süperfisial mukozal hücre dökülmesi, Grade 2: Kriptlerin korunduğu mukozal villüs nekrozu, Grade 3: Kriptleri de içeren mukozal villüs nekrozu, Grade 4: Müskülaris tabakasının iç kısmının nekrozu veya müskülaris tabakasının incelmeye eşlik eden komplet mukozal nekroz, Grade 5: Transmural nekroz.

İstatistik

İstatistiksel analizin yapılmasında bilgisayar programı olarak (SPSS Inc., Chicago, IL; USA) kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu. Biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasında gruplar arasındaki farkların incelenmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın belirlenmesinde de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi için $p < 0.01$ değerleri ve Mann-Whitney U testi için $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda intestinal dokuda çalışılan histokimyasal parametrelerden oksidanlardan MDA ve NO değerleri, antioksidanlardan SOD ve GPx aktiviteleri ve kanda çalışılan proinflatuar parametrelerden IL-1, IL-6, TNF- α değerleri ile doku hasarının histopatolojik skorların ortalama değerleri standart sapmaları ile birlikte verilmiştir.

Tablo II: Deney gruplarının IL-1, IL-6, TNF- α , MDA, SOD, NO, GPx analiz sonuçları
(Ort. değer \pm St. Sapma / Min.-Maks. değer)

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | Grup 5 | Grup 6 | Grup 7 |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|---|---|---|---|---|
| | Sham | Kontrol | İ/R + 3 mg . kg ⁻¹ Ketamin | İ/R + 10 mg . kg ⁻¹ Ketamin | İ/R + 30 mg . kg ⁻¹ Ketamin | İ/R + 60 mg . kg ⁻¹ Ketamin | İ/R + 80 mg . kg ⁻¹ Ketamin |
| IL-1 pg.ml ⁻¹ | 7,76 \pm 9,08 00-21,00 | 28,40 \pm 9,04* 20,50-40,50 | 15,01 \pm 5,21** 8,50-23,10 | 16,11 \pm 8,58** 8,50-32,00 | 16,43 \pm 4,93** 8,30-30,10 | 16,31 \pm 6,19** 8,50-22,50 | 16,73 \pm 4,58** 11,10-21,80 |
| IL-6 pg.ml ⁻¹ | 20,03 \pm 2,55 15,50-22,50 | 52,71 \pm 13,91* 31,10-66,80 | 30,76 \pm 10,52** 21,40-45,50 | 31,05 \pm 5,88** 22,60-38,30 | 32,50 \pm 6,01** 26,20-41,20 | 33,65 \pm 7,04** 26,40-45,20 | 33,85 \pm 5,78 ** 26,60-40,50 |
| TNF- α pg.ml ⁻¹ | 25,40 \pm 8,83 18,50-42,30 | 52,05 \pm 18,37* 30,20-77,20 | 29,81 \pm 5,70** 21,30-38,40 | 31,75 \pm 5,22** 24,50-38,60 | 26,35 \pm 9,37** 19,40-42,50 | 23,98 \pm 2,29** 21,30-27,50 | 26,27 \pm 7,19** 20,05-36,50 |
| MDA nmol.mg ⁻¹ | 0,79 \pm 0,27 0,56-1,33 | 1,28 \pm 0,38* 0,92-1,82 | 0,91 \pm 0,45** 0,54-1,81 | 0,81 \pm 0,15** 0,64-1,05 | 0,81 \pm 0,15 ** 0,62-1,01 | 0,70 \pm 0,25** 0,52-1,20 | 0,77 \pm 0,19** 0,51-1,01 |
| SOD U.mg ⁻¹ pr. | 2555,55 \pm 230,02 2090-2683,33 | 1381,11 \pm 558,15* 703,33-2100 | 2194,44 \pm 342,51** 1716,67-2620,00 | 2223,34 \pm 449,41** 1426,69-2666,67 | 2075,56 \pm 315,58** 1616,68-2516,67 | 2126,11 \pm 355,09** 1686,67-2583,33 | 2063,89 \pm 409,56** 1620,00-2570,00 |
| NO μ mol.mg ⁻¹ pr | 0,27 \pm 0,09 0,15-0,41 | 1,97 \pm 0,94* 0,88-3,15 | 0,61 \pm 0,26 ** 0,31-0,89 | 0,59 \pm 0,47** 0,18-1,22 | 0,77 \pm 0,21** 0,55-1,05 | 0,79 \pm 0,29** 0,43-1,14 | 0,67 \pm 0,39 ** 0,28-1,22 |
| KAT U.mg ⁻¹ pr. | 1145,05 \pm 349,87 771,75-1619,86 | 620,91 \pm 151,32* 467,66-867,67 | 930,28 \pm 298,85** 604,13-1474,73 | 909,89 \pm 212,21** 673,78-1209,95 | 795,84 \pm 107,07** 617,74-907,86 | 817,21 \pm 115,62** 667,94-977,40 | 904,64 \pm 238,55** 657,49-1289,47 |

*Sham grubuna göre anlamlı değer (p<0.05)

**Kontrol grubuna göre anlamlı değer (p<0.05)

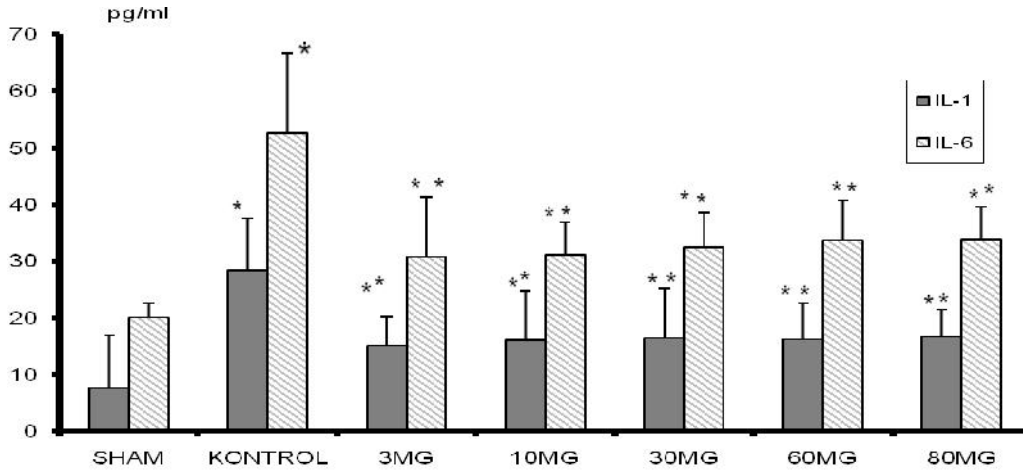
4.1 IL-1, IL-6 Değerleri Üzerine etkiler

İntestinal dokuda tespit edilen IL-1 değerleri incelendiğinde 0 pg.ml⁻¹ ile 40,50 pg.ml⁻¹ arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama IL-1 değerleri hesaplandığında en düşük IL-1 değerinin sham grubunda (7,76 ± 9,08 pg.ml⁻¹) olduğu en yüksek değer ise kontrol grubunda (28,4 ± 9,04 pg.ml⁻¹) olduğu saptandı (tablo II, Şekil 8).

IL-1 gruplar arasında kıyaslandığında;

1-Kontrol grubundaki IL-1 seviyesi sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

2- Ketamin uygulanan tüm gruplarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) IL-1 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05).



| Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | Grup 5 | Grup 6 | Grup 7 |
|--------|---------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Sham | Kontrol | i/R+3 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+10 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+30 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+60 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+80 mg.kg ⁻¹ Ketamin |

* sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek (p<0.05).

** kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük (p<0.05).

Şekil 8: Gruplarda IL-1 ve IL-6 değerleri

İntestinal dokuda tespit edilen IL-6 değerleri incelendiğinde 15,50 pg.ml⁻¹ ile 66,80 pg.ml⁻¹ arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama IL-6 değerleri hesaplandığında en düşük IL-6 değerinin sham grubunda (20,03 ± 2,55 pg.ml⁻¹) olduğu en yüksek değer ise kontrol grubunda (52,71 ± 13,91pg.ml⁻¹) olduğu saptandı (tablo II, Şekil 9).

IL-6 gruplar arasında kıyaslandığında;

1-Kontrol grubundaki IL-6 seviyesi sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

2- Ketamin uygulanan tüm gruplarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p>0.05).

3-Ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

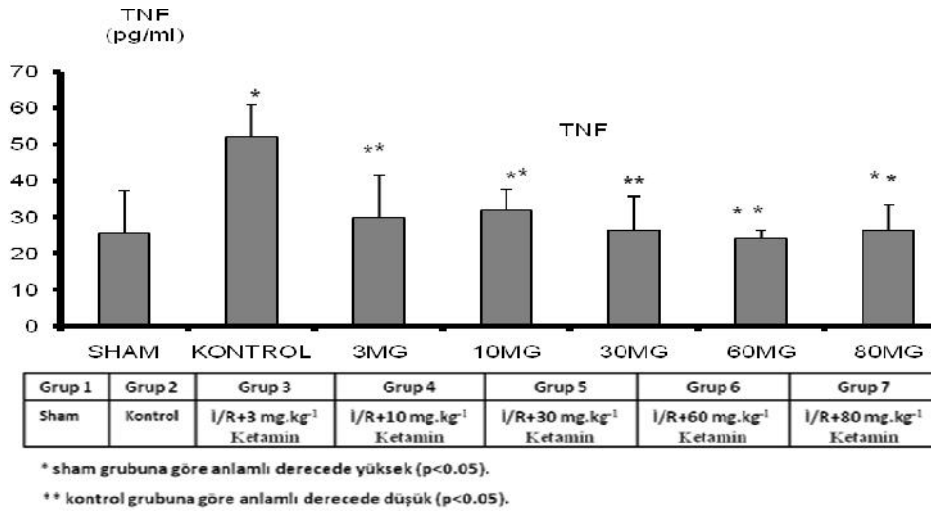
4.2 TNF- α Değerleri Üzerine Etkileri

İntestinal dokuda tespit edilen TNF- α değerleri incelendiğinde 18,50 pg.ml⁻¹ ile 77,20 pg.ml⁻¹ arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama TNF- α değerleri hesaplandığında en düşük TNF- α değerinin sham grubunda (25,40 \pm 8,83 pg.ml⁻¹) olduğu en yüksek değer ise kontrol grubunda (52,05 \pm 18,37 pg.ml⁻¹) olduğu saptandı (tablo II, Şekil 9).

1-Kontrol grubundaki TNF- α seviyesi sham grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi (p<0.05).

2-Ketamin uygulanan tüm gruplarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) TNF- α seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05).

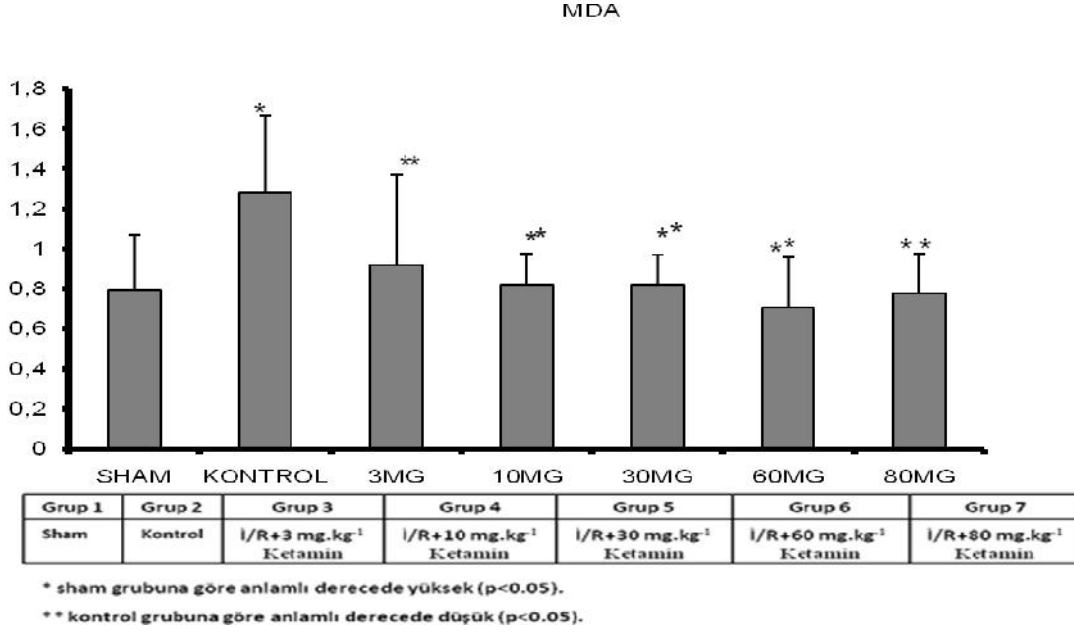
3-Ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).



Şekil 9: Gruplarda TNF- α değerleri

4.3 MDA Değerleri Üzerine Etkiler

İntestinal dokuda tespit edilen MDA düzeyleri incelendiğinde $0,51 \text{ nmol.mg}^{-1}$ protein ile $1,82 \text{ nmol.mg}^{-1}$ protein arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama MDA değerleri hesaplandığında en düşük MDA değerinin ketaminin 80 mg.kg^{-1} verildiği grupta ($0,77 \pm 0,19 \text{ nmol.mg}^{-1}$ protein) olduğu en yüksek değer ise kontrol grubunda ($1,28 \pm 0,38 \text{ nmol.mg}^{-1}$ protein) olduğu saptandı (tablo II, Şekil 10).



Şekil 10: Gruplarda MDA değerleri

Gruplar arasında MDA düzeyleri kıyaslandığında;

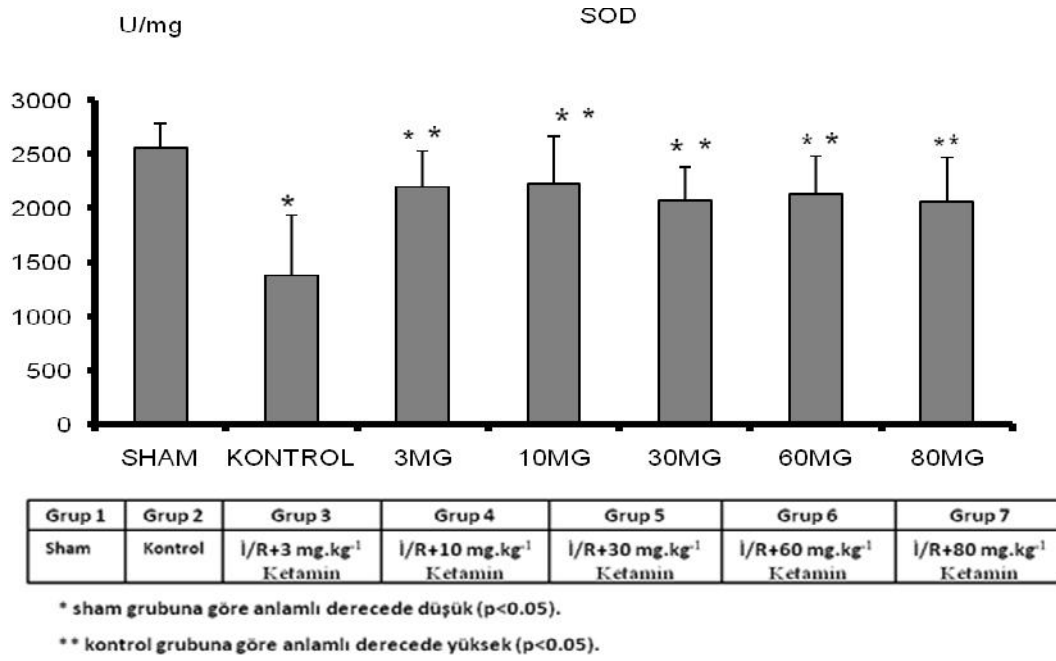
1-Kontrol grubundaki MDA seviyesi sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.05$).

2-Ketamin uygulanan tüm gruplarda (3 mg.kg^{-1} , 10 mg.kg^{-1} , 30 mg.kg^{-1} , 60 mg.kg^{-1} , 80 mg.kg^{-1}) tespit edilen MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p < 0.05$).

3-Ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

4.4 SOD Değerleri Üzerine Etkileri

İntestinal dokuda tespit edilen SOD aktivitesi incelendiğinde $703,33 \text{ U.mg}^{-1}$ protein ile $2683,33 \text{ U.mg}^{-1}$ protein arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama SOD aktivite değerleri hesaplandığında en düşük SOD değerinin kontrol grubunda ($1381,11 \pm 558,15 \text{ U.mg}^{-1}$ protein) olduğu en yüksek değer ise sham grubunda ($2555,55 \pm 230,02 \text{ U.mg}^{-1}$ protein) olduğu saptandı (tabloII, Şekil 11).



Şekil 11: Gruplarda SOD aktivitesi

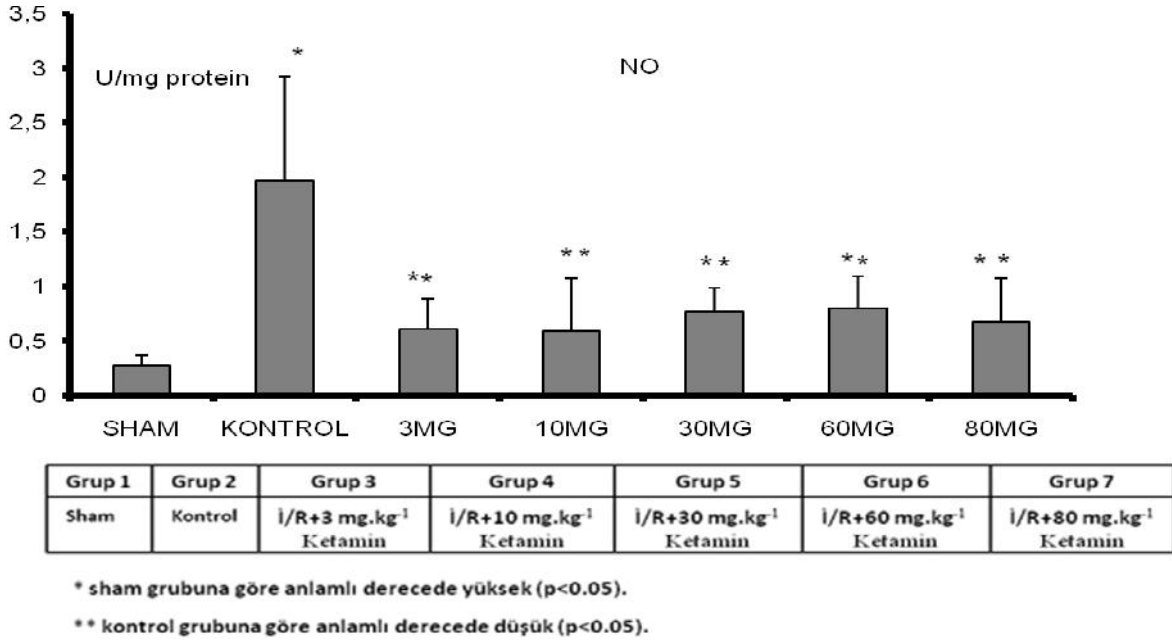
1-Kontrol grubunda SOD aktivitesi sham grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0.05).

2-Ketamin uygulanan tüm gruplarda (3 mg.kg^{-1} , 10 mg.kg^{-1} , 30 mg.kg^{-1} , 60 mg.kg^{-1} , 80 mg.kg^{-1}) tespit edilen SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

3-Ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

4.5 NO Değerleri Üzerine Etkiler

İntestinal dokuda tespit edilen NO düzeyleri incelendiğinde 0,15 $\mu\text{mol.mg}^{-1}$ protein 3,15 $\mu\text{mol.mg}^{-1}$ protein arasında değişen değerler elde edildi. Kontrol grubunda NO değerlerinin sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Ortalama NO değerleri hesaplandığında en düşük değerinin sham grubunda ($0,27\pm 0,09 \mu\text{mol.mg}^{-1}$ protein) olduğu en yüksek değer ise kontrol grubunda ($1,97\pm 0,94 \mu\text{mol.mg}^{-1}$ protein) olduğu saptandı (tablo II, Şekil 12).



Şekil 12: Gruplarda NO değerleri

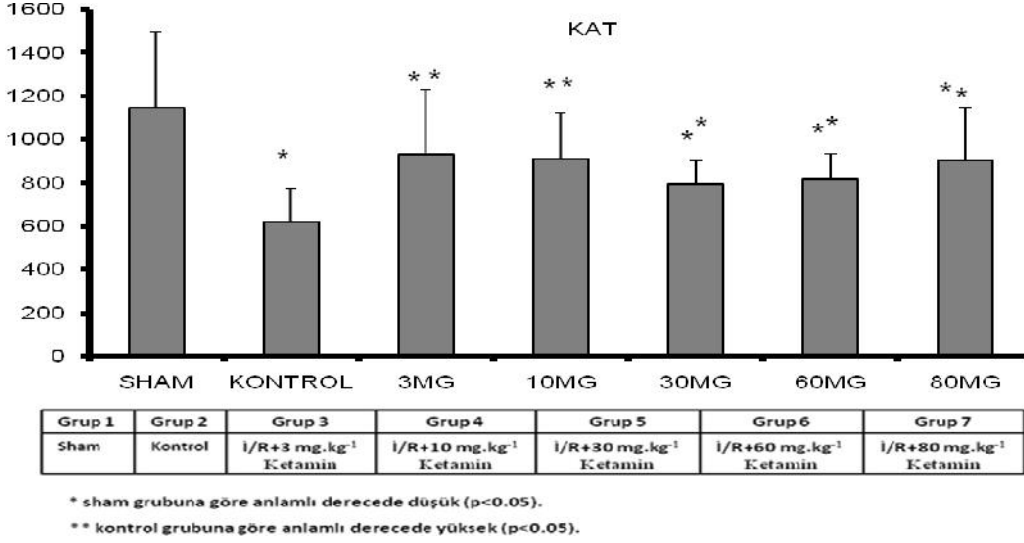
1-Kontrol grubundaki NO seviyesi sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

2-Ketamin uygulanan tüm gruplarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) tespit edilen NO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0.05).

3-Ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

4.6 KAT Değerleri Üzerine Etkiler

İntestinal dokuda tespit edilen KAT aktivitesi incelendiğinde 467,66 U mg⁻¹ protein ile 1619,86 U.mg⁻¹ protein arasında değişen değerler elde edildi. Ortalama KAT değerleri hesaplandığında en düşük KAT değerinin kontrol grubunda (620,91±151,32 U.mg⁻¹ protein) olduğu en yüksek değer ise sham grubunda (1145,05±349,87 U.mg⁻¹ protein) olduğu saptandı (tabloII, Şekil 13).



Şekil 13: Graplarda KAT aktivitesi

1-Kontrol grubunda KAT aktivitesi sham grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0.05).

2-Ketamin uygulanan tüm graplarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) tespit edilen KAT aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

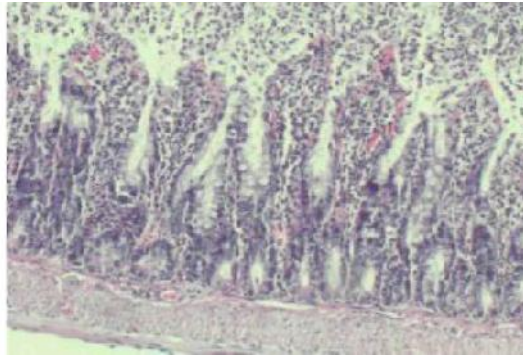
3-Ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

4.7 Histopatolojik Bulgular

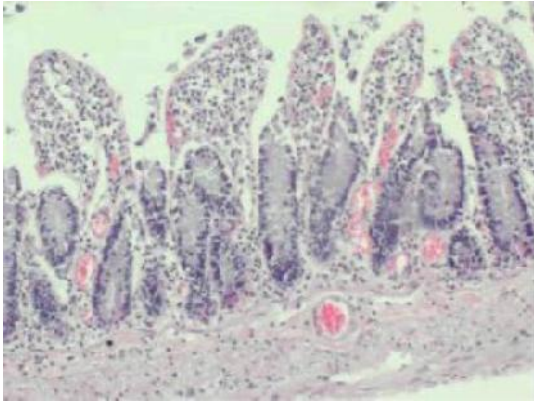
Grupların histopatolojik analizlerinde, sham grubunda hiç hasar oluşmazken kontrol grubu en fazla hasarın gözleendiği grup olmuştur. Kontrol grubu ile gruplardan grup 3 (İR +Ketamin 3 mg.kg⁻¹), grup 4 (İR+Ketamin 10 mg.kg⁻¹) ve grup 5 (İR+Ketamin 30 mg.kg⁻¹) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az hasar tespit edilmiştir (p<0.05). Diğer grupların grup 6 (İR +Ketamin 60 mg.kg⁻¹) ve grup 7 (İR +Ketamin 80 mg.kg⁻¹) kontrol grubuyla ve kendi aralarında karşılaştırılmalarında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).



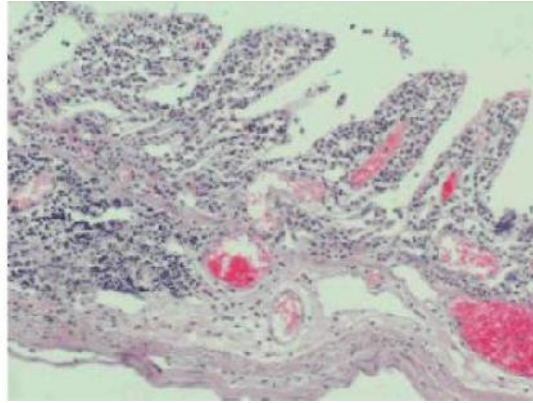
Şekil 14: Grade 0: Normal ince barsak



Şekil 15: Grade 1: Mukozal hücrelerin dökülmesi. Kript yapılar korunmuş.



Şekil 16: Grade 2: Mukozal villus nekrozu. Kript yapılar korunmuş.



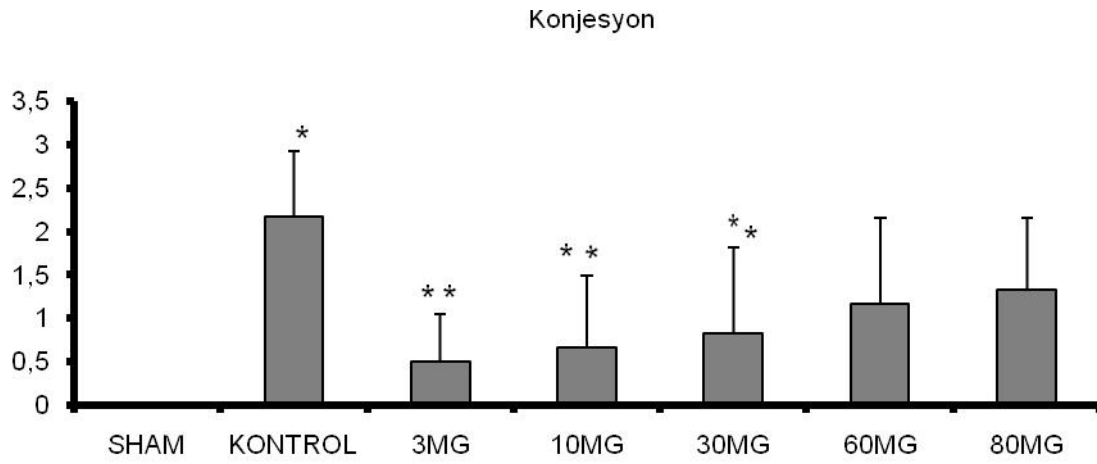
Şekil 17: Grade 3: Kript yapıların da bozulduğu mukozal villus nekrozu

Tablo III: İntestinal dokusu histopatolojik analiz sonuçları

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | Grup 5 | Grup 6 | Grup 7 |
|--------------------------------|--------|------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Sham | Kontrol | /R+3mg.kg ⁻¹ Ketamin | /R+10mg.kg ⁻¹ Ketamin | /R+30mg.kg ⁻¹ Ketamin | /R+60mg.kg ⁻¹ Ketamin | /R+80mg.kg ⁻¹ Ketamin |
| Ort. Değer ± Std. Sapma | 0±0 | 2,16±0,75* | 0,50±0,54** | 0,66±0,81** | 0,83±0,98** | 1,16±0,98 | 1,33±0,81 |
| (Min. Maks. değer) | (0-0) | (1-3) | (0-1) | (0-2) | (0-2) | (0-2) | (0-2) |

*sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek (p<0.05).

** kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük (p<0.05).



| Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | Grup 5 | Grup 6 | Grup 7 |
|--------|---------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Sham | Kontrol | i/R+3 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+10 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+30 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+60 mg.kg ⁻¹ Ketamin | i/R+80 mg.kg ⁻¹ Ketamin |

* sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek (p<0.05).

** kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük (p<0.05).

Şekil 18: Grupların histopatolojik skorlanması

1-Kontrol grubundaki doku hasarının düzeyi sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.05).

2- Grup 3 (İR +Ketamin 3 mg.kg⁻¹), grup 4 (İR+Ketamin 10 mg.kg⁻¹) ve grup 5 (İR+Ketamin 30 mg.kg⁻¹)'te doku hasarının düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0.05).

3- Ketamin uygulanan diğer grupların grup 6 (İR +Ketamin 60 mg.kg⁻¹) ve grup 7 (İR +Ketamin 80 mg.kg⁻¹) kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

4-Diğer ketamin grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

5.TARTIŞMA

Biz hayvan modeli çalışmamızda intestinal İ/R hasarı sırasında ketaminin farklı dozlarının proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 ve IL-6), enzimatik antioksidanlar (SOD ve KAT) ve oksidanlar (MDA ve NO) üzerine olan etkilerini araştırdık.

Serbest radikaller, hücre membranlarında lipidleri peroksidasyonla etkiler ve MDA açığa çıkar. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA lipidlerde çapraz bağlanmaya neden olur. Serbest oksijen radikal oluşumunu MDA'yı ölçerek izlemek mümkündür.⁸⁶ Güven ve arkadaşları ratlarda intestinal İ/R oluşturdukları gruplarda oksidatif stresin rol oynadığı ve bunun önemli bir göstergesi olan MDA düzeyinin arttığını göstermişlerdir.⁸⁷ Yine başka bir çalışmada, Yağmur ve arkadaşları abdominal kompartman sendromuna bağlı intestinal İ/R hasarı oluşturdukları gruplarda MDA düzeyinde artış tespit etmişlerdir.⁸⁸ Salman ve arkadaşları akut kas İ/R hasarında 1 mg.kg⁻¹dk⁻¹ hızında 10 dakika ketamin infüzyonu yapılan grupta MDA düzeyinin İR grubuna göre belirgin bir şekilde düşük olduğunu göstermişlerdir.⁸⁹ Yu-sheng1 ve arkadaşları total diz protezi yapılan hastalarda, sedatif dozda (0,5 mg.kg⁻¹h⁻¹) verilen ketaminin kemik numunelerindeki MDA düzeylerini düşürdüğünü tespit edilmiştir.⁹⁰ Bizim yaptığımızda, kontrol grubunda intestinal dokuda MDA seviyeleri belirgin şekilde yüksek seyretmekte iken ketamin uyguladığımız bütün gruplarda (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) intestinal doku MDA seviyelerinin kontrol grubundan belirgin şekilde anlamlı düşük olduğu bulundu (p<0,05). Ketamin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Organizmanın prooksidan-antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. Pek çok hastalıkta iskemi, reperfüzyon ve toksikasyonlara bağlı hücre hasarlarında serbest oksijen radikallerinin oluşumu artmaktadır. Glutasyon, seruloplazmin, katalaz, SOD, antioksidan vitaminler ve diğer serbest radikal gidericilerin söz edilen durumlarda koruyucu etkilerinin olması pek çok olayda serbest radikallerin önemli bir rol oynadıklarını ortaya koymaktadır.⁹¹ SOD, KAT ve GSH-Px tarafından serbest oksijen radikalleri moleküler oksijen ve suya detoksifiye edilir. Bu enzimlerden GSH-Px, kofaktör olarak GSH kullanmaktadır.⁹² Bu enzimlerin seviyelerinin ölçümü serbest radikal aracılı hasar konusunda indirekt bilgi verir. Karaayvaz ve arkadaşları ratlarda intestinal İ/R oluşturdukları gruplarda SOD ve KAT aktivitelerinin yükselmesi ince barsak dokusunda serbest radikal üretimi arttığının bir göstergesi olabileceğini vurgulamaktadırlar.⁵ Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak İ/R uyguladığımız kontrol grubunda sham grubuna kıyasla SOD ve KAT aktivitelerinin azaldığı gösterildi. Ketamin uyguladığımız tüm gruplarda SOD ve KAT

aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.05$), ketamin gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Darendelioğlu ve arkadaşları alt ekstremitelerde İ/R hasarı ile ilgili çalışmasında ketaminin ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, 10 mg.kg^{-1} , 30 mg.kg^{-1}) dozlarını uygulamışlar ve tüm ketamin gruplarında GPx ve SOD düzeylerinde artma, MDA düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca ketaminin düşük dozlarında KAT düzeyinin arttığını tespit etmişler, ancak daha yüksek dozlarda KAT enzimi üzerinde olumlu yönde bir etki yapmadığı ortaya konmuştur.⁹³ Bizim çalışmamızda ise ketamin uygulanan tüm gruplarda KAT ve SOD düzeylerinde artma, MDA düzeylerinde azalma kontrol grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı tespit edildi ($p<0.05$).

Alva ve arkadaşları ketamin anestezi uygulanan ratlarda elde edilen plazma örneklerinde NO düzeylerinin yüksek bulunduğu tespit edilmiş ve ketaminin NO üretimini tetiklediği sonucuna varılmıştır.⁹⁴ NO'nun O_2^- ile reaksiyona girerek daha az toksik olan ONOO^- açığa çıkardığı ve bununda glutasyon ile birleşerek zararsız bir molekül olan S-nitrozoglutatyona dönüşebileceği hesaba katıldığında,⁹⁵ ketaminin antioksidan etki mekanizmasının NO üzerinden oluşabileceği söylenebilir. Ayrıca yapısal NO sentaz enzimi aracılığıyla açığa çıkan NO'nun birçok patolojik olayda genelde koruyucu etki gösterdiği gerçeği de bu hipotezi destekler niteliktedir.⁹⁶ Bununla ilişkili olarak, ketamin anestezisinin, endotoksemiye bağlı mide hasarında iNOS ekspresyonunu baskılayarak koruyucu etki yaptığı tespit edilmiştir.⁹⁷ Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki NO seviyesi sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Ketamin uygulanan tüm gruplarda tespit edilen NO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0.05$), ketamin grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Sitokinler inflamatuvar cevabı yönlendirerek bu patofizyolojik mekanizmalar içinde yer alırlar. IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nın lökositleri aktive edici ve astrositler, endotel hücreleri ve lökositler üzerindeki adhezyon reseptörlerini arttırıcı etkileri gösterilmiştir. TNF- α ve IL-6'nın inflamatuvar cevabı düzenlemesindeki rolleri dikkate alındığında bu sitokinlerin düzeylerini düşürmeye yönelik tedaviler akla yatkın olarak değerlendirilmektedir.⁹⁸

Özmen ve arkadaşları ratlarda artmış intra abdominal basıncın sitokinler, CRP, SOR ve doku histolojisi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada iskemi grubunda kontrol grubuna göre IL-6 seviyelerinde belirgin olarak artış tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada karın içi basıncın artış derecesiyle paralel olarak serum NO ve MDA düzeylerinin yükselmiş olduğunu bulmuşlardır. Doku travmasının gelişme nedenini; IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar

sitokinler tarafından iNOS'un indüksiyonu sonucu NO'nun aşırı üretimi olduğunu ifade etmişlerdir.⁹⁹

Ketaminin 0,25 mg.kg⁻¹ dozunda koroner bypass greftlemesinde, in vitro ve in vivo şartlarda, nötrofil inhibisyonu yaptığı ve nötrofil kaynaklı SOR'u azalttığı gösterilmiştir.^{17,100} Dahası sıçan mezenterinde ketaminin nötrofil adhezyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bu etkinin sitokinle aktive edilen adhezyon molekülü olan E-selektinin süpresyonu yoluyla olduğu iddia edilmiştir.¹⁰¹

İskemiyle başlayan TNF- α , IL-1 β artışı ve PMN aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıt, bu hasarda en önemli rolü oynamaktadır. Reperfüzyonun hemen başında artan SOR hasarı daha da arttırdığı bilinmektedir. Artan SOR ile birlikte, plasmada bulunan proinflamatuvar ajanlardan kompleman (özellikle C3a, C5a ve C5b-9), selektin, sitokinler (IL-6 ve 8), platelet aktive edici faktör (PAF), tromboksan (Tx) ve lökotrienler (LTB4) hasarı daha da artırır.¹⁰²

Barsak iskemisi, sitokinler, trombosit aktive edici faktör, TNF ve miyokardiyal depresyon faktörü gibi visseral dolaşımdaki aktive edilmiş lökosit, trombosit, mast ve endotel hücrelerinden salgılanan mediatörlere bağlı inflamatuvar bir cevaptır. İskemik barsak, lokal ve sistemik patofizyolojik değişiklikler sonucu, bakteriyel istilaya karşı direncini kaybetmekte ve bu da endotoksemi ve bakteriyemiye sebep olmaktadır.¹⁰³

İskeminin süresi hastanın prognozunu doğrudan etkilemekte, bunun için de erken tanı ve tedavi yaşamsal önem taşımaktadır. Ancak oluşan hasar bifazik karakterli olup iskemi kadar reperfüzyonda oluşan hasar da rol oynar.¹⁰⁴ Parks ve Granger iskemi-reperfüzyon sürecinde intestinal mukozanın iskemik periyotta az hasarlandığını, hasarın büyük kısmının reperfüzyon döneminde gerçekleştiğini göstermişlerdir.²⁸ Ayrıca iskemi-reperfüzyonun intestinal modellerinde görülen hasardan reperfüzyonun sorumlu olduğu düşüncesi, iskemi öncesi verilen ajanların mukozal hasarda belirgin azalma sağlaması ile desteklenmiştir.³³

Yağmurdur ve arkadaşları mezenterik iskemi-reperfüzyon sonucu alfa tokoferol ve verapamil kullanımı ile ince barsak dokusundaki MDA düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu ve karaciğer glutaminaz aktivitesinin de anlamlı olarak yüksek bulunduğu ifade edilerek, karaciğer glutaminaz aktivitesinin intestinal iskemi reperfüzyondan etkilenebileceğine işaret etmektedir.¹⁰⁵

Mallick ve arkadaşları sıçan ince barsağında deneysel iskemi reperfüzyon hasarı oluşturdukları çalışmalarında önkoşullayıcı ajan olarak prolidin ditiokarbamat kullanmışlar ve intestinal morfoloji değişikliklerini Chiu ve arkadaşları tarif ettiği skorlama sistemine göre

incelemişlerdir. Histopatolojik skorda iskemi reperfüzyon grubuna göre çalışma grubunda anlamlı düşüş tespit etmişlerdir ($p<0.05$).¹⁰⁶

Tekin ve arkadaşları, rat modelinde oluşturdukları 30 dakikalık SMA oklüzyonu sonrası reperfüzyona bağlı sol kolon anastomoz iyileşmesinin geçtiğini ve bu geçikmenin Antitrombin III ile anlamlı olarak düzeldiğini ifade etmektedirler.¹⁰⁷ Ateş ve arkadaşları intestinal iskemi reperfüzyon hasarında EGb761'nin profilaktik ve tedavi amaçlı faydalı olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁸

Kubes ve arkadaşları, intestinal iskemi-reperfüzyon sonrası PAF seviyelerindeki artışın ve bunun yol açtığı lökosit adhezyonu ve ekstrasvazyonunun PAF antagonistleri ile önlenilebileceğini göstermiştir.¹⁰⁹

IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler epitelyum hücrelerinden salgılanırlar ve epitelyum hücrelerini etkiler. İntestinal sitokinler ise sadece intraepitelyal lökositte bulunur. İntestinal I/R hasarında tüm sitokinler önemli rol oynar. Serum sitokin seviyeleri intestinal hasarla orantılı olarak yükselir.¹¹⁰ Rollwagen ve arkadaşları oral IL-6 kullanımının hipoksi kaynaklı apoptozisi etkileyerek ve vasoaktiviteyi artırarak intestinal dokuyu koruduğunu belirtmektedirler.¹¹⁰ Rodrigo ve arkadaşları yaptığı intestinal iskemi ve reperfüzyon çalışmasında ketamin verildikten sonra dokuda IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin azaldığı, nötrofil adhezyonunun, migrasyonun ve serbest radikallerin düzeylerinin azaldığı bulunmuştur.¹¹¹ IL-6 İ/R'da önemli bir role sahip olduğu ve bu yüzden IL-6 inhibitörlerinin kullanımı önemli bir tedavi stratejisi olabileceği belirtilmektedir.¹¹²

Ketamin ($0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$) dozunda uygulandığında nötrofil adhezyonunu ve migrasyonunu ratlarda doz bağımlı olarak engellediği gösterilmiştir. Özellikle sepsisli hastaların anestezi indüksiyonunda kullanılan ketamin, lipid peroksidasyonunun indüklediği proinflamatuvar sitokin salınımını (TNF- α ,IL-1 ve IL-6) baskılamaktadır. Nötrofilin SOR üretimini inhibe ettiği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Ketamin nötrofilin TNF- α üretimini de baskılayarak endotoksine bağlı hücre bütünlüğünün bozulmasını engellediği de ileri sürülmektedir.^{10, 17, 113, 114}

Ketaminin in vitro ve in vivo şartlarda koroner bypass greftlemede nötrofil inhibisyonu yaptığı ve nötrofil kaynaklı SOR'u azalttığı gösterilmiştir.¹⁷ Kawasaki ve arkadaşları ketaminin insan kanında proinflamatuvar sitokinleri baskılayıcı etkisini araştırdıkları çalışmada ketaminin 0-500 $\mu\text{g/ml}$ arasındaki farklı dozlarda lipopolisakkaritin indüklediği IL-8, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini direk azalttığını göstermişlerdir.¹⁰ Weigand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ketaminin farklı dozlarını kullanmışlar ve yüksek doz ketaminin kan IL-6 seviyesini önemli oranda azalttığını

bulmuşlardır. Bu durumu in vitro nötrofil fonksiyonlarını etkileyerek proinflamatuvar yanıtını azaltarak yaptığı belirtilmiştir.¹⁰¹

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerden özellikle TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın, iskelet kası iskemi-reperfüzyonunda plazmadaki düzeylerinin belirgin olarak arttığı ve bu sitokinlerin aracılığıyla hem lokal hasarın daha da artırıldığı, hem de uzak organ hasarının tetiklendiği gösterilmiştir.¹¹⁵ Sarıcaoğlu ve arkadaşları İ/V anesteziiklerden ketaminin (0,5 mg. kg⁻¹h⁻¹) artroskopik diz cerrahisi geçirecek hastalarda turnikeye bağlı iskemi-reperfüzyon hasarını azaltabileceği bildirilmiştir.¹¹⁶

Daha önce yapılmış çalışmalarda çok farklı intestinal İ/R hasarı modeli bulunmaktadır. Ratlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon modelleri birçok kez çalışılmıştır. Bu çalışmalarda intestinal iskemi ve reperfüzyonun süresi, kullanılan ilaçlar ve parametreler değişiklik göstermektedir.^{117,118,119} Kaplan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intestinal dokuda 30 dakika iskemi, 30 dakika reperfüzyon uygulamış olup, bizim çalışmamıza örnek teşkil etmektedir.²⁴

Demirkıran ve arkadaşları böbrek İ/R hasarında ketaminin farklı dozlarının etkilerini araştırdıkları çalışmada ketaminin 3 mg.kg⁻¹ dozunun uygulandığı grubun kontrol grubuna kıyasla; proinflamatuvar, histokimyasal ve histopatolojik tablo açısından anlamlı derecede farklı tespit etmişlerdir (p<0.05). Ketamin uygulanan diğer gruplarda ise (10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹g) kontrol grubuna kıyasla; histokimyasal olarak anlamlı düzelmeye rağmen, hem proinflamatuvar hem de histopatolojik tablo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).¹²⁰ Ayrıca Yüzer ve arkadaşları İV anesteziiklerin böbrek İ/R hasarının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, ketamin (20 mg.kg⁻¹) grubunda MDA ve KAT düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilirken (p<0.05), SOD düzeyinde yükselme tesbit edilmiş ve de histopatolojik olarak olumlu sonuçlar alınmasına rağmen, kontrol grubuyla arasında fark bulunmamıştır (p>0.05).¹²¹

Tüm bulgularımızı karşılaştırdığımız zaman ratlarda deneysel olarak intestinal İ/R oluşturulması intestinal dokuda hasarlanmaya yol açmaktadır. Ketamin kullanımına bağlı olarak intestinal dokudaki oksidan sistemin belirteçlerinde (MDA, NO) ve plazmada proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) kontrol grubuna göre daha az artış, antioksidan sistem belirteçlerinde (SOD, KAT) daha az düşme olduğunu tespit ettik (p<0.05). Ketaminin (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) uygulandığı gruplarda kontrol grubuna göre intestinal dokuda SOD ve KAT değerlerinde artma, MDA ve NO

düzeylerinde ve IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı derecede azalma tespit ettik ($p<0.05$).

Çalışmamızda ketamin uygulanan tüm gruplar (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) kontrol grubuna kıyasla; proinflatuar ve histokimyasal tablo açısından anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0.05$). Ancak ketamin 60 mg.kg⁻¹, ketamin 80 mg.kg⁻¹ dozlarının kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında proinflatuar ve histokimyasal olarak anlamlı fark bulunmasına karşın, histopatolojik tablo açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Bu durum bize ratlarda oluşan intestinal İ/R hasarını önlemek için ketaminin düşük dozlarının kullanılmasının daha anlamlı olduğunu düşündürmektedir.

Ketamin uygulanan tüm gruplarda proinflatuar ve histokimyasal olarak kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat ketaminin yüksek dozlarında histopatolojik olarak kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. Bu sonuçlar bize ketaminin antioksidan ve antiinflatuar özelliğinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca gruplar arasında anlamlı fark olmaması ve histopatolojik olarak düşük dozlarda daha iyi sonuçlar elde edilmesi, intestinal İ/R hasarında düşük doz ketaminin kullanılabilceği, daha yüksek dozlara gerek olmadığını düşünmekteyiz.

6- SONUÇLAR

1- Kontrol grubunda, sham grubuna kıyasla proinflatuar, histokimyasal ve histopatolojik tablo açısından belirgin şekilde kötü bulundu ($p<0.05$). Bu durum, uyguladığımız modelle intestinal İRH oluştuğunu göstermektedir.

2- Ketamin uygulanan tüm gruplar (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) kontrol grubuna kıyasla; proinflatuar ve histokimyasal tablo açısından belirgin şekilde iyi bulundu ($p<0.05$).

3- Ketamin uygulanan grup 6 (İR +Ketamin 60 mg.kg⁻¹) ve grup 7 (İR +Ketamin 80 mg.kg⁻¹)'nin kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında proinflatuar ve histokimyasal olarak anlamlı fark bulunmasına karşın, histopatolojik tablo açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum ratlarda oluşan intestinal İ/R hasarını önlemek için ketaminin düşük dozlarının kullanılmasının daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

4- Ketamin uygulanan tüm gruplar (3 mg.kg⁻¹, 10 mg.kg⁻¹, 30 mg.kg⁻¹, 60 mg.kg⁻¹, 80 mg.kg⁻¹) arasında, proinflatuar, histokimyasal olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca histopatolojik tablo açısından değerlendirildiğinde grup 6 (İR +Ketamin 60

mg.kg⁻¹) ve grup 7 (İR +Ketamin 80 mg.kg⁻¹)'nin kontrol grubuyla karşılaştırılmalarında histopatolojik tablo açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Bu durum; 3 mg.kg⁻¹ dozunda ketaminin ratlarda oluşan intestinal İ/R hasarını azaltmak için yeterli olduğunu, daha yüksek dozların gerekmediğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ateş B, Yılmaz HR, Selamoğlu Z ve ark. Melatonin'in İntestinal İskemi-Reperfüzyonda 6-fosfoglukonat Dehidrogenaz Aktivitesi Üzerine Etkisi. **Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi**. 2008; 16(4): 269-73.
2. Gürer S. Yoğun Bakım Hastalarında Laparoskopi. **Yoğun Bakım Dergisi**. 2005; 5(4): 201-7.
3. Topeli A. Yoğun Bakım Ünitesinde Beslenme. **Yoğun Bakım Dergisi**. 2001; 1(1): 11-20.
4. Ekingen G, Ceran C, Demirtola A ve ark. İnce Barsak İskemi Reperfüzyonunda Reperfüzyon Süresinin Biyokimyasal Değişiklikler ve Anastomoz İyileşmesine Etkisi. **İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**. 2006; 13(1): 7-12.
5. Karaayvaz M, Öztürk H, Elgün S ve ark. İnce Barsak İskemisi ve Serbest Radikal Metabolizması. **Türkiye Klinikleri Journal Medicine Science**. 1996; 16: 437-9.
6. Başgül E, Çeliker V. Yeniden Güncellenen Bir İlaç: Ketamin. **Anestezi Dergisi**. 2004; 12(1): 7-15.
7. Yılmaz Ö, Abdülkadir G, Taneli F ve ark. Prokalsitonin İntestinal İskemide Belirleyici Bir Faktör Olabilir mi? **Çocuk Cerrahisi Dergisi**. 2009; 23(2): 58-62.
8. Yerli H, Akpek S, Ilgit E ve ark. Subakut Süperior Mezenterik Arter Tromboembolisinde Selektif İntraarteriyel Trombolitik Tedavi. **Tanısal ve Girişimsel Radyoloji**. 2003; 9(1): 87-90.
9. Şener G, Yeğen B. İskemi Reperfüzyon Hasarı. **Klinik Gelişim Dergisi**. 2009; 22: 5-13.
10. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C et al. Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood in Vitro. **Anesthesia & Analgesia**. 1999; 89(3): 665.
11. Kandilci HB, Gümüşel B. Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama. **Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi**. 2005; 25: 35.

12. Önal A, Astarçioğlu H, Örmən M ve ark. Sıçandaki Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarında L-Karnitinin Koruyucu Etkisi. **Ulusal Travma Dergisi**. 2004; 10(3),160-167.
13. Arai K, Lee F, Miyajima A et al. Cytokines: Coordinators of Immune and Inflammatory Responses. **Annual Review of Biochemistry**. 1990; 59(1): 783-836.
14. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Hücre Zedelenmesi Adaptasyon. Basic Pathology.İstanbul. **Nobel Tıp Kitabevleri**. 1994;1:3-11.
15. Taşkıran A, Eskiocak S, Çıkırıkçioğlu M ve ark. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı ile İlişkisi. **Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**. 2005; 22(1): 16-22.
16. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. **Dicle Tıp Fakültesi Dergisi**. 2008; 35(3): 211-5.
17. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M et al. Ketamine Attenuates Neutrophil Activation After Cardiopulmonary Bypass. **Anesthesia & Analgesia**. 2002; 95(3): 531.
18. Saba D, Yavuz H, Şenkaya I ve ark. Kalsiyum Dobesilatın İskelet Kası İskemi-Reperfüzyon Hasarındaki Rolü. **Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi**. 2000; 8(4): 797-801.
19. Teke Z, Kabay B, Özden A. İskemi-Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi. **Pamukkale Tıp Dergisi**. 2008;1: 65-72.
20. Şengül İ, Şengül D. İskemik Ön Koşullanma ve Sonradan Koşullanma Mekanizmaları Olarak İntraselüler Sinyalizasyon ve Adenozin. **Cumhuriyet Tıp Dergisi**. 2010; 32(1): 127-31.
21. Kuzey GÖ, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S. Hücresel patoloji. Temel Patoloji. İstanbul. **Güneş Kitabevi**. 2007;1: 9-29.
22. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological Aspects of Active Oxygens/Free Radicals. **The Japanese Journal of Physiology**. 1996; 46(1): 15-32.
23. Liu KX, Rinne T, He W et al. Propofol Attenuates Intestinal Mucosa Injury Induced By Intestinal Ischemia-Reperfusion in The Rat. **Canadian Journal of Anesthesia**. 2007; 54(5): 366-74.
24. Kaplan N, Yağmurdur H, Kılinc K et al. The Protective Effects of Intravenous Anesthetics and Verapamil in Gut Ischemia/Reperfusion-Induced Liver Injury. **Anesthesia & Analgesia**. 2007; 105(5): 1371.
25. Aslan A, Polat G, Atik E ve ark. Deneysel Ülseratif Kolitite Selenyumun Etkinliği. **Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi**. 2008; 1(2): 7-11.
26. Malbrain M, Vidts W, Ravyts M et al. Acute Intestinal Distress Syndrome: The

- Importance Of Intra-Abdominal Pressure. **Minerva Anestesiologica**. 2008; 74(11): 657.
27. Topaloğlu Ü, Güran M, Odabaşı M ve ark. İnce Barsaklarda Mezenter Arter İskemisine Bağlı İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Prostaglandin E2'nin Etkisi. **Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi**. 1997; 3(4): 258-64.
28. Parks DA. Contributions of Ischemia and Reperfusion to Mucosal Lesion Formation. **American Journal of Physiology**. 1986; 250: 749-53.
29. Hakan U, Yeşim İ, Yalçın A. Diagnosis of Intestinal Ischemia by Measurement of Serum Phosphate and Enzyme Changes and The Effectiveness of Vitamin E Treatment. **The Turkish Journal of Gastroenterology**. 1999; 10(3): 272-5.
30. Büyükkeçe A, Ögüş M, Aktan Ş. Akut Mezenter İskemide Embolektomi Tecrübemiz. **Ulusal Travma Dergisi**. 1999; 5: 242-5.
31. Nursal TZ, Hamaloğlu H. Yaşlılarda Gastrointestinal Sistem Cerrahisi. **Turkish Journal of Geriatrics**. 1999; Geriatri 2(1): 22-5
32. Vejchapipat P, Williams SR, Spitz L et al. Intestinal Metabolism After Ischemia-Reperfusion. **Journal of Pediatric Surgery**. 2000; 35(5): 759-64.
33. Grace P. Ischaemia-Reperfusion injury. **British Journal of Surgery**. 1994; 81(5): 637-47.
34. Lin E Lowry SF, Calvano SE. The Systemic Response to Injury. Harrison's Principles of Internal Medicine. **The Mc Graw-Hill Companies**. 7th Edition.USA. 1999; 1: 13-32.
35. Gültekin N, Ersanlı DM ve ark. Aterosklerozda İmmün ve Moleküler Patogenez. **Türk Kardiyoloji Derneği Arş**. 1996; 24: 371-8.
36. Özmen N Celebi BS, Kardeşoğlu E. Kalp Yetersizliğinde İnflamatuar Göstergeler. **Anadolu Kardiyoloji Dergisi**. 2006; 6: 51-4.
37. Watanabe Y, Morita M, Ikematsu N et al. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 But Not Interferon Induce Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression on Primary Cultured Murine Hepatocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 1995; 209(1): 335-42.
38. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE et al. Human Tumor Necrosis Factor. **Journal of Biological Chemistry**. 1985; 260(4): 2345-52.
39. Kılıçturgay K. İmmunolojiye Giriş.3.Baskı. Bursa: **Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri**; 1994:128-37
40. Dinarello M, Chales.A. Proinflammatory Cytokines. **Chest**. 2000; 118(2): 503-8.
41. Baykal Y. Antiinflammatuar Sitokinler. **GATA Bülteni**. 1998; 40(1): 113-7.
42. Erden M. Serbest Radikaller. **Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences**.

1992; 12: 201-7.

43. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. **Mimoza Yayınları**. Konya. 1995;35(5):32-73.

44. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. **YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi**. 2004; 15(1-2): 91-6.

45. Stadler M, Nuyens V, Boogaerts JG. Intralipid Minimizes Hepatocytes Injury After Anoxia-Reoxygenation in An Ex Vivo Rat Liver Model. **Nutrition**. 2007; 23(1): 53-61.

46. Kavas GÖ. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. **Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences**. 1989; 9(1): 1-8.

47. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. **Clinical Chemistry**. 1995; 41(12): 1819-28.

48. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. **Dicle Tıp Dergisi**. 2008; 35(3): 211-5.

49. Slater TF. Free-Radical Mechanisms in Tissue Injury. **Biochemical Journal**. 1984; 222(1): 1-15.

50. Hintze TH. Prologue: Nitric Oxide-Hormones, Metabolism, and Function. **American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology**. 2001; 281(6): 2253-5.

51. Soydan G, Sökmensür C, Tuncer M et al. The Effects Of Sildenafil On The Functional And Structural Changes Of Ileum Induced By Intestinal Ischemia-Reperfusion in Rats. **European Journal Of Pharmacology**. 2009; 610(1-3): 87-92.

52. Shaw C WD, Rossi A et al. Cyclic GMP Protects Human Macrophages Against Peroxynitrite-Induced Apoptosis. **Journal Of Inflammation**. 2009; 6(14): 1-10.

53. Barocelli E, Ballabeni V, Ghizzardì P et al. The Selective Inhibition Of Inducible Nitric Oxide Synthase Prevents Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. **Nitric Oxide**. 2006; 14(3): 212-8.

54. Murrell G, Francis M, Bromley L. Modulation Of Fibroblast Proliferation By Oxygen Free Radicals. **Biochemical Journal**. 1990; 265(3): 659.

55. Nordberg J. Arner E. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. **Free Radical Biol Medicine**. 2001; 31: 1287-312.

56. Aksoy Y. Antioksidan Mekanizmada Glutatyonun Rolü. **Turkiye Klinikleri Journal Medicine Science**. 2002; 22(442): 4-8.

57. Şimşek F. Free Radicals, Antioxidants And Lipid Peroxidation. **Turkiye Klinikleri Journal Pediatri**. 1999; 8: 42-7.

58. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ ve ark. Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler

(A, E ve C), Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması. **Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)**. 2006; 20(4): 277-80.

59. Ertekin A, Çelikezen FÇ. Ratlarda Akciğer Fibrozisinde Lipid Peroksidasyonu (MDA), Antioksidan Madde (Glutasyon, Seruloplazmin) ve Baz Antioksidan Vitamin (Karoten, Retinol) Düzeylerinin İncelenmesi. **YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi**. 2008 2: 17-20

60. Sapmaz E, İlhan N, Altungül A ve ark. Comparison Of Melatonin And Oxytetracycline As Antioxidants in Autologous Intra-peritoneal Transplantation Of The Ovary in Rats. **Türkiye Klinikleri Journal Gynecol Obst**. 2003; 13: 141-5.

61. Kıyıcı A, Yücel D. Antiepileptik İlaç Kullanımı ve Oksidatif Stres. **Tıp Araştırmaları Dergisi**. 2007; 5(2): 57-62.

62. Rangan U, Bulkley G. Prospects For Treatment Of Free Radical-Mediated Tissue Injury. **British Medical Bulletin**. 1993; 49(3): 700-18.

63. Padanilam B. Cell Death Induced By Acute Renal Injury: A Perspective On The Contributions Of Apoptosis And Necrosis. *American Journal Of Physiology*. **Renal Physiology**. 2003; 284(4): 608-27.

64. Sekhon C, Sekhon B, Singh I et al. Attenuation Of Renal Ischemia/Reperfusion Injury By A Triple Drug Combination Therapy. **Journal Of Nephrology**. 2003; 16(1): 63-74.

65. Eşrefoğlu M. Cell Injury And Death: Oxidative Stres And Antioxidant Defense System. **Türkiye Klinikleri**. 2009;(6): 1660-76.

66. Nauta R, Tsimoyiannis E, Uribe M et al. The Role Of Calcium Channel Entry Blockers in Experimental Ischemia-Reperfusion-Induced Liver Injury. **Annals Of Surgery**. 1991; 213(2): 137-42.

67. Lien YHH, Lai LW, Silva AL. Pathogenesis Of Renal Ischemia/Reperfusion Injury: Lessons From Knockout Mice. **Life Sciences**. 2003; 74(5): 543-52.

68. Fadiloğlu E, Özyurt H, Erdoğan H ve ark. L-Name ile Hipertansif Yapılan Sıçanlarda Kalpte İskemi-Reperfüzyon Sonrası Kalp Dokusu Ksantin Oksidaz Aktivitesi ve Malondialdehit Düzeyleri. **Ege Tıp Dergisi**. 2001;40(2): 75-81

69. Weseler A, Bast A. Oxidative Stress and Vascular Function: Implications for Pharmacologic Treatments. **Current Hypertension Reports**. 2010;(10): 154-61.

70. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB et al. Ischemia/Reperfusion Injury. **The Journal Of Surgical Research**. 2002; 105(2): 248-58.

71. Saraçoğlu A. Ketamin: Popüler Bir Keyif Verici İlaç. **Türkiye Klinikleri Journal Medical Science**. 2005; 25(3): 429-35.

72. White P, Ham J, Way W et al. Pharmacology Of Ketamine Isomers in Surgical Patients. **Anesthesiology**. 1980; 52(3): 231.
73. Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul. **Logos Yayıncılık**. 2004;3:99-119.
74. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile Anesthetic Agents. **Clinical Anesthesiology**. 3. Baskı. Güneş Kitabevi 2004: 169-72.
75. Collins JV. Epidural Anaesthesia. **Principles of Anaesthesiology**. 1993: 734- 87, 1341, 571,610.
76. Miller RD. Millers Anesthesia. 5. Baskı. Philadelphia Pennsylvania. **Churchill Livigsstone**. 2000: 1491-520.
77. Larsen R. Anaesthesie. 5. Auflage München-Wien-Baltimore, **Urban und Schwarzenberg**. 1995: 221-245
78. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of Cytokines on The Liver. Hepatology. **John Wiley & Sons**. 1991; 13(2): 364-75.
79. Tüzüner F. İntravenöz Anestezikleri ve Verilim Sistemleri. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ankara. **Nobel Tıp Kitabevleri**. 2010: 181-224.
80. Badrinath S, Avramov MN, Shadrick M, et al.The Use of a Ketamine-Propofol Combination During Monitored Anesthesia Care. **Anesth Analg**. 2000; 90: 858-62.
81. Alderson PJ, Lerman J. Oral Premedication for Paediatric Ambulatory Anaesthesia: A Comparison of Midazolam and Ketamine. **Can J Anaesth**. 1994; 41: 221-6.
82. Tanaka M, Sato M. Revaluation of Rectal Ketamine Premedication in Children: Comparison with Rectal Midazolam. **Anesthesiology**. 2000; 93: 1217-24.
83. Fridovich I. Superoxide Radical: an Endogenous Toxicant. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. 1983; 23: 239 -57.
84. Beutler E. Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods. **New York: Grune and stratton Inc**. 1975; 265-276
85. Cortas N, Wakid N. Determination of Inorganic Nitrate in Serum and Urine by Akinetic Cadmium Reduction Method. **Clin Chem**. 1990; 36: 1440-3.
86. Budak ŞA, Karakayalı T, Paşaoğlu Ş ve ark. Akut Batınlarda Peritoneal Sıvada MDA Düzeyi Ölçümü. **Ulusal Travma Dergisi**. 2002; 8: 22-5.
87. Güven A, Turan T, Atabek C ve ark. Effects of N-Acetylcysteine and Ebselen on Rat Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. **Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Sciences**. 2008; 20(1): 1.
88. Yağmur Y, Aldemir M, Öztürk H ve ark. Intestinal Ischemia And Bacterial

Translocationin The Abdominal Compartment Syndrome. **Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences**. 2000; 20(4): 197.

89. Salman AE, Dal D, Salman MA ve ark. The Effect of Ketamine on Acute Muscular Ischaemia-Reperfusion in Rats. **European Journal of Anaesthesiology**. 2005; 22: 712-6.

90. Yu-sheng Y, Zhong-feng J, Ji-hui Y. Effects Of Ketamine And Propofol On Blood MDA And SOD in Patients Undergoing Total Knee Replacement. **Modern Medicine & Health**. 2007; (3): 1009-5519.

91. Karaca M, Akkan HA, Cemek M ve ark. Köpeklerde Gentamisin Nefrotoksikozisinde Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Maddeler, Antioksidan Vitaminler Ve Baz Hematolojik-Biyokimyasal Parametre Düzeylerinin Araştırılması. **Turk Journal Vet Anim Sci**. 2003; 27: 535-40.

92. Sarsılmaz M, Özen OA, Özyurt H. Subakut Ve Subkronik Formaldehit İnhalasyonundan Sonra Sıçanlarda Karaciğer Enzimatik Antioksidan Sistemin Değerlendirilmesi. **Van Tıp Dergisi**. 2000; 7: 84-9.

93. Darendelioğlu S. Ketamin, Propofol ve Etomidatın Çizgili Kas İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. Lisans Üstü Tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi. Kahramanmaraş. 2008.

94. Alva N PJ, Carbonell T. Nitric Oxide Induced By Ketamine/Xylazine Anesthesia Maintains Hepatic Blood Flow During Hypothermia. **Nitric Oxide**. 2006; 15: 64-9.

95. Yusuf E. Çizgili Kas İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Nitrik Oksit ile İlişkisi. **Arşiv**. 2006; 15: 133-57.

96. Moncada S, Higgs, E. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. **Pharmacol Rev**. 1991; 43(2): 109-42.

97. Hemler KS, James W, Mercer DW. Ketamine Induced Gastroprotection During Endotoxemia: Role Of Heme-Oxygenase-1. **Digestive Diseases and Sciences**. 2006; 51: 1571-81.

98. Bek S, Ulaş ÜH, Eroğlu E ve ark. Erken Dönem Deneysel Strokda Sitokinler. **Gülhane Tıp Dergisi**. 2003; 45 (2): 114-6.

99. Ozmen MM, Zulfikaroglu B ve ark. Effect Of Increased Abdominal Pressure On Cytokines (IL1 [Beta], IL6, TNF [Alpha]), C-Reactive Protein (CRP), Free Radicals (NO, MDA), And Histology. **Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques**. 2009; 19(2): 142.

100. Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q et al. Ketamine Modulates The Stimulated Adhesion Molecule Expression On Human Neutrophils in Vitro. **Anesthesia & Analgesia**.

2000; 90(1): 206.

101. Miller L, Morita Y, Rangan U et al. Suppression Of Cytokine-Induced Neutrophil Accumulation in Rat Mesenteric Venules in Vivo by General Anesthesia. **Journal Of Vascular Research**. 1996; 16(3): 147-54.

102. Gökşin İ, Akbulut M ve ark. Normovolemik Hemodilüsyonun Alt Ekstremitte İskemi-Reperfüzyonu Sonrası Oluşan Akciğer Hasarı Üzerine Olan Etkisi. **Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi**. 2006; 14(1): 054-8.

103. Necefli A, Dolay K, Arıkan Y ve ark. Deneysel Mezenterik İskemide Bakteriyel Translokasyona Seftriaksonun Etkisi. **Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi**. 1999; 5(1): 7-10.

104. Cohen IK DR, Yager DR et al. Wound Care And Wound Healing. **Schwartz SI** (ed) PoSM, 263-295.

105. Yağmurdur MC, Özdemir A, Topaloğlu S ve ark. Alfa Tokoferol ve Verapamilin, Mezenterik İskemi Reperfüzyonunda Karaciğer ve İnce Barsak Üzerine Etkileri. **Türk Journal Gastroenterol**. 2002; 13(1): 40-6.

106. Mallick IH, Yang WX, Winslet MC et al. Pyrolidine Dithiocarbamate Reduces Ischemia-Reperfusion Injury Of The Small Intestine. **World Journal of Gastroenterology**. 2005; 11(46): 7308.

107. Tekin K, AYTEKİN FO, ÖZDEN A et al. Antithrombin III Prevents Deleterious Effects Of Remote İschemia-Reperfusion İnjury On Healing Of Colonic Anastomoses. **The American Journal of Surgery**. 2002; 184(2): 160-165

108. Ateş M, Köksal MH ve ark. Sıçanlarda İntestinal Derin İskemi-Reperfüzyon Modelinde Ginkgo Biloba Ekstresinin (Egb761) Profilaksi ve Tedavide Kullanımının Mortalite Üzerine Etkisi. **Dicle Tıp Dergisi**. 2010; 37(3): 199-203.

109. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Platelet-Activating Factor-Induced Microvascular Dysfunction: Role Of Adherent Leukocytes. **American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology**. 1990; 258(1): G158.

110. Rollwagen FM, Li YY, Pacheco ND et al. Microvascular Effects Of Oral Interleukin-6 On Ischemia/Reperfusion in The Murine Small Intestine. **The American Journal Of Pathology**. 2000; 156(4): 1177.

111. Cámara CR, Guzmán FJ, Barrera EA et al. Ketamine Anesthesia Reduces Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. **World Journal Of Gastroenterology**. 2008; 14(33): 5192.

112. Cuzzocrea S, De Sarro G, Costantino G et al. IL-6 Knock-Out Mice Exhibit

Resistance To Splanchnic Artery Occlusion Shock. **Journal Of Leukocyte Biology**. 1999; 66(3): 471.

113. Ozan E. Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarında Antioksidan Olarak Prostaglandin E1 Kullanımının İncelenmesi: Deneysel Çalışma. **Fırat Tıp Dergisi**. 2004; 9(3): 67-71.

114. Roytblat J TD, Rachinsky M et al. Ketamine Attenuates the Interleukin-6 Response After Cardiopulmonary Bypass. **Anesthesia Analgesia**. 1998; 87: 266-7.

115. Yağmurdur H, Başar H. Ekstremitte Cerrahisinde Turnike Uygulamasına Bağlı İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Anestezik Yaklaşım. **Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi**. 2007 6 1-2.

116. Saricaoğlu F, Dal D ve ark. Ketamine Sedation During Spinal Anesthesia For Arthroscopic Knee Surgery Reduced The Ischemia-Reperfusion Injury Markers. **Anesthesia & Analgesia**. 2005; 101(3): 904-9.

117. Juel IS, Solligard E, Lyng Oea. Intestinal Injury After Thoracic Aortic Cross-Clamping in the Pig. **Journal Of Surgical Research**. 2004; 117(2): 283-95.

118. Ceran C, Kaan S, Zafer T ve ark. Effect Of Bilirubin in Ischemia/Reperfusion Injury on Rat Small Intestine. **Journal Of Pediatric Surgery**. 2001; 36(12): 1764-7.

119. Şener G, Akgün U, Satiroğlu H ve ark. The Effect Of Pentoxifylline on Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. **Fundam Clin Pharmacol**. 2001; 15(1): 19-22.

120. Demirkıran H. Ketamin, Propofol ve Etomidat'ın Çizgili Kas İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, 2011.

121. Yüzer H, Yüzbaşıoğlu MF, Çiralık H ve ark. Effects Of Intravenous Anesthetics on Renal Ischemia/Reperfusion Injury. **Renal Failure**. 2009; 31(4): 290-6.