

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA MEZENTERİK İSKEMİYE BAĞLI AKCİĞER VE DALAK
HASARINI ÖNLEMEDE FARKLI ZAMANLARDA UYGULANAN
DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Pervin GÜRLEYEN

Trabzon – 2017

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA MEZENTERİK İSKEMİYE BAĞLI AKCİĞER VE DALAK
HASARINI ÖNLEMEDE FARKLI ZAMANLARDA UYGULANAN
DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF DIFFERENT TIMES
DEXMEDETOMIDINE ADMINISTRATION FOR PREVENTING LUNG AND
SPLENIC INJURY DUE TO MESENTERIC ISCHEMIA IN THE RATS**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pervin GÜRLEYEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bahañur ÇEKİÇ

TRABZON – 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım K.T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD hocalarıma,

Ayrıca tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabır ve hoş görüyle, bilgi ve becerisini benimle paylaşan K.T.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Başkanı **Prof. Dr. Erdem Nail DUMAN**'a ve tez danışmanım **Doç. Dr. Bahanur ÇEKİÇ**'e, **Yrd. Doç. Dr. Ahmet BEŞİR**'e,

Yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığım dostluk ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Nuray Ç. SANCAKTAR, Birkan ÜLGER, Çağdaş KAHVECİ, Said AYDIN ve tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına;

Her zorlukta yanımda olup desteklerini esirgemeyen ve beni bu günlere getiren anne ve babama

Teşekkürlerimi ve dualarımı sunarım.

Dr. Pervin GÜRLEYEN

Trabzon 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İskemi.....	3
2.2. Reperfüzyon.....	4
2.2.1. İntestinal İskemi ve Reperfüzyon Hasarı.....	6
2.2.2. İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Sistemik Etkileri.....	6
2.2.3. İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Akciğer Üzerine Etkileri.....	7
2.2.4. İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Dalak Üzerine Etkileri.....	8
2.3. İskemi Reperfüzyon Hasarının Belirlenmesi.....	8
2.3.1. Malondialdehid (MDA).....	9
2.3.2. Total Antioksidan Durum (TAS), Total Oksidan Durum (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	9
2.4. Deksmetomidin.....	10
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1. Gruplar.....	25
3.2. Anestezi Uygulaması ve Kateterizasyon.....	27
3.3. Superior Mezenter Arterin Gösterilmesi ve İskemi-Reperfüzyon Periyodu.....	29
3.4. Çalışma İlacının Uygulanması.....	31
3.5. Çalışma Sırasında Kaydedilen Veriler.....	32
3.6. Örneklerin Alınması ve Deneyin Tamamlanması.....	33
3.7. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi.....	33
3.7.1. TAS, TOS, OSI Düzeyinin Ölçülmesi.....	33

3.7.2. MDA Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.8. Histopatolojik İncelemeler	34
3.9. Histopatolojik Materyal-Metod.....	34
3.10. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Ratların Vital Bulgularının Değerlendirilmesi	36
4.1.1. Solunum Sayısı.....	36
4.1.2. Periferik Oksijen Satürasyon Değerleri	39
4.1.3. Kalp Atım Hızı Değerleri.....	41
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	43
4.2.1. Akciğer MDA Sonuçları	43
4.2.2. Akciğer TAS, TOS, OSI Sonuçları	44
4.2.3. Serum TAS, TOS, OSI Sonuçları	47
4.2.4. Dalak MDA Sonuçları.....	50
4.2.5. Dalak TAS, TOS, OSI Sonuçları	51
4.3. Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi.....	54
4.3.1. Akciğerin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları.....	56
4.3.2. Dalağın Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	57
5. TARTIŞMA.....	59
6. ÖZET	65
7. SUMMARY	66
8. SONUÇLAR.....	67
9. KAYNAKLAR.....	68

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Ratların Solunum Değerleri	38
Tablo 2. Ratların Periferik Oksijen Satürasyon Değerleri.....	40
Tablo 3. Ratların Kalp Atım Hızı Değerleri	42
Tablo 4. Akciğer MDA Değerleri.....	43
Tablo 5. Akciğer TAS Değerleri	44
Tablo 6. Akciğer TOS Değerleri	45
Tablo 7. Akciğer OSI Değerleri	46
Tablo 8. Serum TAS Değerleri.....	47
Tablo 9. Serum TOS Değerleri.....	48
Tablo 10. Serum OSI Değerleri.....	49
Tablo 11. Dalak MDA Değerleri.....	50
Tablo 12. Dalak TOS Değerleri.....	51
Tablo 13. Dalak TAS Değerleri.....	52
Tablo 14. Dalak OSI Değerleri.....	53
Tablo 15. Akciğer Hasar Skoru	56
Tablo 16. Dalak Hasar Skoru	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Hücre Zedelenmesinde Sitoplazmik Kalsiyum Artışının Sebepleri ve Sonuçları	3
Şekil 2. İskemi Sonucu Membran Hasar Mekanizmaları	3
Şekil 3. İskemide Pürin Metabolizmasının Gelişimi ve Ksantin Dehidrojenazın Ksantin Oksidaza Çevrilmesi	4
Şekil 4. İskemi-Reperfüzyon Kaskadı	5
Şekil 5. Akut Akciğer Hasarında Hasarlı Alveol İle Normal Alveolün Karşılaştırması	7
Şekil 6. α_2 -reseptörlerin yerleşimi ve α_2 -agonistlerinin etki mekanizması	11
Şekil 7. Çalışma Gruplarının Şematik Görünümü	27
Şekil 8. Solunum Sayılarının Grafikselsel Dağılımı	38
Şekil 9. Periferik Oksijen Satürasyon Değerlerinin Grafikselsel Dağılımı	40
Şekil 10. Kalp Atım Hızının Grafikselsel Dağılımı	42
Şekil 11. Akciğer MDA Değerleri	43
Şekil 12. Akciğer TAS Değerleri	44
Şekil 13. Akciğer TOS Değerleri	45
Şekil 14. Akciğer OSI Değerleri	46
Şekil 15. Serum TAS Değerleri	47
Şekil 16. Serum TOS Değerleri	48
Şekil 17. Serum OSI Değerleri	49
Şekil 18. Dalak MDA Değerleri	50
Şekil 19. Dalak TOS Değerleri	51
Şekil 20. Dalak TAS Değerleri	52
Şekil 21. Dalak OSI Değerleri	53

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Ratların Kateterizasyonu ve Oksijen Desteği.....	28
Resim 2. Ratların Kateterizasyonu ve Oksijen Desteği.....	28
Resim 3. Ratların Superior Mezenter Arterinin Klemplenmesi	29
Resim 4. Barsak Renginde Soluklaşma.....	30
Resim 5. Barsakların Sütürle Kapatılması.....	30
Resim 6. Solunum,nabız ve satürasyonun monitörizasyonu	32
Resim 7. Akciğere ait fotomikrograf	54
Resim 8. Dalağa ait fotomikrograf	55

KISALTMALAR

İR	: İskemi Reperfüzyon
MOF	: Multiple Organ Failure
SMA	: Süperior Mezenter Arter
İL	: İnterlökin
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
O₂	: Oksijen İyonu
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
OH⁻	: Hidroksit İyonu
Na⁺	: Sodyum İyonu
K⁺	: Potasyum İyonu
Ca⁺⁺	: Kalsiyum İyonu
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
g	: Gram
kg	: Kilogram
mcg	: Mikrogram
nm	: Nanometre
MDA	: Malondialdehid
SCUBE-1	: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
MPO	: Myeloperoksidaz Aktivitesi
GSH/GSSH	: İndirgenmiş glutatyon/ Yükseltgenmiş glutatyon oranı
SOD	: Süper Oksit Dismutaz aktivitesi
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
ML	: Mililitre

EDTA	: Etilendiamintetrasetik Asit
TAS	: Total Antioksidan Durum
TOS	: Total Oksidan Durum
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
Std	: Standart
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
Dk	: Dakika
İÖ/İS	: İskemi öncesi/iskemi sonrası
Deks	: Deksmetomidin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dokunun oksijen ve diğerk metabolitlere olan ihtiyaçlarının dolaşım tarafından sağlanamaması ve bu süreçte oluşan atık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılamaması iskemi olarak tanımlanır. İskemi, inmede, kardiyak ve bağırsak infarktüsünde olduğu gibi akut veya kladikasyoda olduğu gibi kronik olabilir (1, 2). Bir organı besleyen kan akımındaki azalma geri dönüşümlü veya dönüşümsüz bir şekilde hücre zedelenmesine sebep olur (3). İskemik hasarın boyutu hipoksinin derinliğine ve şiddetine bağlıdır. İskemiye bağlı doku hasarında hücresel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi hücre ölümüne yol açar (1, 2).

İskemi oluşmuş dokudaki kan dolaşımının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. İskemi sonrası kan akımının tekrar başlaması paradoksal olarak iskeminin oluşturduğu hasarı artırır ve iskemik dokularda iskeminin oluşturduğu hasardan daha fazla hasara yol açabilir (3, 4). İskemi ve reperfüzyon (İR) periyotlarından oluşan bu zararlı etkilerin tümü İR hasarı olarak adlandırılır (5).

İnce bağırsak İR hasarı ciddi ve sık görülen klinik bir durum olup birçok etiyolojik etkenin neden olduğu süperiyor mezenterik arterin (SMA) tıkanmasının sonucudur. Bu durum şiddetli yerel veya yaygın doku hasarıyla sonuçlanır. Bu hasarı takiben çoklu organ yetersizliği gelişebilir (6, 7). İnce bağırsaklar İR hasarına ileri derecede duyarlı olup, mikrosirkülasyon bozukluğundan doku hasarına kadar uzanan bir spektrumda etkilere neden olur. İR hasarını düzeltmek için yapılan çalışmaların amacı progressif hücre ölümünden sorumlu olan inflamatuvar mekanizmaların tetiklenmesinde rol alan akut mediatörlerin indüksiyonunun düzenlenmesidir (8).

Doku İR hasarı; Malondialdehit (MDA), Total Antioksidan Durum (TAS), Total Oksidan Durum (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) gibi markırlarla gösterilebilmektedir.

İR hasarını önleme ve azaltma amacıyla pek çok yöntem ve ilaç kullanılmaktadır (9). α_2 -adrenoreseptör agonisti, sempatolitik, sedatif, analjezik, anskiyolitik ve hemodinamik stabilize edici özellikleri olan deksmedetomidinin serebral, akciğer, kalp, bağırsak ve böbrek hasarını azaltmada organ koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (10). Deksmetomidinin daha önceki çalışmalarda, antiinflamatuvar ve anti-apoptotik özellikleri gösterildi (11, 12).

Biz bu çalışmada mezenterik arter İR'u oluşturulan ratlarda gelişen doku hasarını önlemede farklı zamanlarda uygulanan deksmedetomidinin etkisini araştırmayı amaçladık. İR'a bağlı uzak organ hasarını incelemeye akciğer ve dalağı çalışmayı uygun gördük. Bu amaçla serum, akciğer ve dalak TAS, TOS, OSI düzeyi, akciğer ve dalak doku MDA düzeyi ölçümleri, ilgili dokuların histopatolojik incelemesini yaparak araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskemi

İskemi, dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından sağlanamaması, oluşan artık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılmaması olarak tanımlanmaktadır. İskemi sırasında hücrede oksidatif fosforilasyon azalır ve ilk olarak mitokondriler tarafından oksidatif fosforilasyonla üretilen ATP sentezi durur.

ATP (Adenozintrifosfat), hücrelerin tükettiği enerji çeşididir. Hücre içinde ATP iki yolla üretilir; oksidatif fosforilasyon ve glikolitik yoldur. ATP kaybı hücre içinde çeşitli sistemleri yaygın olarak aynı anda etkiler.

1- Na^+ - K^{++} ATPaz pompası bozular. Hücrede üç sodyum iyonunun hücre dışına, iki potasyum iyonunun hücre içine taşınması işlemi için bir ATP molekülünün ADP'ye dönüştürülerek metabolik enerjinin kullanılması gerekmektedir. Sodyum pompasının yetersizliğinde hücre içi sodyum birikimi ve hücreden potasyumun dışarı atılamaması ortaya çıkar. Solid materyalin birikimine izoozmotik su birikimi eşlik ederek akut hücrel şişme oluşur.

2- Hücre içi asidoz gelişir ve buna bağlı olarak pH düşer. Hücrede ATP iki yolla üretilir.

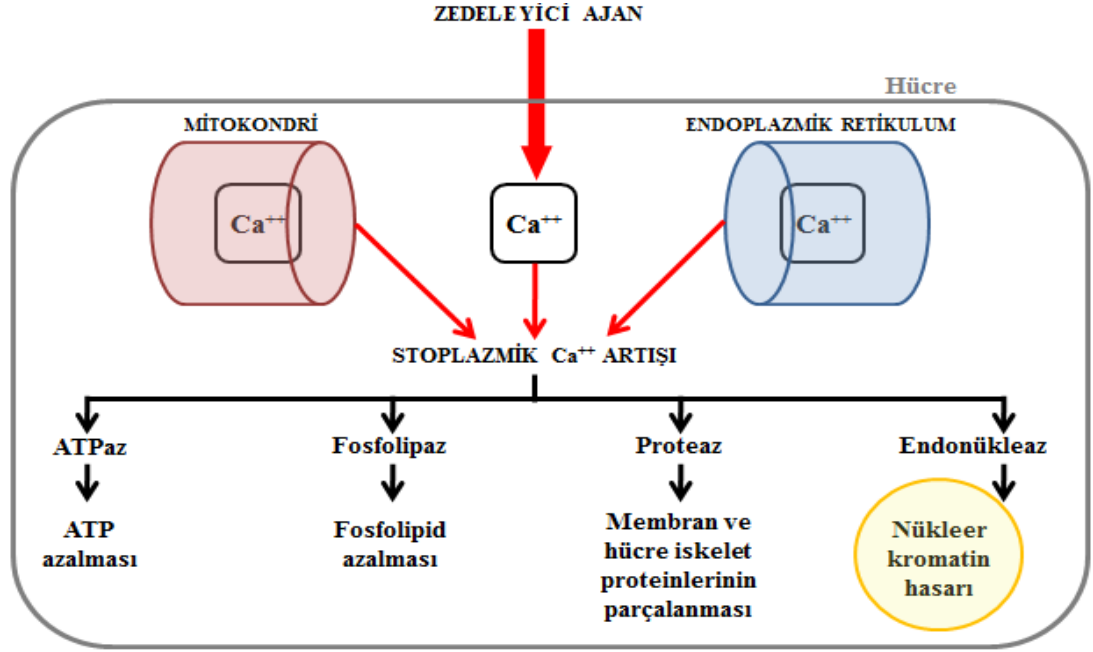
-Glikolitik yol (Glikoliz): Oksijensiz ortamda glikozun pirüvikasit üzerinden Laktat dehidrojenaz enzimi ile laktikaside yıkılması olayıdır. Glikozdan bu yolla 2 ATP'lik enerji sağlanır. Glikolizin amacı, organizmaya gerekli kimyasal enerjiyi O_2 gerektirmeden ve kısa bir yoldan sağlamaktır.

-Oksidatif fosforilasyon (Krebs döngüsü): Aerobik glikoliz de denilebilir. Anaerobik glikoliz yoluyla sentezlenen pirüvat ve laktat, mitokondrilerin içine girer ve burada aerobik glikoliz yoluyla yıkılmaya başlar.

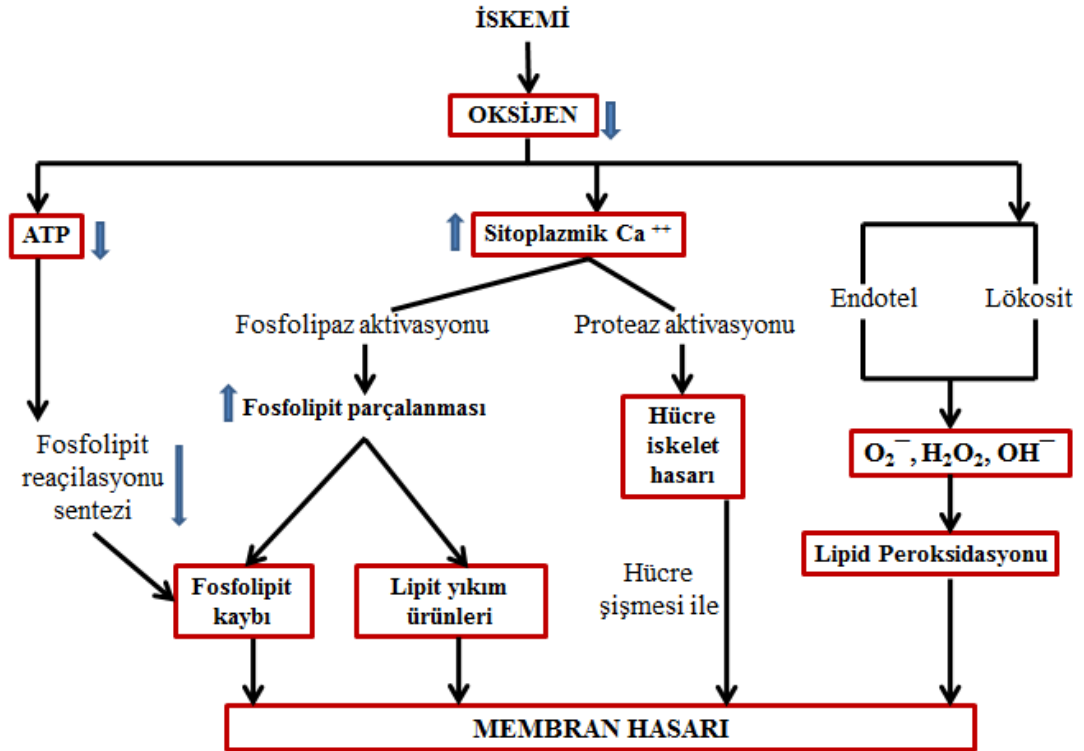
İskemide anaerobik glikolizle ortaya çıkan laktat ve pirüvat, glikolizin ileri evrelerine iletilmediğinde hücre içinde birikirler. Çünkü aerobik glikoliz oksijenli ortamda gerçekleşir. Mitokondrideki oksijen yetersizse aerobik glikoliz gerçekleşemez ve böylece glikozun yıkılımı tam olmaz, buna bağlı olarak üretilen ATP oranı azalır. Sonuçta hücre içi pH düşer ve asidoz gözlenir.

3-İntrasellüler Ca^{++} birikimi: Normal durumlarda hücre içi kalsiyum ekstrasellüler seviyesiyle karşılaştırıldığında hücre içinde düşük konsantrasyonda bulunur. Bu denge membranlar yardımıyla Ca^{++} , Mg^{++} ATPaz tarafından düzenlenir. İskemi ve belirli toksinler erken dönemde hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunda artmaya neden olur. Artmış Ca^{++} çok sayıda enzimin aktive eder. Bunlar; fosfolipaz (membran hasarını başlatır), proteaz (membran ve iskelet proteinlerini parçalar), ATP az (ATP'nin azalmasını hızlandırır) ve endonükleaz (kromatini parçalar) dır. Fosfolipazların aktivasyonu araşidonik asit oluşumu ile sonuçlanır. Araşidonik asit direkt etkiyle mitokondriyal enzimleri inhibe eder ve serbest radikal oluşumunu artırır (Şekil 1).

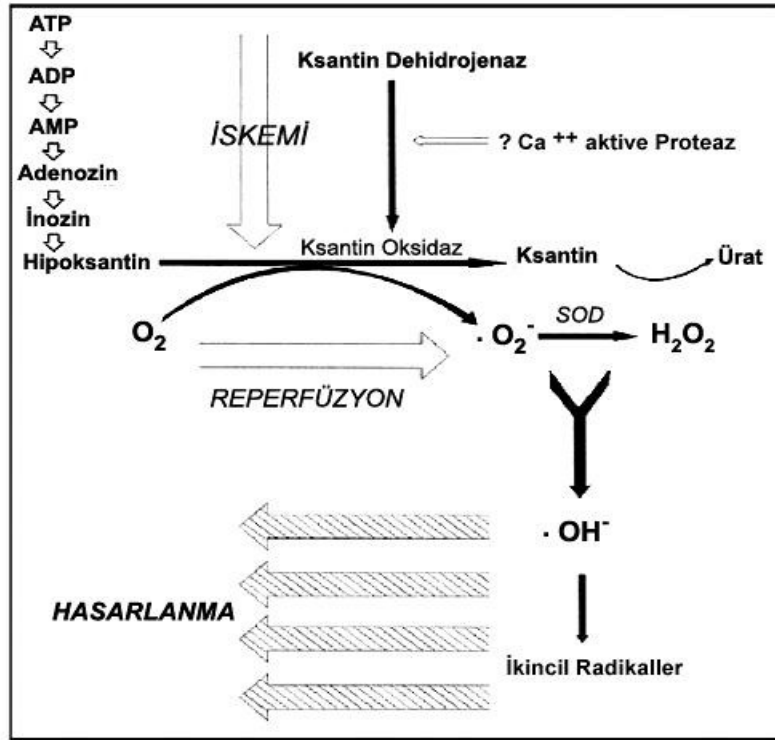
4-Pürin metabolitlerinin birikimi: İskemi süresi uzadıkça dokuda ksantin ve hipoksantin gibi purin metabolitleri birikir (Şekil 3). Hipoksi ve hücre içi kalsiyum birikimi aynı zamanda ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümüne yol açar. Ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü Ca^{++} bağımlı proteazlar aracılığı ile olur. Bu proteazların aktivasyonu; iskemi esnasında, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-3, nötrofillerden salınan elastaz ve kompleman aktivasyonu tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu arada endotelde bazı proinflamatuvar maddelerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) yapımı artarken, diğer bazı koruyucu ürünlerin (yapısal nitrikoksit sentetaz, trombomodulin) ve biyoaktif ajanların (prostosiklin, nitrik oksit) yapımı baskılanır. Böylece iskemi, proinflamatuvar bir durumu başlatır (13).



Şekil 1. Hücre Zedelenmesinde Sitoplazmik Kalsiyum Artışının Sebepleri ve Sonuçları (5)



Şekil 2. İskemi Sonucu Membran Hasar Mekanizmaları (14)



Şekil 3. İskemide Pürin Metabolizmasının Gelişimi ve Ksantin Dehidrojenazın Ksantin Oksidaza Çevrilmesi (15)

2.2. Reperfüzyon

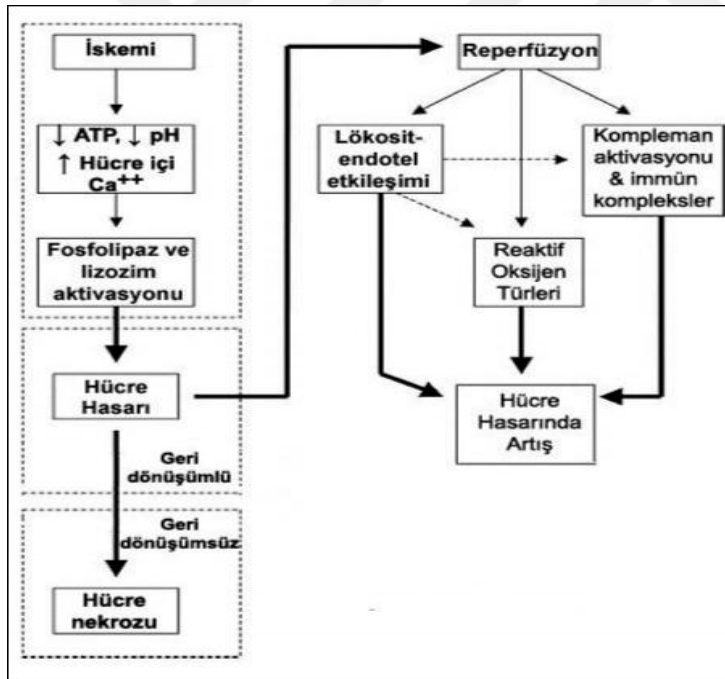
İskemik dokuda kan dolaşımının yeniden sağlanmasıdır. İskemik bir dokunun reperfüzyonu dokunun oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılarken paradoksal olarak dokularda hasar oluşturur. İskemiye maruz kalan dokunun reperfüzyonu sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar sonrasında doku hasarı daha da artar.

1-Serbest oksijen radikali (SOR) oluşumu: Reperfüzyon ile oksijenin hızlı ve aniden dokuya sunumu, purinlerin ksantin oksidaz ile oksidasyonuna ve süperoksit radikalleri ile ürat oluşumuna neden olur. Süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) ile daha stabil bir molekül olan H₂O₂ ye dönüştürülür. H₂O₂ demirin katalize ettiği bir reaksiyon ile daha toksik olan OH radikalini oluşturur. SOR artışı lipid peroksidasyonunu başlatıp ve proteini hasarlayınca hücre fonksiyonları bozularak doku nekrozu ortaya çıkar.

2. Nitrik oksit (NO) miktarının azalması: İskemik dokunun reperfüzyonu, arteriyollerde endotel bağımlı dilatasyonun bozulmasına, kapilerlerde lökosit tıkaçlarının oluşması ve sıvı filtrasyonunun artmasına, postkapiler venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve böylece mikrovasküler fonksiyonun bozulmasına neden olur. Ortamdaki süperoksit radikali ve nitrik oksitin reaksiyona girip peroksit dönüşümü ile ortamdaki NO miktarı azalır.

3. Nötrofil aktivasyonu: I/R hasarında reaktif oksijen türevlerinin ve makropların nötrofil aktivasyonu ve adezyonuna neden olarak doku hasarına yol açtıkları ileri sürülmektedir. Nötrofillerin aktivasyonu özellikle venlerde olmak üzere parankimal organlarda fonksiyon kaybına yol açmaktadır.

4- Proinflamatuvar Sitokin salınımı: İskemik dokunun reperfüzyonu ile dokularda bulunan makrofajlar tarafından dolaşımdaki nötrofillerin ve lenfositlerin inflamasyon bölgesine çekilebilmesi için çeşitli mediatörler salgılanır (13).



Şekil 4. İskemi-Reperfüzyon Kaskadı (15)

2.2.1. İntestinal İskemi ve Reperfüzyon Hasarı

Barsak kan akımının genellikle arteriyel kaynaklı parsiyel veya tam obstrüksiyonu sonrası intestinal iskemi ortaya çıkmaktadır. Mezenter iskemilerinin çoğundaki neden, aortadaki aterom plaklarından kaynaklanan SMA embolisidir. İntestinal iskemik hasar barsak mukozasının villus tabakasında başlamakta olup kan akımında kısa süreli azalmalarda bile villus uçlarında ağır hipoksi oluşarak iskemik doku hasarı oluşabilir. Önce kapiller ardından mukozal permeabilite artar. Yüzeysel mukozada oluşan hasarı transmukozal ve transmural hasar takip eder. Oluşan patolojik tablo iskeminin şiddeti, süresi, olayın hızı ve kollateral dolaşımın bulunup bulunmaması gibi etkenlere bağlıdır. İR hasarının gerek başlatıcı gerekse ilerletici nedenlerinin başında gelen SOR, normal metabolizma sırasındaki oksidasyon redüksiyon reaksiyonları sırasında da oluşan bir üründür (16).

2.2.2. İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Sistemik Etkileri

İntestinal İR hasarı, barsak mukoza bariyerini bozarak bakteriyel translokasyona neden olur. Endotoksin, farklı dokularda monosit ve makrofajları uyatarak inflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını arttırarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu başlatan primer mediyatördür.

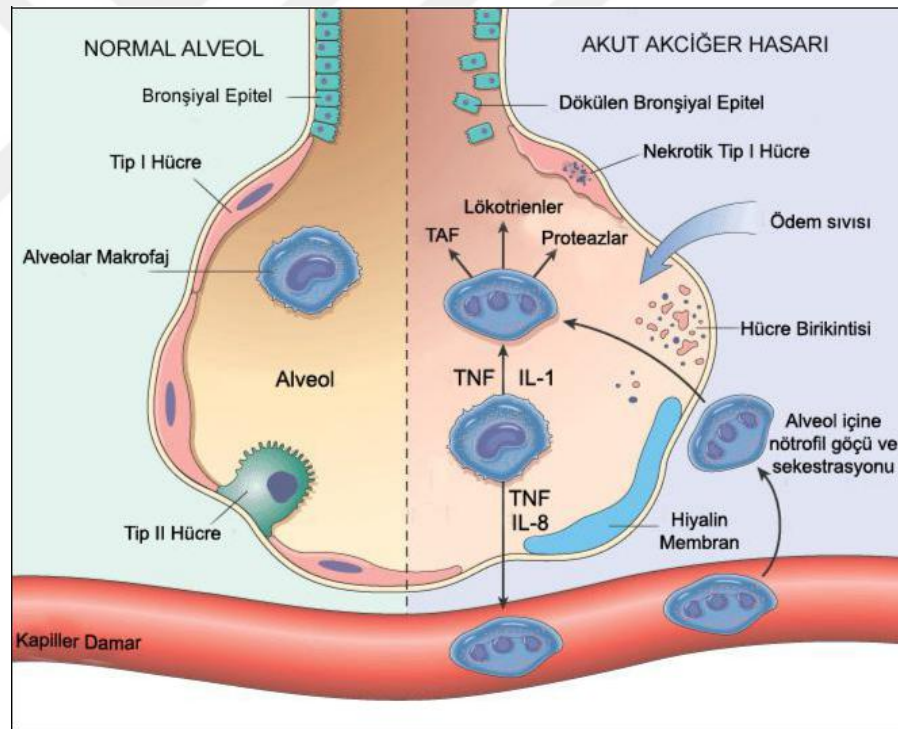
İntestinal İR hasarı sonrasında başta akciğerler olmak üzere uzak organlarda oluşan hasar MOF'a ve ölüme neden olabilir. Akciğerlerde ödem, hemoraji ve PMNL infiltrasyonu ile karakterli bir durum ortaya çıkar.

İntestinal İR hasarının ayrıca böbrekler üzerinde de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bir çalışmada SMA'nın bir saatlik iskemi ve bir saatlik reperfüzyonu ile böbrek kan akımında, sodyum ve inülin klirensinde belirgin düşme saptanmıştır. Bir diğer araştırmada, oluşturulan intestinal İR hasarının hepatik kan akımı, safra üretimi ve ATP düzeylerini belirgin derecede düşürerek, karaciğer perfüzyon ve fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (16).

2.2.3. İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Akciğer Üzerine Etkileri

İntestinal iskemi ve reperfüzyon, inflamatuvar yanıtı uyarır ve nötrofil birikimi ile sonuçlanmaktadır. Farklılaşan hücreler veya sistemik immun hücreler tarafından sitokinler üretilmektedir. İskemiye takiben reperfüzyon sonrası serumda TNF konsantrasyonu artmaktadır. Üretilen bu sitokinlere karşın vücutta sistemik bir yanıt oluşmaktadır. Sitokinler inflamasyon bölgesinde kanın yüz katı kadar daha fazla oranda bulunur ve absorbe olduklarında birçok organa etki etmektedirler.

İntestinal İR hasarının akciğerlerde oluşturduğu tablo klinik olarak, akciğer damarsal yapılanmasındaki geçirgenlik artışına bağlı oluşan akut solunum yetersizliği ile karakterizedir. Akciğer hasarının temelinde, iskemik doku tarafından uyarılmış mediyatörler ile aktive edilmiş nötrofillerin pulmoner yatakta birikimi ile karakterli nötrofil sekestrasyonu yer alır (15) (Şekil 5).



Şekil 5. Akut Akciğer Hasarında Hasarlı Alveol İle Normal Alveolün Karşılaştırması

(Proinflamatuvar sitokinler (IL-8, IL-1 ve TNF- α) etkisiyle nötrofiller akciğer dolaşımına sekestre olur ve alveollere göç edip aktive olurlar) (15).

Hücre çoğalması, farklılaşması ve fonksiyonunun değişmesine yol açarak inflamasyonun tüm evrelerini etkileyen sitokinler, İR sonrasındaki uzak organ hasarının belirleyicileridirler.

IL-1 ve IL-6 düzeylerinin serumda, akciğer ve böbrek gibi sistemik organlarda arttığı gösterilmiştir. Farklı organlardaki İR hasarının patogeneğinde TNF- α 'nın ana rol oynadığı gösterilmiştir. TNF- α , kapillerlerin geçirgenliğini arttırarak akciğer ödemine ve metabolik asidoza neden olmaktadır (15).

2.2.4. İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Dalak Üzerine Etkileri

Dalak, iskemik durumlara karşı proinflamatuvar cevabı sağlayan bağışıklık hücrelerinin büyük bir rezervuarıdır (17). Endotoksine bağlı karaciğer hasarına, splenik makrofajların süperoksit radikalleri ve TNF- α üreterek katkıda bulunduğu (18), splenektominin proinflamatuvar sitokin salınımını azaltarak intestinal İR' a bağlı akciğer, karaciğer ve böbrek hasarını azalttığı (13) gösterilmiştir.

Splenektomi post-iskemik karaciğerde ve uzak organlarda nötrofil infiltrasyonunu azaltarak İR hasarını iyileştirir (42, 99), apoptozise giden yolu arttıran TNF- α üretimini azaltarak apoptotik hücre oluşumunu inhibe ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (19)

2.3. İskemi Reperfüzyon Hasarının Belirlenmesi

Yapılan çalışmalarda hasar sırasında oluşan ürünlerin ölçülmesi, antioksidan miktarlarındaki azalış veya onların metabolitlerindeki artışın değerlendirilmesi ile İR hasarının oluşup oluşmadığı, eğer oluştuysa şiddetinin anlaşılması sağlanmaya çalışılmıştır. İR hasarının göstergesi olan bu belirteçlerden bir kısmı İMA (İskemi Modifiye Albümin), MDA (Malondialdehit), TAS (Total Antioksidan Durum), TOS (Total Oksidan Durum), OSI (Oksidatif Stres İndeksi), MPO (Myeloperoksidaz Aktivitesi), GSH/GSSH (İndirgenmiş / Yükseltgenmiş Glutatyon) oranı, SOD aktivitesi, Katalaz aktivitesi, Hidroperoksidaz düzeyi, Tiyobarbitürik asit (TBA) ve SCUBE-1 miktarıdır.

2.3.1. Malondialdehid (MDA)

Lipidler SOR etkilerine karşı en duyarlı moleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, SOR ile kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif olarak yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksitleri yıkılınca çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipitlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etki gösterir. MDA düzeyi LP derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit düzeylerinin belirteci olarak kullanılır (20).

2.3.2. Total Antioksidan Durum (TAS), Total Oksidan Durum (TOS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeyleri, çeşitli analitik yöntemlerle ayrı ayrı ölçülebilir (21). Son yıllarda serum veya plazmadaki oksidanları ve antioksidanları total olarak ölçen pratik metodlar geliştirilmiştir. TOS, TAS ve OSI olarak ifade edilen bu ölçümler, oksidan ve antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesinden daha kolay ve ucuza mal olmaktadır (22, 23).

OSI, TOS değerinin TAS değerine oranıdır. TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox ekivalent/L}$ 'ye çevrildikten sonra OSI hesaplanır (24).

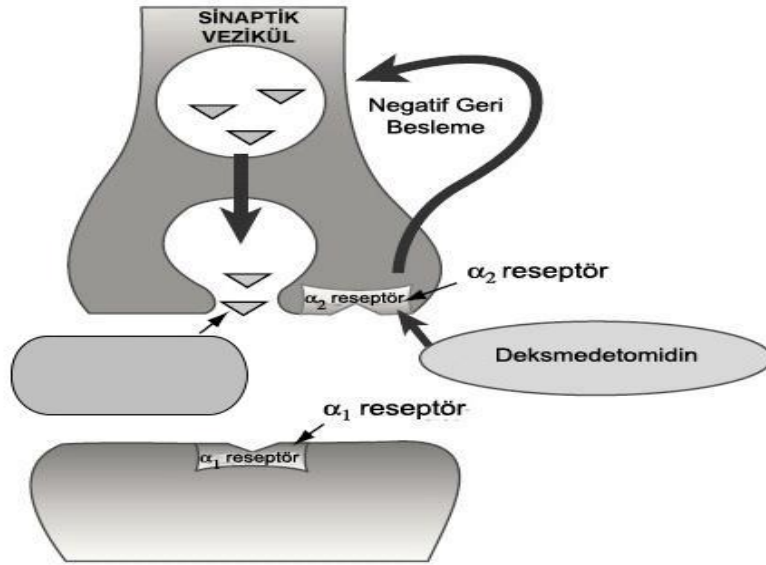
2.4. Deksmetomidin

Deksmetomidin medetomidinin aktif bir dekstroizomeri olup selektif bir α_2 adrenoseptör agonistidir (20). Alfa-2 reseptörler periferik ve santral sinir sistemi, trombositler, karaciğer, pankreas, böbrek ve gözde bulunur.

Lokus seruleus, beyinde predominant noradrenerjik çekirdeklerden biri olup, yüksek yoğunlukta α_2 -reseptörler içerir ve uyanıklığın önemli bir düzenleyicisidir. α_2 -adrenoseptörlerin, hipnotik ve sedatif etkiler oluşturabilmesinin santral sinir sisteminin bu bölgesinin aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular deksmetomidinin sedatif ve antinosiseptif etkilerini lokus seruleustaki α_2 reseptörleri uyararak oluşturduğunu göstermektedir (20).

Beyin ve spinal korddaki reseptörlerin stimülasyonu nöronal ateşlemeyi inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Alfa-2 reseptörlerin presinaptik aktivasyonu norepinefrin serbestleşmesini inhibe ederek ağrı sinyallerinin ilerlemesini önler. Santral sinir sistemindeki α_2 -reseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktiviteyi inhibe ederek sistemik arter basıncını ve kalp atım hızını düşürebilir. Bu etkilerin tümü birlikte düşünüldüğünde, α_2 -reseptörlerin uyarılmasıyla analjezi, sedasyon ve anksiyolizin bir arada olduğu söylenebilir.

Diğer organ yanıtları ise salivasyon ve sekresyonlarda azalma, barsak motilitesinde azalma, renin salınımında inhibisyon, glomerüler filtrasyonda artma, böbreklerden sodyum ve su sekresyonunda artma, intraoküler basınçta azalma ve pankreastan insülin salınımında azalmadır (25) (Şekil 6).



Şekil 6. α_2 -reseptörlerin yerleşimi, α_2 -agonistlerinin etki mekanizması (25)

Deksmedetomidin yüksek derecede lipofilik olup, kandan beyine ve periferel dokulara hızla distribüsyona uğrar. Proteine %94 oranında bağlanır, karaciğerde metabolize olup, idrar ve feçes yoluyla atılır (26). Deksmedetomidin konsantrasyon bağımlı, lineer olmayan farmakokinetik özellikler sergiler. Farmakokinetiği yaş, ağırlık ve böbrek yetersizliğinden etkilenmemektedir. Terminal eliminasyon yarılanma süresi 2-4 saattir. İnfüzyon sonrası yarılanma süresi infüzyon süresine göre değişkenlik gösterir; 10 dakikalık infüzyon sonrası yarılanma süresi 4 dakika iken, 8 saatlik infüzyon sonrası 250 dakikadır (27).

Deksmedetomidin ile yapılan çalışmaların çoğu sedatif ve analjezik etkilerine yönelik olmuştur. Ancak α_2 reseptörlerin vücuttaki dağılımları göz önüne alınınca, farklı etkilerinin olabileceği düşünülerek diğer potansiyel etkilerini araştıran çalışmalar yapılmış.

Araştırmacılar, deksmedetomidinin IL-6 ve TNF- α düzeylerini azaltarak inflamatuvar yanıtları inhibe ettiğini, alveol duvarlarında nötrofil infiltrasyonunu azalttığını, mortalite oranlarını düşürdüğünü ve bu etkilerini doza bağımlı olarak oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Hoffman ve ark. deneysel serebral iske mi modelinde deksmedetomidinin etkilerini araştırmış ve ratlarda inkomplet iske miye karşı, tavşanlarda ise fokal iske miye karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir (20).

Deksmedetomidin cerrahi sırasında uygulandığında katekolamin serum d¼zeylerini d¼ř¼rmekte, hemodinamik stabilite sağlamaktadır. Bu nedenle yoğun bakımda sedasyon amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir (28). Deksmedetomidin ve diğer α_2 -adrenoseptör agonistleri, madde bağımlılığı olan hastalarda, ilaç çekilme sendromlarından kaynaklanan sempatik hiperaktivitenin tedavisinde de kullanılmıştır (29).

Yang ve ark. (30), sıçanlarda ventilatör ilişkili akciğer hasarında deksmedetomidinin akciğer inflamasyonu üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, yüksek tidal vol¼m ventilasyonuna bağlı olarak gelişen akciğer hasarında deksmedetomidinin klinik dozlarının 10 katı dozlarda (5 mcg/kg/saat) inf¼zyon şeklinde kullanıldığında akciğer hasarını anlamlı olarak azalttığını ve bu etkilerinin kısmen de olsa α_2 -reseptör aracılı olduğunu göstermişlerdir.

Liu ve ark. (31), deksmedetomidin aracılıklı sistemik inflamatuvar cevabın kısmen de olsa kolinerjik antienflamatuvar yolağın aktivasyonuna bağlı olabileceğini, bunun da dalakta inflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltacağını belirtmişlerdir. Bununla beraber deksmedetomidinin dalaktaki antienflamatuvar rolunu gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kocoglu ve ark. (32), deneysel renal İR modelinde deksmedetomidinin böbrek hasarı üzerindeki koruyucu etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, intraperitoneal yolla 100 mcg/kg dozunda uygulanan deksmedetomidinin İR'a bağlı böbrek hasarını azalttığını göstermişlerdir.

3. MATERİYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından planlanıp, Histoloji ve Biyokimya Anabilim dallarının katkılarıyla Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan 2014/3 protokol numaralı izin alındıktan sonra yapılmıştır. Kullanılan hayvanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Denekler, KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarı'nda nem ve sıcaklığı kontrol edilebilen bir ortamda (ortam ısısı 20-26 santigrad derece olacak şekilde ve 12 saat gece, 12 saat gündüz olan sirkadien ritimde) özel olarak hazırlanmış tel kafesler içerisinde yem ve su ihtiyaçları serbest olarak sağlanmak koşulu ile barındırılan, ağırlıkları 250±25 gram arasında olan 30 adet sprague-dawley cinsi sağlıklı, dişi ratlar kullanılarak yapıldı. Ratların bakımı, 'Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve 'Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı için Klavuz' prosedürüne uygun olarak yapıldı. Bu deneysel çalışmada, 'Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri İle Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul Ve Esaslarına Dair Yönetmelik'e ve 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu'na uyuldu.

3.1. Gruplar

Hayvanlar rastgele 6 şarlı 5 gruba ayrıldı. Her bir gruba yapılan işlemler aşağıda anlatılmıştır:

Grup I= Sham grup(n=6): Steril şartlarda ratlara intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra kuyruk veninden damar yolu açıldı. İzlem boyunca 10 dakikada kuyruk veninden SF 10 mL/kg/saat dozunda, perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi. Superior mezenter arter klemplenmesi oluşturulmadı ve 280 dakika sonunda akciğer ve dalak dokuları alınan ratlar sakrifiye edildi.

Grup II= Kontrol grup (n=6): Steril şartlarda ratlara intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, kuyruk veninden damar yolu açıldı. İzlem boyunca SF 10 dakikada, 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile kuyruk veninden verildi. 30 dakika bekleme sonrasında superior mezenter arter klempenmesi uygulanıp, 1 saat boyunca iskemi oluşturuldu ve klemp açıldıktan sonra 3 saat süreyle reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon süresince SF veya ilaç uygulanmadı. Bu sürenin sonunda akciğer ve dalak dokuları alınan ratlar sakrifiye edildi.

Grup III= Deks İskemi Öncesi (İÖ) grup (n=6): Steril şartlarda ratlara intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, kuyruk veninden damar yolu açıldı. İzlem boyunca 10 mcg/kg/saat dozunda dekmedetomidine 10 dakikada kuyruk veninden perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi. 30 dakika bekleme sonrasında superior mezenter arter klempenmesi uygulanıp, 1 saat boyunca iskemi oluşturuldu ve klemp açıldıktan sonra 3 saat süreyle reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyon süresince SF veya ilaç uygulanmadı. Bu sürenin sonunda akciğer ve dalak dokuları alınan ratlar sakrifiye edildi.

Grup IV= Deks İskemi Sonrası (İS) grup (n=6): Steril şartlarda ratlara intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, kuyruk veninden damar yolu açıldı. İzlem boyunca 10 mL/kg/saat serum fizyolojik 10 dakikada kuyruk veninden perfüzörle verildi. 30 dakika bekleme sonrasında superior mezenter arter klempenmesi oluşturulup, 1 saat iskemiye bırakıldı. 1saatin sonunda klemp açılıp 3 saatlik reperfüzyon başlatıldı ve reperfüzyon süresince dekmedetomidine 10mcg/kg/saat infüzyon şeklinde kuyruk veninden verildi. Bu sürenin sonunda akciğer ve dalak dokuları alınan ratlar sakrifiye edildi. 30 dakikalık bekleme süresi ve iskemi süresince SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

Grup V= Deks İskemi Öncesi ve Sonrası (İÖ+S) grup (n=6): Steril şartlarda ratlara intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, kuyruk veninden damar yolu açıldı. İzlem boyunca 10 mcg/kg/saat dekmedetomidine 10 dakikada kuyruk veninden verildi. 30 dakika bekleme, sonrasında superior mezenter arter klempenmesiyle 1 saat iskemi oluşturuldu. Bu sürenin sonunda klemp açılıp reperfüzyon başlatıldı. 3 saatlik reperfüzyon süresince dekmedetomidine 10 mcg/kg/saat infüzyon şeklinde kuyruk veninden verildi. Bu sürenin sonunda akciğer ve dalak dokuları alınan ratlar sakrifiye edildi. 30 dakikalık bekleme süresi ve iskemi süresince SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

Grup 1= Sham grup

Anestezi ve kateterizasyon	SF	İzlem		
Süre dakika	10 dk	270 dk		

Grup 2= Kontrol grup

Anestezi ve kateterizasyon	SF	İzlem	mezenter iskemi	Reperfüzyon
Süre dakika	10 dk	30 dk	60 dk	180 dk

Grup 3= DekS İÖ grup

Anestezi ve kateterizasyon	Deks.	İzlem	mezenter iskemi	reperfüzyon
Süre dakika	10 dk	30 dk	60 dk	180 dk

Grup 4= DekS İS grup

Anestezi ve kateterizasyon	SF	İzlem	mezenter iskemi	Reperfüzyon deksmedetomidin
Süre dakika	10 dk	30 dk	60 dk	180 dk

Grup 5= DekS İÖ+S grup

Anestezi ve kateterizasyon	Deks.	İzlem	mezenter iskemi	Reperfüzyon deksmedetomidin
Süre dakika	10 dk	30 dk	60 dk	180 dk

Şekil 7. Çalışma Gruplarının Şematik Görünümü**3.2. Anestezi Uygulaması ve Kateterizasyon**

Deney, KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Deneysel çalışmanın birinci aşamasında, ratlara cerrahi işlem için anestezi olarak, intraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin (Ketalar®, Pfizer İlaçları Ltd. Şti, İstanbul) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti, İstanbul) verildi. Gerekteğinde başlangıç dozunun 1/3'ü idame olarak intravenöz tekrarlandı. Cerrahi tahtasında tespit edilmiş hayvanlara 2 L/dakikadan nazal oksijen verildi, kuyruk venleri eksplore edildi ve kuyruk cildindeki keratinize doku bistüri ile kürete edildikten sonra kuyruk 40°C sıcak su içinde 2 dakika bekletildi. Sıcak tatbiki ile dilate olan kuyruk venleri 24 G intraket ile kateterize edildi ve 10 mL/kg/saat %0,9'luk serum fizyolojik idamesi ve ilaçlar buradan yapıldı (Resim-1 ve 2)



Resim 1. Ratların Kateterizasyonu ve Oksijen Desteği



Resim 2. Ratların Kateterizasyonu ve Oksijen Desteği

3.3. Superior Mezenter Arterin Gösterilmesi ve İskemi-Reperfüzyon Periyodu

Karın cildi traş edildikten sonra povidon iyot ile temizlendi ve örtüldü. Orta hat kesisi ile batına girildi. Barsaklar, ıslak steril gazlı bez yardımıyla batın dışına alınarak sola yatırıldı ve abdominal aortaya ulaşıldı. Kontrol grubu dışındaki deneklerde, SMA bulunarak aortadan çıktığı yerden atravmatik mikrovasküler klempe yardımıyla klempe edildi (Resim-3). Klempe öncesi 200 Ü/kg dozunda heparin (Nevparin® flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş. İstanbul, Türkiye) kuyruk veni kateterinden intravenöz olarak verildi.



Resim 3. Ratların Superior Mezenter Arterinin Klemplenmesi

İntestinal iskemi, arter pulsasyonunun kaybolması ve barsak renginde soluklaşma gözlenmesiyle doğrulandı (Resim 3 ve 4). Isı ve sıvı kaybını en aza indirmek için barsaklar batın içine yerleştirilerek laparotomi kesisi 4/0 atravmatik ipek sütürlle kapatıldı (Resim 5). 60 dk. süren iskemi döneminin sonunda sütürler alınarak batına girildi ve SMA'daki klempe kaldırıldı, reperfüzyon süreci başlatıldı.



Resim 4. Barsak Renginde Soluklaşma



Resim 5. Barsakların Sütürle Kapatılması

Reperfüzyon, solukluğun kaybolarak barsakların daha pembe bir renk alması ve arter pulsasyonunun tekrar görülmesi ile doğrulandı. Barsaklar tekrar batın içine yerleştirildi ve insizyon tekrar kapatıldı. Reperfüzyon dönemi için 180 dakika beklendi. Reperfüzyon süresi tamamlandığında batın tekrar açılarak biyokimyasal analizler için renal arter kesildi ve biyokimyasal parametreler için kan alındı ve bu kansızlaştırma işlemi ile ratlara sakrifikasyon uygulandı.

3.4. Çalışma İlacının Uygulanması

Deksmedetomidin 1 mcg/ml dozunda ayarlandı.

Sham grubuna ratlara intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra kuyruk veninden damar yolu açıldı. 10 mL/kg SF 10 dakikada verildi. SMA klemplenmesi oluşturulmadı ve 280 dakika sonunda biyokimyasal parametreler için kan ve doku örnekleri alındı. İzlem boyunca kuyruk veninden SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

Kontrol grubuna anestezi uygulaması sonrası kuyruk veninden damar yolu açıldı ve işlem süresince SF 10 mL/kg 10 dakikada verdi, ilaç uygulaması yapılmadı. 30 dakikalık bekleme süresi sonunda SMA bağlanarak 60 dakika iskemi süresi uygulandı ve 180 dakika reperfüzyon süresi uygulandı. Bu sürenin sonunda biyokimyasal parametreler ve histopatoloji için kan ve doku örnekleri alındı. İzlem boyunca kuyruk veninden SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

İskemi öncesi deksmedetomidin grubuna anestezi uygulaması sonrası kuyruk veninden damar yolu açıldı ve 10 dakika boyunca deksmedetomidin 10 mcg/kg/saat dozundan uygulandı. Sonrasında işlem sonuna kadar serum fizyolojik 10 mL/kg/saat olacak şekilde uygulandı. 30 dakikalık bekleme süresi sonunda SMA bağlanarak 60 dakika iskemi süresi uygulandı ve 180 dakika reperfüzyon süresi uygulandı. Bu sürenin sonunda biyokimyasal parametreler ve histopatoloji için kan ve doku örnekleri alındı. İzlem boyunca kuyruk veninden SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

İskemi sonrası deksmedetomidin grubuna grubuna anestezi uygulaması sonrası kuyruk veninden damar yolu açıldı ve işlem süresince serum fizyolojik 10 mL/kg/saat dozundan başlandı, ilaç uygulaması yapılmadı. 30 dakikalık bekleme süresi sonunda SMA bağlanarak 60 dakika iskemi süresi uygulandı. 180 dakikalık reperfüzyon süresince deksmedetomidin 10 mcg/kg/saat dozundan uygulandı. Bu sürenin sonunda biyokimyasal parametreler ve histopatoloji için kan ve doku örnekleri alındı. 30 dakikalık bekleme süresi ve iskemi süresince SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

İskemi öncesi ve sonrası deksmedetomidin grubuna anestezi uygulamasından sonra sonrası kuyruk veninden damar yolu açıldı ve 10 dakika boyunca deksmedetomidin 10 mcg/kg/saat dozundan uygulandı. Sonrasında iskemi süresi sonuna kadar serum fizyolojik 10 mL/kg/saat olacak şekilde uygulandı. 30 dakikalık bekleme süresi sonunda SMA bağlanarak 60 dakika iskemi süresi uygulandı ve 180 dakikalık reperfüzyon süresince deksmedetomidin 10 mcg/kg/saat dozundan uygulandı. Bu sürenin sonunda biyokimyasal parametreler ve histopatoloji için kan ve doku örnekleri alındı. 30 dakikalık bekleme süresi ve iskemi süresince SF 10 mL/kg/saat dozunda perfüzör (Fresenius Vial/rchestra) ile verildi.

3.5. Çalışma Sırasında Kaydedilen Veriler

Ratların stabilizasyonu sonrasında 5., 10., 15., 30., 60., 120., 180., 240., 280.dakikalardaki solunum sayısı izlenerek, nabız ve saturasyon değerleri monitörizasyonla (Dash 2000) takip edildi.



Resim 6. Solunum,nabız ve saturasyonun monitörizasyonu

3.6. Örneklerin Alınması ve Deneyin Tamamlanması

Deney uygulaması bittikten sonra sakrifiye edilen ratlardan çıkarılan akciğer ve dalak dokusu soğuk salin solüsyonu ile nazikçe yıkandı. Çıkarılan akciğer dokusunun yarısı ve dalak dokusunun yarısı histopatolojik inceleme için %10'luk tamponlu formaldehit içerisinde saklandı. Kalan akciğer ve dalak dokusu cerrahi tampon ile kurulandıktan sonra biyokimyasal işlemler (MDA, TAS, TOS, OSI) için mikrosantrifüj (eppendorf) tüplerine yerleştirildi ve Tıbbi Biyokimya AD'nda ölçüm yapılacağı güne kadar -80°C 'de derin dondurucu içinde korundu.

3.7. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçülmesi

3.7.1. TAS, TOS, OSI Düzeyinin Ölçülmesi

TOS'u belirleyebilmek için Erel Ö'nün oluşturduğu kolorimetrik metod uygulandı. Bu metodun prensibi asidik ortamda farklı oksidan türleriyle Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e yükseltgenmesi ve Fe^{+3} 'ün ksilenol oranj ile meydana getirdiği renk değişiminin 530 nm'de ölçülmesi esasına dayanır (33).

TAS'ı belirleyebilmek için Erel Ö'nün oluşturduğu kolorimetrik metod uygulandı. Bu metodun prensibi, numunedeki antioksidanların koyu mavi yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna dönüştürmesi esasına dayanır. Numunenin total antioksidan kapasitesi, 660 nm'deki absorbans değişimine bağlıdır. Bu metod, Trolox Ekvivalenti (Vitamin E analog) olarak bilinen kararlı antioksidan standart çözeltisi ile hazırlanır (34).

Oksidatif stres indeksi, TOS değerinin TAS değerine oranıdır. TAS'ın birimi μmol Trolox ekivalent/L'ye çevrildikten sonra oksidatif stres indeksi hesaplanır (24).

3.7.2. MDA Düzeyinin Belirlenmesi

Akciğer ve dalak dokularında MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama (1978) tarafından geliştirilen metod ile tayin edildi (20). Ratlardan elde edilen akciğer ve dalak örnekleri biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

3.8. Histopatolojik Örneklerin İncelenmesi

Akciğer ve dalak dokuları tartılarak 0,5mL/L triton-X 100 içeren %1,15 KCl çözeltisi ile homojenize edildi (% 10 ağırlık/hacim). Homojenizasyon için 9500 rpm (4x10s, 4°C)' de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) kullanıldı.

3.9. Histopatolojik Materyal-Metod

Deneyin sonlandırılmasını takiben tüm ratların (deney ve kontrol gruplarına ait) akciğer ve dalak dokularının yaklaşık aynı kısımlarından alınan doku örnekleri histopatolojik değerlendirme yapılması için ayrı ayrı %10'luk nötral formaldehit solüsyonu içeren numaralandırılmış kaplara konuldu. 30 dakika sonra kanlanan solüsyon değiştirildi ve dokular 48 saat süreyle %10'luk nötral formaldehit solüsyonu içinde fikse edildi. Dehidratasyon ve şeffaflaştırılmanın ardından parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklar mikrotom (Leica RM2255, Japan) ile 5 mikrometre (μm) kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyandı. Histopatolojik değerlendirme çalışma gruplarından habersiz bu konuda deneyimli bir histolog tarafından yapıldı.

Akciğer dokularına ait hasar skorlamasında her bir gruba ait akciğer preparatında, yüksek büyütmede (200 x) 5 farklı alan aşağıda tanımlanan kriterlere göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi.

Akciğer hasarının mikroskopik grade skorlama kriterleri (35):

0: Normal akciğer morfolojisi

1: Hafif intraalveoler ödem ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu

2: Orta derecede alveolar ödem ve orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu

3: Şiddetli alveolar ödem, şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fokal hemoraji

4: Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve alveolar yapıda harabiyet

Dalak dokularının değerlendirilmesinde, her bir gruba ait doku örnekleri beyaz pulpa ve kırmızı pulpanın genel histolojik yapısı açısından gözden geçirildi. Elde edilen bulgular histopatolojik olarak değerlendirildi. Beyaz pulpa yapısında azalma, sinüslerde konjesyon ve hemosiderin pigment birikimi açısından yarı kantitatif skorlama yapıldı. Her bir gruba ait preparatlar 0-3 arasında değerlendirildi. Buna göre 0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta derecede 3: Şiddetli olarak değerlendirildi.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi.

P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Tukey ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney Testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi post hoc karşılaştırmalarda $p < 0.005$ ($p < 0.05 / 10$ karşılaştırma sayısı) olarak alındı.

Varyanslar homojen değilse ANOVA ve One-way ANOVA yerine Welch ANOVA, Tukey testi yerine Tamhane T2 testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Ratların Vital Bulgularının Değerlendirilmesi

Ratların ortalama ağırlığı 250 ± 25 mg olarak belirlendi.

- Grup I = Sham grup (n=6)
- Grup II = Kontrol grup (n=6)
- Grup III = İskemi Öncesi (İÖ) deksmedetomidin uygulanan grup (n=6)
- Grup IV = İskemi Sonrası (İS) deksmedetomidin uygulanan grup (n=6)
- Grup V = İskemi Öncesi ve Sonrası (İÖ+İS) deksmedetomidin uygulanan grup (n=6)

4.1.1. Solunum Sayısı

5.dakikadaki solunum sayısı; Grup III'te Grup I, Grup II ve Grup IV'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.01$; $p=0.0001$; $p=0.024$).

10.dakikadaki ve 15. dakikadaki solunum sayısı; Grup III, Grup IV, Grup V'te, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.0001$).

30. dakikadaki solunum sayısı; Grup III, Grup V'te, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.0001$; $p=0.007$).

60. dakikadaki solunum sayısı; Grup III ve Grup V'te, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.0001$). Ayrıca Grup III de grup IV'e göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.007$).

120. dakikadaki solunum sayısı; Grup III'te, grup I ve grup II'ye göre anlamlı düşüklük saptandı (sırasıyla $p=0.03$; $p=0.028$). Grup V'te grup I ve grup II'ye göre anlamlı düşüklük saptandı (sırasıyla $p=0.0001$; $p=0.0001$).

180. dakikadaki solunum sayısı; Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.0001$). Ayrıca Grup III, Grup IV'e göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.019$). Grup V de, Grup IV'e göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.001$).

240. dakikadaki solunum sayısı; Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.0001$). Ayrıca Grup V 'te, Grup IV'e göre anlamlı düşüklük saptandı ($p=0.04$).

280. dakikadaki solunum sayısı; Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.0001$). Ayrıca Grup V 'te, Grup IV'e göre anlamlı düşüklük saptandı ($p=0.04$).



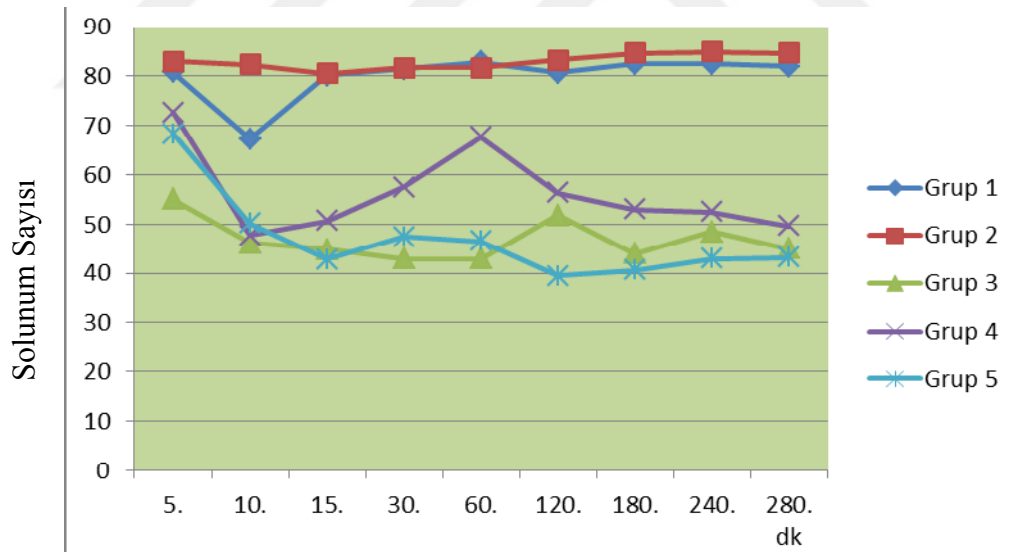
Tablo 1. Ratların Solunum Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Solunum 5.dk	80.83±4.57	83.00±10.71	55.00±11.36 $\alpha\beta\gamma$	72.67±11.63	68.33±6.37
Solunum 10.dk	67.33±30.3	82.33±5.71	46.17±3.92 $\alpha\beta$	47.67±14.15 $\alpha\beta$	50.17±8.49 $\alpha\beta$
Solunum 15.dk	80.17±4.53	80.50±5.95	44.83±3.60 $\alpha\beta$	50.67±15.87 $\alpha\beta$	42.83±12.81 $\alpha\beta$
Solunum 30.dk	81.50±3.08	81.67±2.58	43.00±5.58 $\alpha\beta$	57.50±13.80	47.50±12.02 $\alpha\beta$
Solunum 60.dk	82.83±4.49	81.67±0.81	43.00±7.34 $\alpha\beta\gamma$	67.67±9.66	46.50±8.04 $\alpha\beta$
Solunum 120.dk	80.67±5.50	83.33±0.81	51.83±14.26 $\alpha\beta$	56.33±14.50	39.50±3.78 $\alpha\beta$
Solunum 180.dk	82.50±4.88	84.67±3.01	44.00±5.79 $\alpha\beta\gamma$	53.00±4.33 $\alpha\beta$	40.67±4.71 $\alpha\beta\gamma$
Solunum 240.dk	82.50±2.73	85.00±2.44	48.50±8.62 $\alpha\beta$	52.50±5.35 $\alpha\beta$	43.00±5.47 $\alpha\beta\gamma$
Solunum 280.dk	82.00±3.63	84.67±1.63	45.00±5.65 $\alpha\beta$	49.67±3.83 $\alpha\beta$	43.17±3.12 $\alpha\beta\gamma$

α p<0.05; Grup I'e göre anlamlılık

β p<0.05; Grup II'ye göre anlamlılık

γ p<0.05; Grup IV'e göre anlamlılık



Şekil 8. Solunum Sayılarının Grafiksel Dağılımı

4.1.2. Periferik Oksijen Satürasyon Değerleri

5.dakikadaki satürasyon değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.06$).

10. dakikadaki satürasyon değeri; Grup III' te, Grup I ve Grup II 'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.008$).

Grup IV, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.008$).

Grup V; Grup I, Grup II ve Grup IV'e göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.002$; $p=0.039$).

15. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V 'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.005$; $p=0.015$; $p=0.016$).

30. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II, Grup III ve Grup IV'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.003$; $p=0.002$).

60. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'te Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.004$; $p=0.000$; $p=0.003$).

Grup III'te Grup II ve Grup IV'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.039$; $p=0.039$)

Grup V'te Grup II ve Grup IV'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.044$; $p=0.046$).

120. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II ve Grup III'te Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.031$; $p=0.004$).

Grup V'te Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.011$).

180. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II ve Grup V'te Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.002$).

240. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.034$; $p=0.000$; $p=0.003$; $p=0.000$).

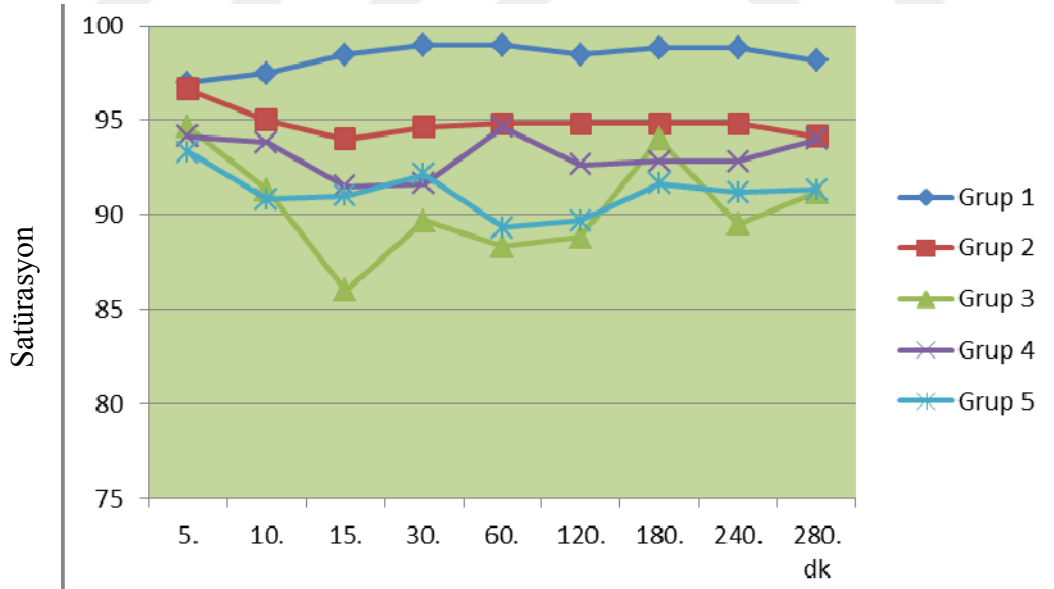
Grup III'te Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı. ($p=0.02$).

240. dakikadaki satürasyon değeri; Grup II, Grup III ve Grup V'te Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.000$).

Tablo 2. Ratların Periferik Oksijen Satürasyon Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Saturasyon 5.dk	97.00±0.89	96.67±1.75	94.67±3.83	94.17±2.48	93.33±2.16
Saturasyon 10.dk	97.50±1.04	95.00±1.41	91.33±1.75 $\alpha\beta$	93.83±2.40 α	90.83±1.60 $\alpha\beta\gamma$
Saturasyon 15.dk	98.50±1.04	94.00±0.89 α	89.00±3.28 α	91.50±3.01 α	91.00±3.22 α
Saturasyon 30.dk	99.00±0.89	94.67±0.51 α	89.67±2.94 α	91.67±2.25 α	92.17±4.07
Saturasyon 60.dk	99.00±0.63	95.00±0.00 α	88.33±3.26 $\beta\gamma$	94.67±1.03 α	89.33±2.87 $\alpha\beta\gamma$
Saturasyon 120.dk	98.50±1.76	94.83±0.40 α	88.83±3.43 α	92.67±4.22	89.67±1.96 $\alpha\beta$
Saturasyon 180.dk	98.83±0.98	94.33±0.51 α	94.00±6.22	92.83±5.26	91.67±2.16 α
Saturasyon 240.dk	98.83±1.16	94.33±0.81 α	89.50±3.72 $\alpha\beta$	92.83±3.31 α	91.17±2.13
Saturasyon 280.dk	98.17±0.98	94.17±0.40 α	91.17±1.83 α	94.00±3.03	91.33±1.63 α

α p<0.05; Grup I'e göre anlamlılık
 β p<0.05; Grup II'ye göre anlamlılık
 γ p<0.05; Grup IV'e göre anlamlılık



Şekil 9. Periferik Oksijen Satürasyon Değerlerinin Grafikselle Dağılımı

4.1.3. Kalp Atım Hızı Değerleri

5. dakikadaki nabız değeri; Grup V'te, Grup I, Grup II, Grup III, grup IV 'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.001$; $p=0.028$; $p=0.03$).

10. dakikada gruplar arasında anlamlı nabız farkı yoktu ($p>0.05$).

15. dakikadaki nabız değeri; Grup III, grup IV ve grup V'te, grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.014$; $p=0.000$).

Grup III. Grup IV ve Grup V'te Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.003$; $p=0.000$).

30. dakikadaki nabız değeri; Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.038$; $p=0.000$; $p=0.045$).

Grup III, Grup IV ve Grup V'te Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.038$; $p=0.000$; $p=0.047$).

60. dakikadaki nabız değeri; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.039$; $p=0.016$; $p=0.004$; $p=0.029$).

120. dakikadaki nabız değeri; Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.003$; $p=0.001$; $p=0.001$).

Grup III, Grup IV ve Grup V de Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.01$; $p=0.003$; $p=0.002$).

180. dakikadaki nabız değeri; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V'te, Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.006$; $p=0.001$; $p=0.022$; $p=0.000$).

Grup III ve Grup V ise Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.005$; $p=0.000$).

240. dakikadaki nabız değeri; Grup IV ve Grup V'te Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.004$; $p=0.000$).

Grup IV ve Grup V ise Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.012$; $p=0.000$).

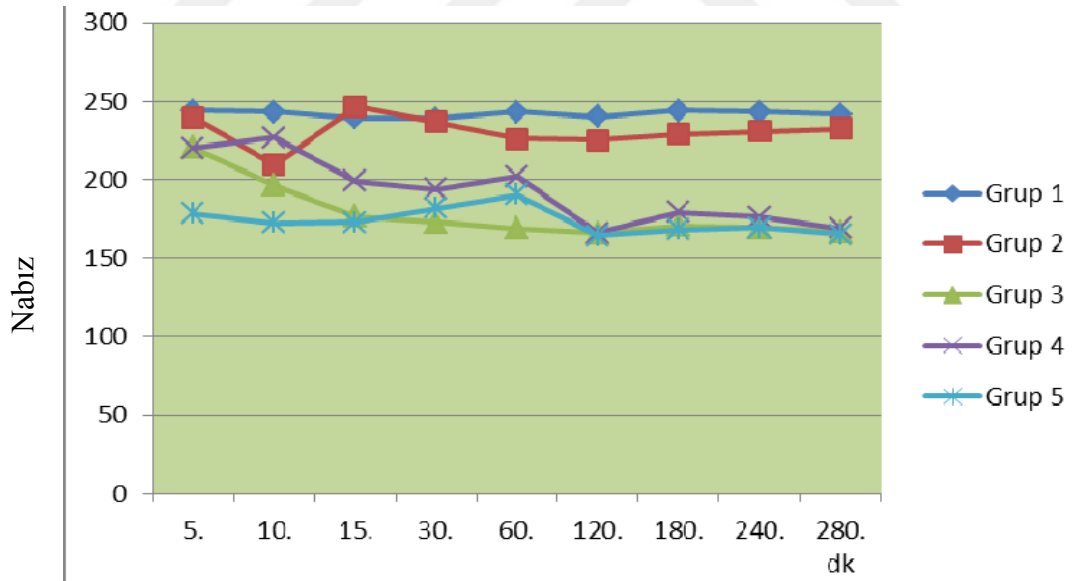
280. dakikadaki nabız değeri; Grup III, Grup IV ve Grup V'te Grup I'e göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.006$; $p=0.000$; $p=0.000$).

Grup III, Grup IV ve Grup V de Grup II'ye göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0.011$; $p=0.000$; $p=0.000$).

Tablo 3. Ratların Kalp Atım Hızı Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Nabız 5.dk	244.17±5.81	239.67±30.76	220.50±24.44	220.17±26.99	178.17±18.02 $\alpha\beta\gamma\delta$
Nabız 10.dk	243.17±9.17	209.17±93.77	196.33±11.96	226.67±13.61	172.33±19.73
Nabız 15.dk	239.33±5.39	246.67±18.61	176.83±24.66 $\alpha\beta$	199.17±11.94 $\alpha\beta$	172.83±28.99 $\alpha\beta$
Nabız 30.dk	238.83±6.04	236.67±10.32	172.83±32.77 $\alpha\beta$	194.00±5.93 $\alpha\beta$	181.83±28.54 $\alpha\beta$
Nabız 60.dk	243.33±8.26	225.83±8.01 α	168.83±31.54 α	202.17±15.03 α	190.50±25.63 α
Nabız 120.dk	240.33±8.06	225.00±8.36	166.00±23.63 $\alpha\beta$	166.00±19.54 $\alpha\beta$	164.33±19.15 $\alpha\beta$
Nabız 180.dk	244.00±5.51	229.17±4.91 α	170.67±19.61 $\alpha\beta$	179.17±28.58 α	168.17±10.94 $\alpha\beta$
Nabız 240.dk	243.17±6.82	230.83±8.01	169.50±40.73	176.33±22.37 $\alpha\beta$	169.33±9.41 $\alpha\beta$
Nabız 280.dk	241.50±5.99	232.50±6.89	166.67±25.82 α	168.83±14.82 α	165.17±8.06 α

α p<0.05; Grup I'e göre
 β p<0.05; Grup II'ye göre
 δ p<0.05; Grup III'e göre
 γ p<0.05; Grup IV'e göre



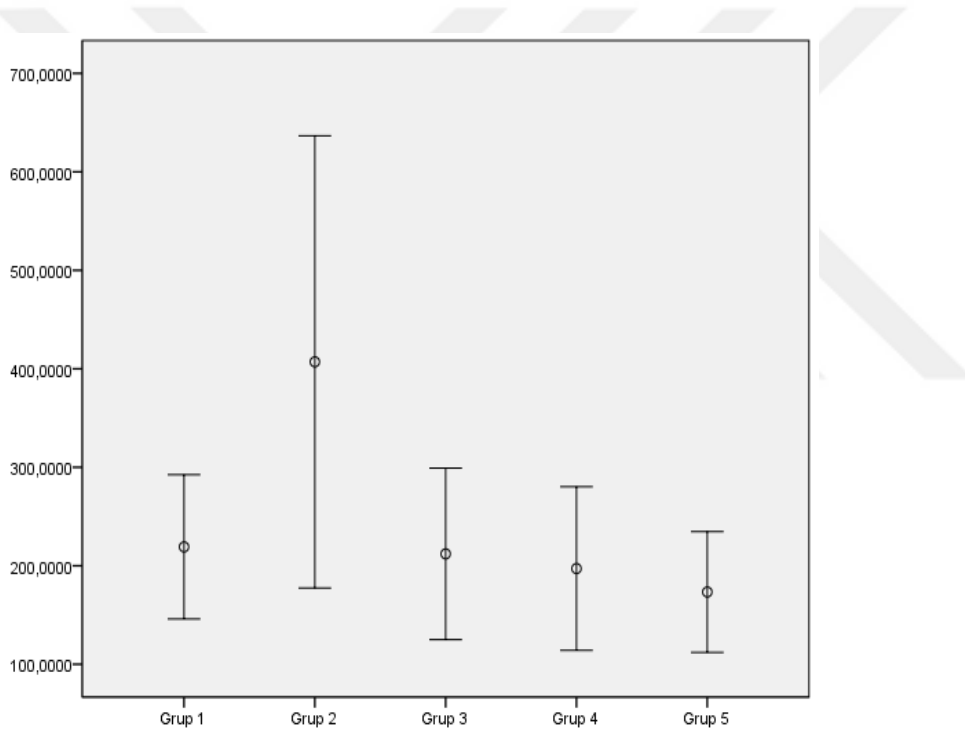
Şekil 10. Kalp Atım Hızının Grafikselsel Dağılımı

4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

4.2.1. Akciğer MDA Sonuçları

Tablo 4. Akciğer MDA Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Akciğer MDA	219.18±73.24	407.08±229.54	212.11±87.08	197.18 ±83.02	173.42±61.34



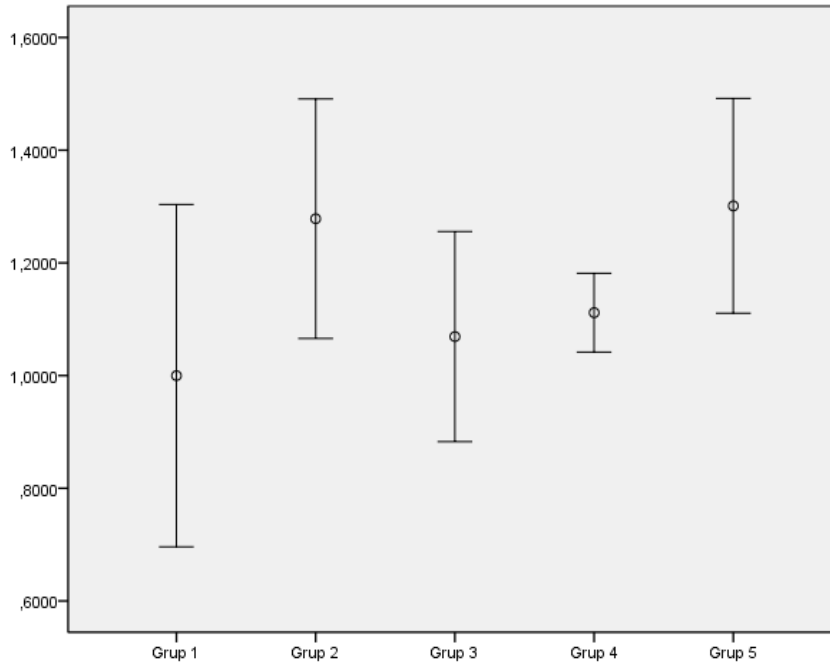
Şekil 11. Akciğer MDA Değerleri

Akciğer MDA ölçümlerinde anlamlı fark çıkmamıştır ($p=0.22$).

4.2.2. Akciğer TAS, TOS, OSI Sonuçları

Tablo 5. Akciğer TAS Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Akciğer TAS	0.99±0.30	1.27±0.21	1.06±0.18	1.11±0.06	1.30±0.19

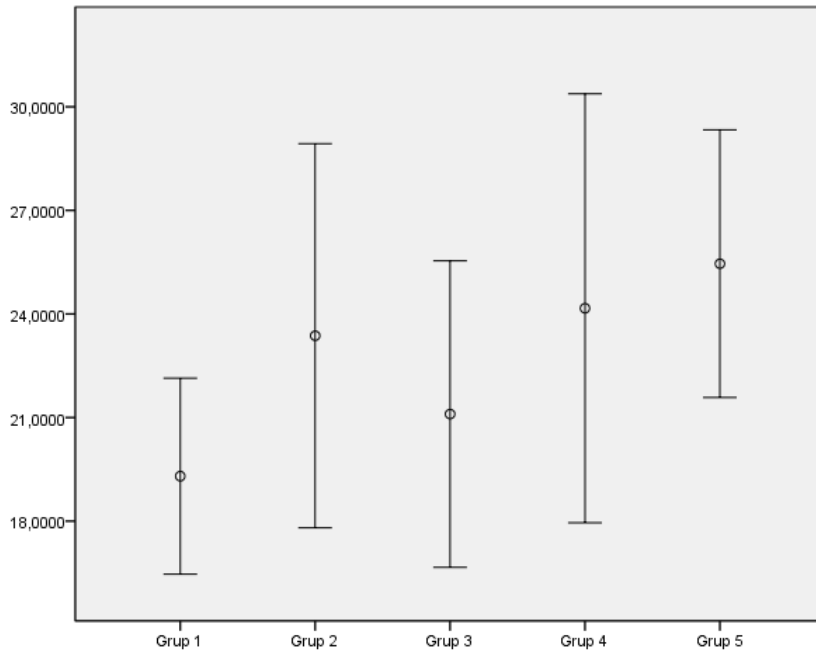


Şekil 12. Akciğer TAS Değerleri

Akciğer TAS ölçümünde p değeri = 0.024 olup anlamlıydı.

Tablo 6. Akciğer TOS Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Akciğer TOS	19.30±2.83	23.37±5.56	21.10±4.43	24.16±6.21	25.45±3.87

**Şekil 13. Akciğer TOS Değerleri**

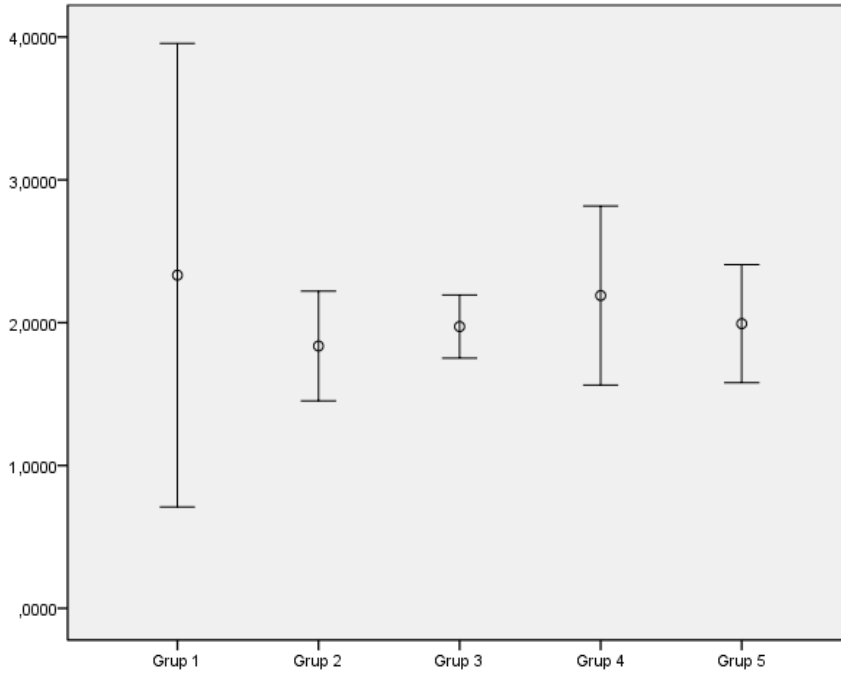
Gruplararası ikili karşılaştırmada Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney Testi kullanıldı.

P değeri karşılaştırılan grup sayısına (10 grup) bölündü ve çıkan sonuç ($p=0.005$) un altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Yapılan Mann-Whitney Testi sonrasında ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Akciğer TOS için p değeri = 0.20 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 7. Akciğer OSI Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Akciğer OSI	2.33±1.62	1.83±0.38	1.97±0.22	2.18±0.62	1.99 ±0.41

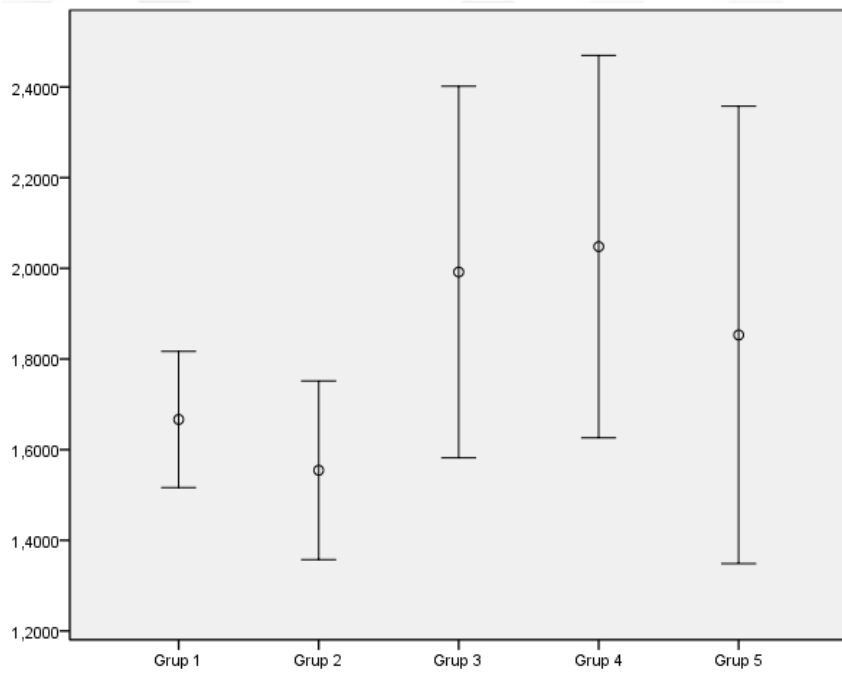
**Şekil 14. Akciğer OSI Değerleri**

Akciğer OSI için p değeri = 0.7 olup anlamsızdı.

4.2.3. Serum TAS, TOS, OSI Sonuçları

Tablo 8. Serum TAS Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Serum TAS	1.66±0.15	1.55±0.19	1.99±0.41	2.04 ± 0.42	1.85±0.50

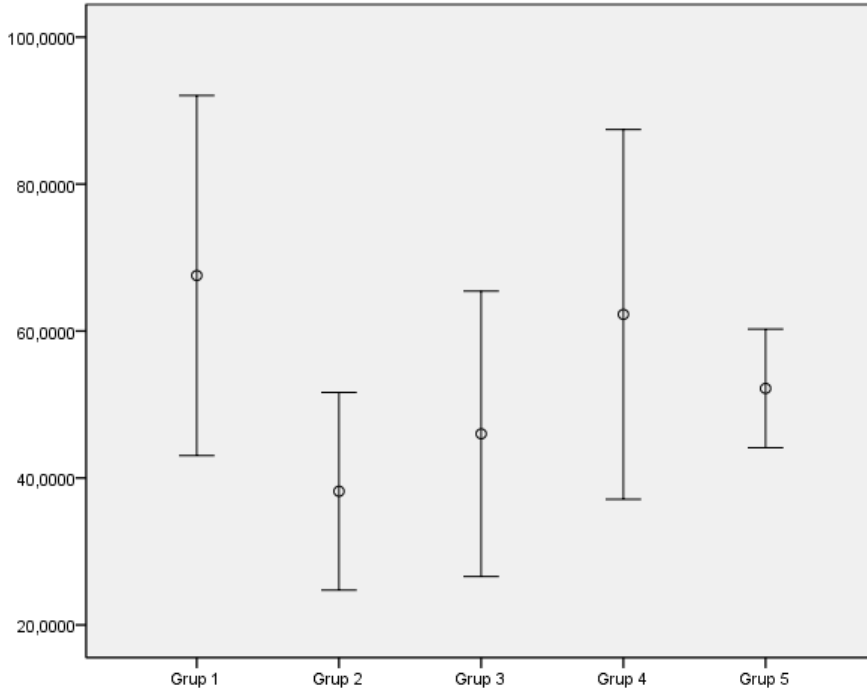


Şekil 15. Serum TAS Değerleri

Serum TAS p değeri = 0.125 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 9. Serum TOS Değerleri

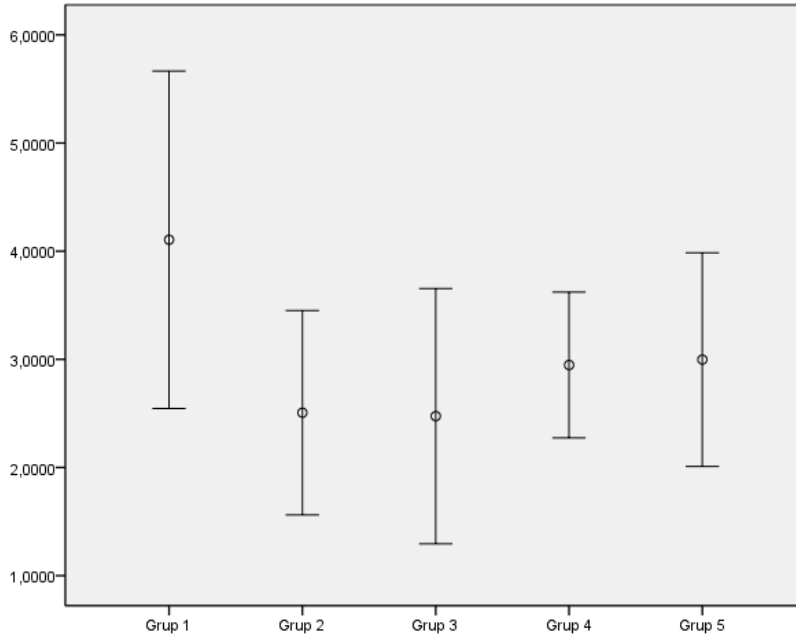
	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Serum TOS	67.55±24.50	38.18±13.44	46.01±19.40	62.26±25.17	52.18 ±8.08

**Şekil 16. Serum TOS Değerleri**

Serum TOS p değeri = 0.088 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 10. Serum OSI Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Serum OSI	4.10±1.56	2.50±0.94	2.47±1.18	2.94±0.67	2.99±0.98

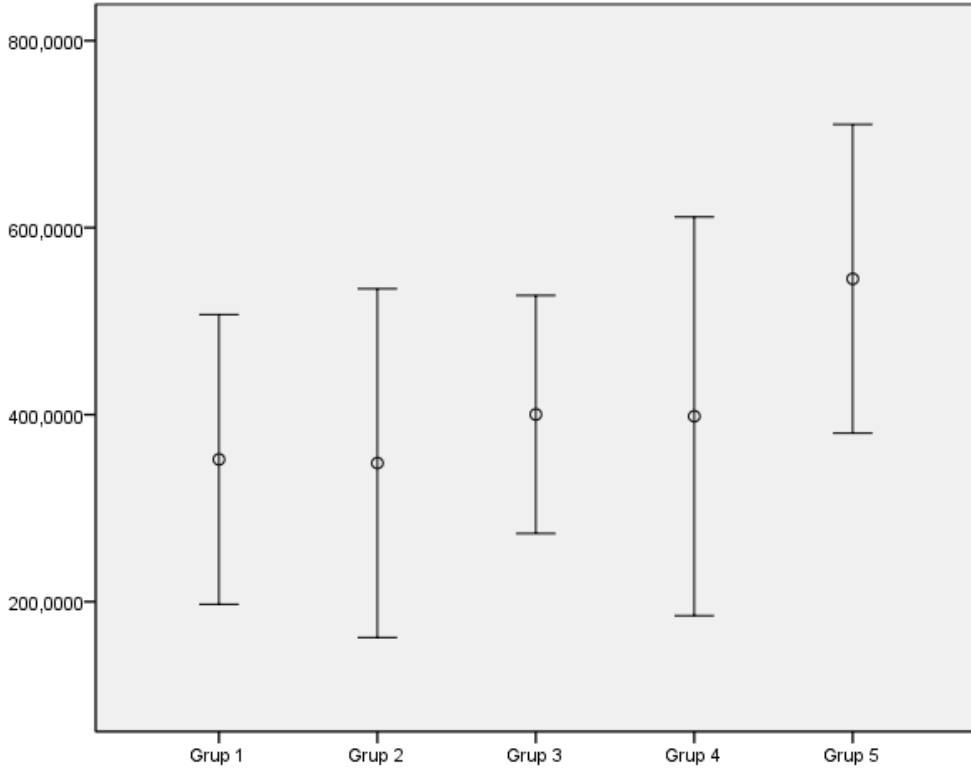
**Şekil 17. Serum OSI Değerleri**

Serum OSI p değeri = 0.107 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

4.2.4. Dalak MDA Sonuçları

Tablo 11. Dalak MDA Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Dalak MDA	352.21±154.80	348.24±186.49	400.23±127.32	398.31±213.16	545.31±165.11



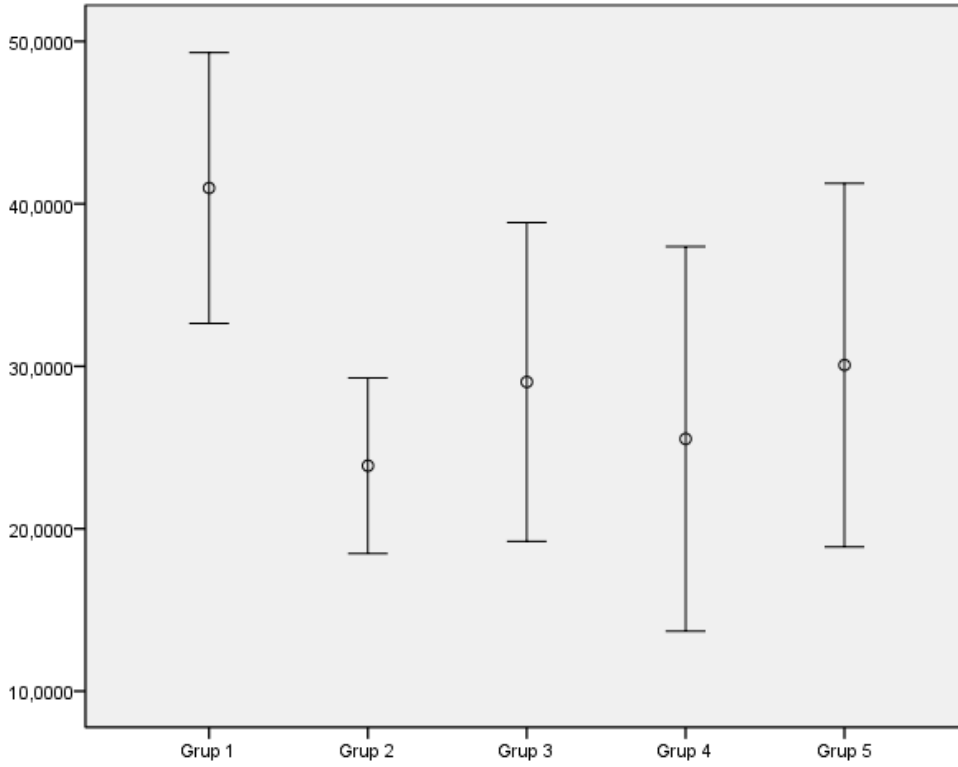
Şekil 18. Dalak MDA Değerleri

P değeri = 0.367 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

4.2.5. Dalak TAS, TOS, OSI Sonuçları

Tablo 12. Dalak TOS Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Dalak TOS	40.97±8.33	23.87±5.40	23.03±9.80	25.52±11.83	30.07±11.19

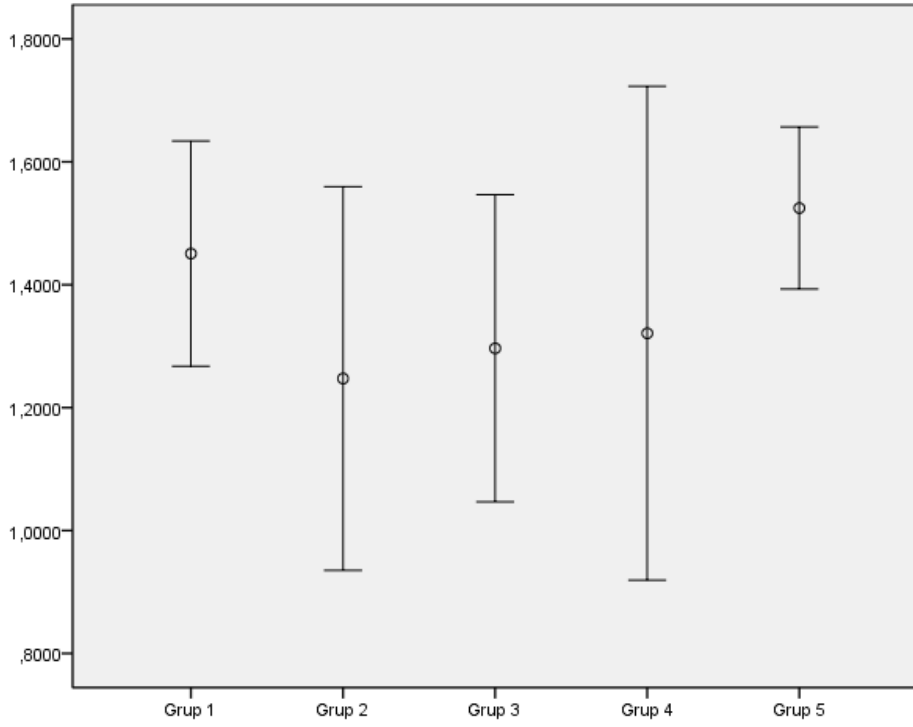


Şekil 19. Dalak TOS Değerleri

Dalak TOS sonuçları p değeri = 0.2 olup anlamsızdı.

Tablo 13. Dalak TAS Değerleri

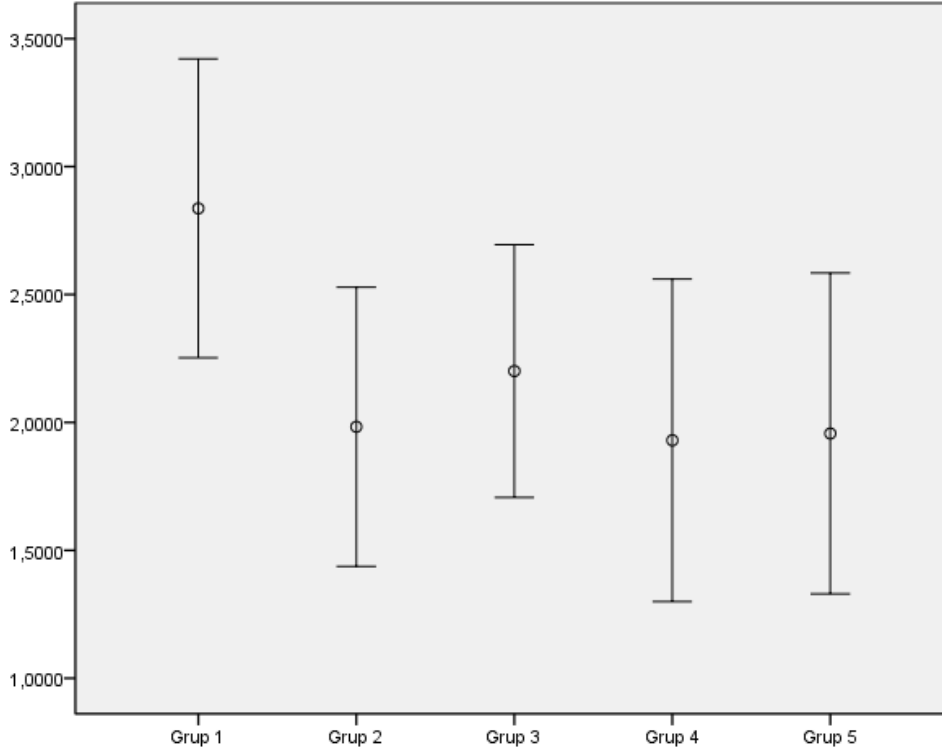
	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Dalak TAS	1.45±0.18	1.24±0.31	1.29±0.24	1.32±0.40	1.52±0.13

**Şekil 20. Dalak TAS Değerleri**

Dalak TAS sonuçları p değeri = 0.07 olup anlamsızdı.

Tablo 14. Dalak OSI Değerleri

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Dalak OSI	2.83±0.58	1.93±0.54	2.20±0.49	1.93±0.63	1.95±0.62

**Şekil 21. Dalak OSI Değerleri**

Dalak OSI sonuçları p değeri = 0.85 olup anlamsızdı.

4.3. Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Gruplara ait akciğer dokusunun ışık mikroskopik değerlendirmesinde hematoxilen- eosin ile boyanmış akciğer dokusu örneklerinde;

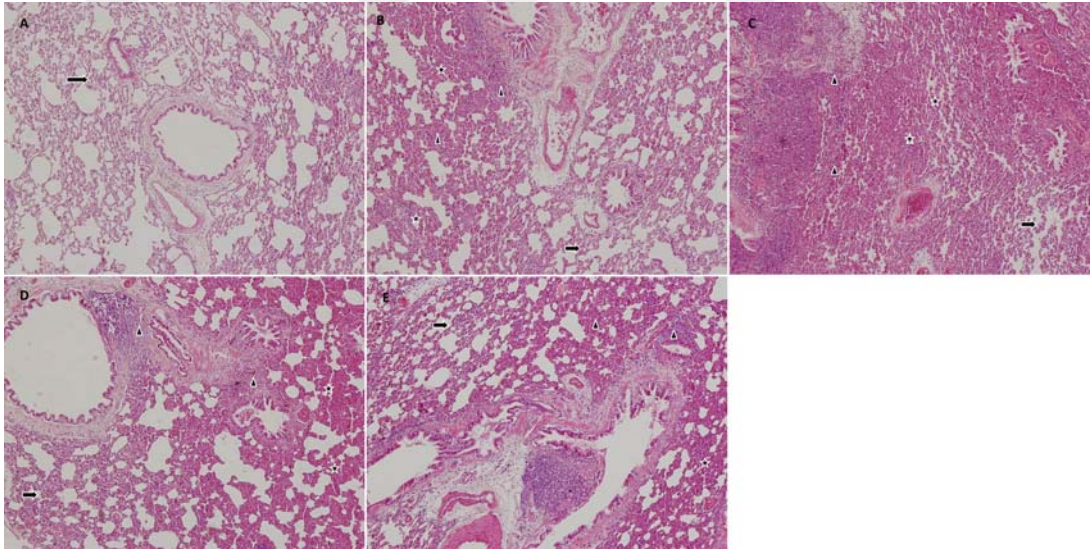
Grup 1’de normal akciğer alveol ve genel yapısı izlendi (Resim 7 A).

Grup 2’de yaygın alveolar dejenerasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 7 B).

Grup 3’de alveoler yapının hemen hemen tamamen bozulduğu izlendi. Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve interalveoler vasküler konjesyon mevcut idi (Resim 7 C).

Grup 4’de orta derecede alveolar dejenerasyon, vasküler konjesyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 7 D).

Grup 5’de akciğer yapısı normal morfolojiye yakın idi. Yer yer alveolar epitelde kalınlaşma inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fokal ödem vardı (Resim 7 E).



Resim 7: Akciğere ait fotomikrograf (H&E X 200).

(A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4 E: Grup 5).

Normal alveol yapısı (↑), alveolar yapıda bozulma (yıldız), lökosit infiltrasyonu(▲).

Gruplara ait dalak dokularının ışık mikroskopik değerlendirmesinde;

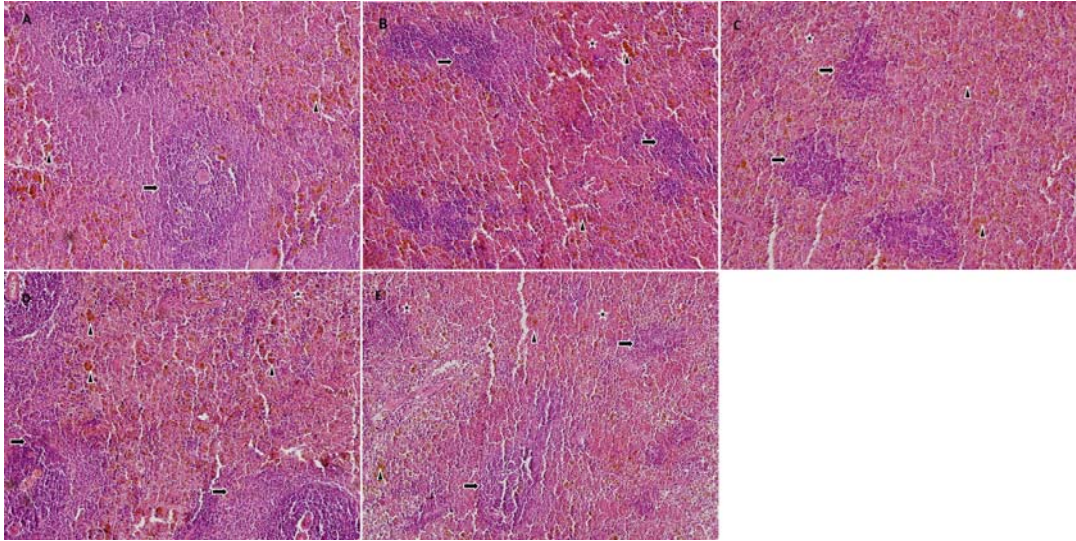
Grup 1'e ait dalak dokularında kırmızı ve beyaz pulpa yapısı normal olarak izlendi (Resim 8 A).

Grup 2'ye ait dalak dokularında beyaz pulpa yapısında azalma, kırmızı pulpada ise sinüslerde konjesyon ve hemosiderin pigment birikimi izlendi (Resim 8 B).

Grup 3'de beyaz pulpa yapısında ve hemosideroziste orta derecede azalma mevcut olup sinüslerde konjesyon izlendi (Resim 8 C).

Grup 4'de peyaz pulpa normale yakın görünümde idi. Kırmızı pulpada hemosiderozis izlendi (Resim 8 D).

Grup 5'de orta derecede beyaz pulpa kaybı ve konjesyon izlendi (Resim 8 E).



Resim 8: Dalağa ait fotomikrograf (H&E X 200).

(A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4 E: Grup 5)

Beyaz pulpa (↑), hemosiderin pigment birikimi (▲), sinüslerde konjesyon (yıldız).

Gruplara ait hematoksilin–eosin ile boyalı akciğer ve dalak doku preparatları ışık mikroskopik olarak değerlendirildi ve her gruba ait preparatlar hasar skorlaması yapılarak sayısal değerlere dönüştürüldü.

4.3.1. Akciğerin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Akciğer dokularına ait hasar skorlamasında her bir gruba ait akciğer preparatında yüksek büyütmede (200 x) 5 farklı alan aşağıda tanımlanan kriterlere göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi.

Tablo 15. Akciğer Hasar Skoru

	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Akciğer hasarı	1.16±0.75	3.00±0.63	3.33±0.81	2.66±0.51	2.33±0.81

P değeri 0.000 olup anlamlı olduğundan post- hoc karşılaştırmaları Bonferroni testi ile yapıldı.

Grup II, grup III' ün p değeri; grup I' e göre anlamlıydı (sırasıyla p değerleri; 0.002; 0.000).

Grup I in p değeri ise grup II, grup III' e göre anlamlıydı (sırasıyla p değerleri; 0.002; 0.000).

Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

4.3.2. Dalağın Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Dalak dokularının değerlendirilmesinde, her bir gruba ait doku örnekleri beyaz pulpa ve kırmızı pulpanın genel histolojik yapısı açısından gözden geçirildi. Elde edilen bulgular histopatolojik olarak değerlendirildi. Beyaz pulpa yapısında azalma, sinüslerde konjesyon ve hemosiderin pigment birikimi açısından yarı kantitatif skorlama yapıldı. Her bir gruba ait preparatlar 0-3 arasında değerlendirildi. Buna göre 0: Hiç yok. 1: Hafif. 2: Orta derecede 3: Şiddetli olarak değerlendirildi.

Tablo 16. Dalak Hasar Skoru

Dalak Histopatolojisi	GRUP I (Ort ± SS)	GRUP II (Ort ± SS)	GRUP III (Ort ± SS)	GRUP IV (Ort ± SS)	GRUP V (Ort ± SS)
Dalak Beyaz Pulpa Yapısında Azalma	0.33±0.51	2.1±0.75	1.83±0.0.75	1.16±1.16	1.66±0.51
Dalak Konjesyonu	0.83±0.40	1.33±0.51	1.83±0.40	1.50±0.54	2.00±0.63
Dalakta Hemosiderin Pigment Birikimi	1.33±0.51	2.33±0.51	2.00±0.63	2.66±0.51	1.83±0.40

Dalak Beyaz Pulpa Yapısında Azalma

p değeri 0.004 olup anlamlıydı.

Grup II ve grup III, grup I'e göre anlamlıydı (p değeri sırasıyla ; 0.04; 0.027).

Grup I ise grup II ve grup III'e göre anlamlıydı (p değeri sırasıyla; 0.04; 0.02).

Dalak Konjesyonu

p değeri 0.005 olup anlamlıydı.

Grup III ve grup V'in p değeri, grup I' e göre anlamlıydı (sırasıyla p= 0.023; 0.005).

Grup I ise grup III'e göre anlamlıydı (sırasıyla p= 0.023; 0.005).

Dalakta Hemosiderin Pigment Birikimi

p değeri 0.002 olup anlamlıydı.

Grup II ve grup III' ün p değeri, grup I'e göre anlamlıydı (sırasıyla p=0.02; 0.002).

Grup I ise grup II ve grup IV'e göre anlamlıydı (sırasıyla p=0.02; 0.002).

Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

5. TARTIŞMA

Ratlarla oluşturduğumuz deneysel çalışmamızda, superior mezenter arter klemplenmesinin akciğer ve dalak dokusunda iskemi reperfüzyon hasarına neden olduğunu MDA, TAS, TOS, OSI ölçümü, akciğer ve dalağın histopatolojik incelemesi ile gösterdik. İskemi öncesi ve sonrası deksmedetomidin uygulanan grupta (Grup V) normal akciğer morfolojisi gözlenirken, iskemi öncesinde deksmedetomidin uygulanan grupta (Grup III) akciğer dokusunda TAS, TOS değerinin daha düşük olduğunu gözlemledik. Dalakta histopatolojik olarak doku düzeyinde iskemik hasar saptadık. Deksmetomidini iskemi öncesi ve sonrasında uygulamanın iskemi azalttığını gözlemledik.

Barsakları besleyen damarların emboli, tromboz, ateroskleroz, volvulus, intestinal strangülasyon, invajinasyon gibi çok çeşitli nedenlerle obstrüksiyonu ile barsaklarda iskemik hasar görülür. İnce barsaklarda 20 dakikadan kısa süren bir iskemi mukozada anlamlı bir değişiklik yapmazken, iki saatten uzun süren iskemi transmural nekroza ilerleyerek kalıcı hasara neden olabilmektedir. İntestinal iskemide oksijen tüketimi artar, doku kanlanması azalır ve doku hasarı oluşur. Daha sonra reperfüzyon ile doku hasarı daha da şiddetlenir. İskemik mukoza hasarında ilk olarak kapiller geçirgenlik, daha sonra mukoza geçirgenliği artar, mukoza yüzeyindeki hasarı transmukozal ve transmural hasar takip eder. Yapılan çalışmalar; reperfüzyon sonrası moleküler oksijene bağlı oluşan hasarın iskemi nedenli doku hasarından daha şiddetli olduğunu göstermektedir (16).

Literatürde İR hasarı araştırılan deneysel çalışmalarda iskemik hasarın belirlenmesinde serum MDA, TOS, TAS, OSI düzeylerinin güvenilir parametreler olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak biz de bu çalışmada serum ve dokuda TAS, TOS, OSI ile dokuda MDA ölçümünü biyokimyasal parametre olarak kullandık (20,22-24). Çalışmamızda, deksmedetomidin uygulanan grupta, akciğer TAS değerinde anlamlı azalma; akciğer MDA, akciğer ve serum OSI değerinde istatistiksel olarak olmasada anlamlı azalma gözlemledik. Deksmetomidinin İR hasarı öncesinde ve sonrasında birlikte kullanımı, akciğer hasarında azalma sağlamıştır.

Periferik oksijen satürasyon değerleri grupların hepsinde düşüklük göstermiştir. İskemi öncesi deksmedetomidin uygulanan gruplarda (grup III ve grup V), grup I ve grup II' ye göre daha belirgin desatürasyon gözlemlenmişken, iskemi sonrasında uygulanan grup IV'te satürasyon düşüşü ancak grup I ile kıyaslandığında anlamlı çıkmıştı. Yani, ilacı iskemi oluştuktan sonra uygulamak saturasyon değerlerini daha stabil tutabilmektedir. Bu verilerle anestezi uygulanan deneklerimizde mezenterik iskeminin uygulanması sonrasında satürasyon değerlerinin düştüğü, beraberinde sedatif etkinliği olan deksmedetomidin uygulanması halinde ise solunum sayısında azalma kaydedilip desatürasyonun derinleştiği ifade edilebilir. Çalışma süresince hiçbir grupta derin hipoksi gözlenmemiş olup minimum satürasyon değeri 88 idi.

Deneklerin kalp atım hızları incelendiğinde, çalışmanın 15. dakikası itibariyle deksmedetomidin uygulanan grupların hepsinde (grup III, IV ve V) nabız sayısında anlamlı ve belirgin düşüş gözlenmiştir.

İskemi süresini belirlerken, sürenin belirgin hasar oluşturacak kadar uzun, fakat tam kat ve geri dönüşsüz nekroz oluşturmayacak kadar kısa olmasını hedefledik. Çünkü tam kat nekroz gelişen durumlarda konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı ve cerrahi rezeksiyon dışındaki tedavilerin anlamsız olduğu bilinmektedir. Literatürdeki mezenterik İR modeli çalışmalar incelendiğinde; deneysel iskemi süresinin 30 ila 90 dakika arasında değiştiği ve çalışma verilerinin de iskemi süresi ile değiştiği görülmektedir (36, 37). Biz çalışmamızda iskemi modeli için optimum süreyi 60 dakika olarak belirledik.

Literatürdeki İR ilaç çalışmalarında, reperfüzyon süresinin en sık 60-120 dakika olarak alındığı görülmektedir (38, 39). Reperfüzyon süresi belirlenirken kullanılacak ilacın etkisinin görülebileceği kadar uzun ve fizyolojik iyileşme sürecini maskeleyecek sürede olması çalışmanın verilerinin sağlıklı değerlendirilmesi adına önem arz etmektedir. Biz çalışmamızda bu parametreleri karşılayacak en uygun reperfüzyon süresinin 180 dakika olacağını düşündük.

Yapılan çalışmalarda; tek doz intraperitoneal uygulama, farklı dozlarda 1 saatlik infüzyonlar, tek doz iv uygulamalar şeklinde farklı çalışma modelleri mevcuttur (40-42). Bizde çalışmamızda deksmedetomidinin dağılım yarılanma ömrünün 6 dakika olması nedeniyle, ilk uygulama süresini iv 10 dakika infüzyon olarak seçtik.

Deksmedetomidin kullanılan çalışmalara bakıldığında ilaç dozunu 2,5 mcg/kg, 5 mcg/kg (41) kullanan araştırmacıların yanısıra 50 ve 200 katlık yükleme dozlarının etkinliğini araştıranlarda mevcut (42,43). Biz çalışmamızda deksmedetomidini 10 mcg/kg/saat infüzyon dozunda uygulamayı tercih ettik. Literatürde deksmedetomidinin İ/R hasarını önlemede farklı dozlardaki etkinliğini inceleyen çalışmalar mevcutken iskemi öncesi ve sonrası deksmedetomidin uygulamanın etkisini ve reperfüzyon süresince uygulanmasını değerlendiren araştırmalar nispeten daha az sayıdadır.

Deksmedetomidinin klinik dozlardaki uygulamalarında solunum depresyonu yapması genellikle beklenmese de nadiren solunum depresyonuna neden olabildiği, hipotansiyon ve bradikardinin gözlemlendiği bildirilmiştir (44). Çalışmamızda, deksmedetomidin uygulanan gruplarda solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu ve kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Denek olarak seçtiğimiz erişkin ratların solunum hızı 70-115/dk ve kalp hızı 250-450/dk arasındaydı. Çalışmamızda grup I ve grup II deneklerin solunum sayısı anestezi madde uygulandığı andan itibaren ve çalışma süresi boyunca fizyolojik sınırlarda (80 solunum/dk'nın üzerinde) tespit edildi. Deksmedetomidin uygulanan gruplarda ise belirgin olarak solunum depresyonu gözlemlenmiştir. Literatürde deksmedetomidinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda da, ilacın hemodinamik yanıtı baskılandığı bildirilmiştir.

İR çalışmalarda ilacın presinaptik α_2 adrenoreseptörler üzerinden etki gösterdiği ve noradrenalin sekresyonunu azaltarak oluşan iskemiye iyileştirdiği saptanmıştır (45). Bu yöndeki etkisiyle deksmedetomidinin; noradrenalin sekresyonu ile oluşan aşırı metabolizmayı durdurarak, O₂ radikallerinin potansiyel doku hasarı oluşturucu etkisini engellediği saptanmıştır (26). Biz bu çalışmamızda, deksmedetomidin uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek serum TAS düzeyi saptadık.

Çakır ve ark. ratlardaki renal iskemi-reperfüzyon modelinde deksmedetomidinin oksidatif hasara karşı olan etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, deksmedetomidinin hem 10mcg/kg hem de 100mcg/kg dozunda protektif etki göstermediğini ve serum oksidan enzimlerin gruplar arasında fark oluşturmadığını bildirmişlerdir (46). Biz çalışmamızda iskemi öncesi ve/veya sonrası deksmedetomidini 10 mcg/kg/saat infüzyon uygulayarak farklı zamanlardaki etkinliğini araştırdık. İskemi öncesi ve/veya sonrası deksmedetomidin infüzyonunun akciğer ve dalakta histopatolojik hasar üzerine bir miktar düzeltici etkisi olduğunu tespit ettik.

Son yüzyılda İR hasarının sonuçları ve korunma yöntemleri birçok araştırmacı tarafından odaklanılmış bir konudur. Reperfüzyon sırasında, etkilenen alandaki hasarın yanında, uzak organlarda ciddi hasarlar meydana gelmektedir. Bu organlardan akciğer, karaciğer, böbrek daha çok etkilenmektedir. Uzak organlardan en çok etkilenen akciğerlerdir ve bu durum ameliyat sonrası dönemde önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon hasarından büyük oranda sorumlu olmaları nedeniyle iskemik alanda bu moleküllerin azaltılmasıyla oluşacak olan doku hasarı da azaltılabilir. Biz de çalışmamızda mezenterik iskemi ve reperfüzyon sonrası uzak organlardan akciğer ve dalak üzerindeki hasarı ve beraberinde deksmedetomidinin bu hasar üzerindeki önleyici etkisini inceledik. Literatürde, dalak hasarını deksmedetomidinin iyileştirdiğine dair birkaç çalışma olmasına rağmen (31), İR'da dalak hasarını araştıran fazla bir çalışmaya rastlanamamıştır. Biz çalışmamızda dalakta biyokimyasal olarak iskemi oluşumunu saptamadık. Ancak histopatolojik olarak iskemi reperfüzyon hasarı gözlemledik. Deksmetomidin uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre doku hasarının daha az olduğu saptanmıştır.

- Grup V'te deneklerde İR'a bağlı dalak beyaz pulpa hasarı azalmıştır.
- Deksmetomidinin Grup IV'te dalaktaki konjesyon düzeyini azalttığını, sham grubuna yakın düzeye getirdiğini gözlemledik.
- Deksmetomidinin Grup III ve Grup V'te, hemosiderin pigment birikimini azalttığını tespit ettik.

Geze ve arkadaşlarının (47) ratlarda intraabdominal basınç artışına bağlı akciğerde gelişen iskemi reperfüzyon hasarında deksmedetomidinin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada pnömoperitonyum oluşturmada 30 dakika önce intraperitoneal deksmedetomidin uygulanan grup ile sadece pnömoperitonyum oluşturulan grup ve sham grubunu karşılaştırdıklarında, pnömoperitonyum öncesinde deksmedetomidin uygulanan grupta daha düşük IMA seviyelerine rastlamışlardır. Böylece deksmedetomidin profilaksisinin pnömoperitonyum sonrasında İR hasarını azalttığı sonucuna varmışlardır. Biz de intestinal iskemiye bağlı akciğer hasarı olduğunu akciğer doku MDA düzeyiyle saptadık ve deksmedetomidin uygulanmasının hasarı azalttığını gözlemledik.

İR ve inflamatuvar yanıt çalışmalarında deksmedetomidinin etkinliğini belirlemek için uygulanması gereken doz aralığına dair kesin bir bilgiye rastlanamamıştır. Literatürde güvenle kullanıldığı bildirilen en yüksek deksmedetomidin dozu 100 mcg/kg (30) olarak belirlenmiş ve olası koruyucu etkinliğinin doza bağımlı olup olmadığını araştırmak amacıyla farklı dozlar da kullanılmıştır (48). Biz çalışmamızda deksmedetomidin dozunu 10 mcg/kg olarak belirledik. Zang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve diğer çalışmalarda yüksek doz deksmedetomidin alan hayvanlarda akciğerde İR hasarı daha az görülmüş (49).

Zhang ve arkadaşlarının 10 grup üstünde akut mezenterik iskemi öncesi ve iskemi sonrası deksmedetomidinin 2,5-5-10 mcg/kg/saat'lik infüzyonuyla yaptıkları çalışmada intestinal iskemi reperfüzyon hasarında iskemi öncesi 5 mcg/kg/saat'lik dozda yaptıkları deksmedetomidinin infüzyonundan fayda görmüşler. İskemi sonrası yapılan 5 mcg'lık infüzyon dozundan ise fayda görmemişler. 2.5 mcg/kg/saat'lik infüzyon dozunda iskemi öncesi ve iskemi sonrası gruplarda etkisi görülmemiş. 10 mcg/kg/saat'lik infüzyon dozunda deksmedetomidinin ileri derecede hemodinamiyi baskılayıcı etkisi tespit edilmiş (49). Biz çalışmamızda, 10 mcg/kg/saat'lik infüzyon dozunda deksmedetomidin infüzyonunun 10. dakikasından sonra hemodinamiyi baskılayıcı etkisini gözlemledik. İskemi öncesi ve/veya sonrası infüzyon şeklinde deksmedetomidin uygulamanın organ koruyucu etkisi olduğunu gözlemledik.

Bu deneysel çalışmamızda deksmedetomidinin iskemi öncesi ve/veya sonrası 10 mcg/kg saat dozunda infüzyonunun iskemi reperfüzyon hasarına bağlı akciğer ve dalak hasarını azalttığını, bu dokularda gelişen histopatolojik değişikliklerin de şiddetini azalttığını tespit ettik. Bu etkinliğinden yola çıkarak deksmedetomidinin preoperatif ve perioperatif kullanımının, iskemi reperfüzyonunun organlar üzerindeki hasarlayıcı etkisini azaltabileceği kanısındaız.



6. ÖZET

RATLARDA MEZENTERİK İSKEMİYE BAĞLI AKCİĞER VE DALAK HASARINI ÖNLEMEDE FARKLI ZAMANLARDA UYGULANAN DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Akut mezenterik iskemiye bağlı akciğer ve dalak hasarını önlemede farklı zamanlarda uygulanan deksmedetomidinin etkilerinin karşılaştırılması

Yöntem: Bu çalışma için 250±25 g 30 adet Spraque-Dawley cinsi dişi rat rastgele 5 gruba ayrıldı. İskemi uygulanmayan sham grup (grup I: n=6), iskemi uygulanan kontrol grup (grup II: n=6), iskemiden önce deksmedetomidin uygulanan grup (grup III: n=6), iskemiden sonra deksmedetomidin uygulanan grup (grup IV: n=6), iskemi öncesi ve sonrası deksmedetomidin uygulanan grup (grup V: n=6) olarak belirlendi. TAS, TOS, OSI düzeylerine serum ile akciğer ve dalak dokusunda, MDA ya ise akciğer ile dalak dokusunda bakılıp, akciğer ve dalağın histopatolojisi değerlendirildi.

Sonuç: Bu deneysel çalışmamızda deksmedetomidinin mezenterik iskemi öncesi ve/veya sonrası 10 mcg/kg saat dozunda infüzyonunun mezenterik iskemi sonrasında akciğer ve dalak dokularında gelişen iskemik hasarı azalttığı gözlemlenmiştir. Bu etkinliğinden yola çıkarak deksmedetomidinin preoperatif ve perioperatif kullanımının, iskemi reperfüzyonunun organlar üzerindeki hasarlayıcı etkisini azaltabileceği kanısındayız.

7. SUMMARY

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF DIFFERENT TIMES DEXMEDETOMIDINE ADMINISTRATION FOR PREVENTING LUNG AND SPLENIC INJURY DUE TO MESENTERIC ISCHEMIA IN THE RATS

Objective: The comparison of the effects of different times dexmedetomidine administration for preventing lung and splenic injury due to mesenteric ischemia in the rats

Methods: For this study, 30 Spraque-Dawley female rats (250 ± 25 g) were randomly divided into 5 groups. Non-ischemic sham group (group I: n = 6), ischemia applied control group (group II: n = 6), group treated with dexmedetomidine before ischemia (group III: n = 6), group treated with dexmedetomidine after ischemia (group IV: n = 6) and group treated with dexmedetomidine (group V: n = 6) before and after ischemia. TAS, TOS, OSI levels were measured in serum, lung and spleen tissue. MDA level measured in lung and spleen tissue then histopathology of lung and spleen were evaluated.

Conclusion: In our experimental study, it was observed that dexmedetomidine infusion at a dose of 10 mcg/kg hour before and/or after mesenteric ischemia reduced ischemic damage in lung and spleen tissues following mesenteric ischemia. Based on this efficacy, preoperative and peroperative use of dexmedetomidine suggest to diminish the ischemia reperfusion damage on the organs.

8. SONUÇLAR

Biz deneysel çalışmamızda mezenter arter iskemisine bağlı akciğer ve dalakta gelişen iskemi reperfüzyon hasarını önlemede deksmedetomidinin etkilerini dokuda MDA, TAS, TOS, OSI ölçümü; serumda TAS, TOS, OSI ölçümü; akciğer ve dalak histopatolojik incelemesi ile araştırdık. Gerek İR modellerinde, gerekse de diğer inflamatuvar yanıt çalışmalarında deksmedetomidinin etkinliğinin belirlenmesi için uygulanması gereken doz aralığına yönelik kesin bir bilgiye rastlanamamıştır.

Çalışmada oluşturulan gruplar:

Grup I (sham grup): İskemi oluşturulmayan grup

Grup II (kontrol grup): Superior mezenterik arter klemplenmesiyle oluşturulan iskemik grup

Grup III (deks İÖ grup): İskemiden önce deksmedetomidin verilen grup

Grup IV (deks İS grup): İskemiden sonra reperfüzyon süresinde deksmedetomidin verilen grup

Grup V (deks İÖ+İS grup): İskemiden önce ve reperfüzyon süresinde deksmedetomidin verilen grup

Sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- 1- Deksmetomidin uygulanan gruplarda solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu ve kalp atım hızında istatistiksel olarak belirgin azalma tespit edildi. Bu bulguların ilacın sedatif ve hemodinamiyi baskılayıcı etkisinden kaynaklanmış olduğu düşünüldü.
- 2- Akciğer dokusu MDA değerleri, deksmedetomidin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre düşük saptandı, sham grubuyla ise benzerdi.
- 3- Akciğer doku histopatolojisi Grup V' te normal morfolojiye yakındı.
- 4- Dalakta biyokimyasal olarak iskemi saptanmazken, histopatolojik olarak iskemi gözlemlendi. Deksmetomidin uygulanan gruplarda hasar skoru kontrol grubuna göre düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç grupları arasında histopatolojik verilerde, istatistiksel ve sayısal bir fark gözlenmesi ilacın doza bağımlı etkilerinin daha büyük denek gruplarında araştırılması gerektiğini düşündürmüştür.

9. KAYNAKLAR

1. Donna L, Carden D, Granger N. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *JPathol.* 2000 Feb; 190(3): 255-66.
2. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, Ward PA. Ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res.* 2002; 105(2): 248-58.
3. A Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte – endothelial cell interactions role of nitric oxide and protein kinase C. *J Circ.* 2006 Aug; 70(8): 1070–75.
4. Kaklıkkaya İ, Mentese Ü, Koramaz İ, Altun G, Mentese A, Çakıroğlu Y. Deneysel iskemi reperfüzyon modelinde, etil pirüvat uygulamasının sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* Ekim 2010; Cilt 18(4): 310-314.
5. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and preventations of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology.* 2001; 94(6): 1133-38.
6. Polat H, Türk Ö, Yaşar B, Uysal O. Sıçanlarda oluşturulan ince bağırsak iskemi reperfüzyon hasarında ligustrazin'in etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* Mayıs 2015; 21(3): 163-167.
7. Akcakaya A, Alimoglu O, Sahin M, Abbasoglu SD. Ischemia-reperfusion injury following superior mesenteric artery occlusion and strangulation obstruction. *J Surg Res.* 2002; 108(1): 39-43.
8. Kalia N, Pockley AG, Wood RF, Brown NJ. Effect of FK409 on intestinal ischemia-reperfusion injury and ischemia induced changes in the rat mucosal villus microcirculation. *Transplantation.* 2001; 72: 1875-1880.
9. Eroglu A. The Effect of Intravenous Anesthetics on Ischemia-Reperfusion Injury. *BioMed Research International.* Volume 2014, Article ID 821513, 7 pages.

10. Yanna Si, Hongguang Bao, Liu Han, Hongwei Shi. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation. *Journal of Translational Medicine*. 2013; 11(1):141
11. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010 Jul; 54(6): 710–716.
12. N.M.H. Bulow, E Colpo, R.P. Pereira, E.F.M. Correa. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016; 49(4): e4646.
13. Yıldar M. Deneysel Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Splenektomi ve Gadolinium Chloride (Gdcl₃)' in Koruyucu Etkisi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği; 2008.
14. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81: 637-647.
15. Küçükebe Ö.B. Deneysel Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Modelinde Deksmetomidinin Akut Akciğer Hasarı Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
16. Aygün H. Deneysel İntestinal İskemi Reperfüzyon Modelinde Reperfüzyon Sonrası Uygulanan Levosimendanın Etkileri. İzmir: Dokuz Eylül Tıp Fakültesi; 2011.
17. Seifert H. The Inflammatory Response Initiated by the Spleen to Ischemic Stroke. By Hilary A. Seifert. University of South Florida: January 2013.

18. Jiang H, Meng F, Li W, Tong L, Qiao H, Sun X: Splenectomy ameliorates acute multiple organ damage induced by liver warm ischemia reperfusion in rats. *Surgery*. 2007; 141(1): 32-40.
19. E Hatano et al. *J Biol Chem*. 2000 Apr 21; 275 (16): 11814-11823.
20. Bektaş MH. Deneysel Testiküler İskemi Reperfüzyon Modelinde Farklı İki Dozda Uygulanan Deksmetomidinin Etkisinin Araştırılması. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
21. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American Journal of Physiology*. 2004; 286(3): 431-444.
22. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000; 29(11): 1106-14.
23. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38(12):1103-11.
24. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005; 100(1): 61-4.
25. Getrlar R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Deksmetomidine: a novel sedative analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001; 14(1): 13-21.
26. Revers JG, Gloss PSA, Luborsky DA, Mc Evay MD. Intravenous nonopioid Anesthetics. *Anesthesia* Edited by Miller RD. Edition Philadelphia Pennsylvania. Churchill Livingstone. 317-78. 2005.

27. Gönüllü E. Ratlarda Renal İskemi Reperfüzyon Hasarına İki Farklı Zamanda Uygulanan Deksmetomidinin Etkilerinin Karşılaştırılması. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
28. Sun Y, Gao Q, Wu N, Li S, Yao J. Protective effects of dexmedetomidine on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2015; 10: 647-652.
29. Multz AS. Prolonged dexmedetomidine infusion as an adjunct in treating sedation-induced withdrawal. *Anesth Analg*. 2003; 96(4): 1054-1055.
30. Yang CL, Tsai PS, Huang CJ. Effects of dexmedetomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008; 46(4): 151-59.
31. Liu Z, Wang Y, Ning Q, Gong C, Zhang Y, Zhang L, et al. The role of spleen in the treatment of experimental lipopolysaccharide-induced sepsis with dexmedetomidine. *SpringerPlus*. 2015; 4:800.
32. Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yılmaz F. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study. *Renal Failure* 2009; 31: 70-74.
33. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin biochem*. 2005; 38(12): 1103-1111.
34. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin biochem*. 2004; 37(2):112-119.
35. Tekinbaş C, Ulusoy H, Yulug E, Alver A, Erol MM, Yenilmez E, Geze Ş, Topbaş M. One-lung Ventilation: For How Long. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134(2): 405-10

36. Rocha Bda C, Mendes RR, Lima GV, Albuquerque Gde S, Araujo LL, de Jesus MN, et al. Experimental model of mesenteric ischemia: reperfusion by abdominal aorta clamping in Wistar rats. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2012; 39(3): 207-10.
37. Jawa RS, Quist E, Boyer CW, Shostrom VK, Mercer DW. Mesenteric ischemia-reperfusion injury up-regulates certain CC, CXC, and XC chemokines and results in multi-organ injury in a time-dependent manner. *European cytokine network*. 2013; 24(4): 148-56.
38. Wu B, Iwakiri R, Tsunada S, Utsumi H, Kojima M, Fujise T, et al. iNOS enhances rat intestinal apoptosis after ischemia-reperfusion. *Free radical biology & medicine*. 2002; 33(5): 649-58.
39. Nurullahoglu-Atalik KE, Okudan N, Belviranli M, Gokbel H, Oz M, Esen H. Role of curcumin in mesenteric ischemia- reperfusion injury in rats. *Bratislavske lekarske listy*. 2012; 113(8): 465-70.
40. Kip G, Celik A, Bilge M, Alkan M, Kiraz HA, Ozer A, et al. Dexmedetomidine protects from post-myocardial ischaemia reperfusion lung damage in diabetic rats. *The Libyan journal of medicine*. 2015; 10: 27828.
41. Zhang XY, Liu ZM, Wen SH, Li YS, Li Y, Yao X, et al. Dexmedetomidine administration before, but not after, ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesthesiology*. 2012; 116(5): 1035-46.
42. Zhang XK, Zhou XP, Zhang Q, Zhu F. The preventive effects of dexmedetomidine against intestinal ischemia-reperfusion injury in Wistar rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2015; 18(6): 604-9.

43. Emel Eskitapçioğlu, The Effects of Flumazenile and Naloxone on Antinociception of Dexmedetomidine. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2011; 33(1): 001-006.
44. Venn RM, Hell J, Grounds M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*. 2000; 4: 302–308.
45. Tuglu D et al. The antioxidant effect of dexmedetomidine on testicular ischemia-reperfusion injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2015; 30(6): 414-421.
46. Cakir M, Polat A, Tekin S, Vardi N, Taslidere E, Rumeysa Duran Z, et al. The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. *Renal failure*. 2015; 37(4): 704-8.
47. Geze S, Cekic B, Imamoğlu M, Yörük MF, Yuluğ E, Alver A, Mentese A, Ertürk E, Tusat M. Use of dexmedetomidine to prevent pulmonary injury after pneumoperitoneum in ventilated rats. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012 Oct;22(5): 447-53.
48. Zhang W, Zhang JQ, Meng FM. Dexmedetomidine protects against lung ischemia–reperfusion injury by the PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway. *J Anesth*. 2016; 30:826–833.
49. Zhang XY, Liu ZM, Wen SH, Li YS, Li Y, Yao X, Huang WQ, Liu KX. Dexmedetomidine administration before, but not after, ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesthesiology*. 2012; 116(5): 1035-46.