

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DEKSMEDETOMİDİN'İN MİYOKARD İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah ÖZER

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. Dilek ERER

ANKARA

2013

TEZ TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Abdullah ÖZER'in **“Ratlarda Deksmetomidin'in Miyokard İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkisi”** konulu uzmanlık tezi anabilim dalımızda incelenmiştir.

Adı geçen araştırma görevlisi tarafından hazırlanan ve 02/04/2013 tarihinde teslim edilen tez, aşağıda adı yazılan tez değerlendirme jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile **“uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.”**

BAŞKAN

Prof. Dr. Ali Yener

Kalp Damar Cerrahisi ABD Başkanı

ÜYE

Doç. Dr. Gürsel Levent Oktar

Kalp Damar Cerrahisi ABD

Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Dilek Erer

Kalp Damar Cerrahisi ABD

Öğretim Üyesi

Tez Danışmanı

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
CABG	: Koroner arter baypas cerrahisi
FDE	: Fosfodiesteraz
GSH	: İndirgenmiş glutatyon
GSH-Px	: GlutatyonPeroksidaz
GSSH	: Yükseltgenmiş glutatyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IL	: İnterlökin
IP	: İntraperitoneal
I/R	: İskemi/Reperfüzyon
MDA	: Malondialdehit
MI	: Miyokard İnfarktüsü
Na⁺-K⁺ ATP'az	: Sodyum-Potasyum Adenozin trifosfataz
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit

SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER

Tablo 1. Oksijen bileşikleri

Tablo 2. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Tablo 3. Majör endojen antioksidanlar ve etkileri

Tablo 4. Miyokardiyal stunning ve hibernasyon arasındaki farklar

Tablo 5. $\alpha 2$ agonist etkiye sahip ilaçlar

Tablo 6. Ratların genel fizyolojik bilgileri

Tablo 7. Sıçanların kalp kas dokusundaki histopatolojik veriler

Tablo 8. Ratların serum örneklerinde oksidan durum parametreleri

Şekil 1. İskemi fazı

Şekil 2. Reperfüzyon fazı

Şekil 3. Deksmetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı

Resim 1. Mekanik ventilatör

Resim 2a. Rat trakeostomi

Resim 2b. Rat torokotomi

Resim 3a-3b. Rat miyokardiyal iskemi

Resim 3c-3d. Rat miyokardiyal reperfüzyon

Resim 4a. Kontrol grubundaki miyokardın histopatolojik incelemedeki görünümü

Resim 4b-4c-4d-4e-4f. İR, İR-D, D gruplarındaki histopatolojik değişikliklerin görüntüleri

ÖNSÖZ

Yoğun ve zorluklarla dolu bir süreç olan Kalp ve Damar Cerrahisi eğitimimde her türlü desteğini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Ali YENER, Prof. Dr. M. Emin ÖZDOĞAN, Prof. Dr. Levent GÖKGÖZ, Prof. Dr. Velit HALİT, Prof. Dr. Halim SONCUL, Prof. Dr. Volkan SİNCİ'ye teşekkür ederim.

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ağabeylerim; Doç. Dr. Veli Yıldırım İMREN, Doç. Dr. Gürsel Levent OKTAR, Doç. Dr. Erkan İRİZ, Doç. Dr. Tolga TATAR, Yard. Doç. Dr. Mustafa Hakan ZOR'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Anestezi ve Reanimasyon ABD. öğretim üyeleri Doç. Dr. Yusuf ÜNAL ve Doç. Dr. Mustafa ASLAN ağabeylerime teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca her türlü desteği veren tez hocam Doç. Dr. Dilek ERER ablama teşekkür ederim.

Büyük bir aile olan Gazi KVC ailesindeki asistan arkadaşlarıma, servis,yoğun bakım ve ameliyathane hemşirelerine, perfüzyonistlere, tüm personellere ve şirket çalışanlarına teşekkür ederim.

Kendilerine iyi bir evlat olmaya çalıştığım anne ve babama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ailemin her türlü sorunuyla tek başına mücadele eden, çocuklarımı tek başına büyüten, bana karşı engin sabır ve anlayışından dolayı biricik eşim Gülseren ÖZER' e ve çocuklarım Nehir ÖZER ve Özgür Çınar ÖZER'e çok çok TEŞEKKÜR EDERİM.

1. GİRİŞ

İskemik kalphastalığı, tüm dünyada mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastaların yaklaşık yarısı koroner aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlı ölümler ile sonuçlanmaktadır.

Koroner aterosklerotik kalp hastalığı, aterosklerotik plak ve vazospazma bağlı koroner kan akımının azalmasıdır. Kardiyovasküler sistem hastalıkları içinde en sık görülen klinik durumdur. İskemi/reperfüzyon(İR) hasarı ise, koroner arter hastalıkları, anjina pectoris, miyokard enfarktüsü(MI), balon anjioplasti, kardiyopulmoner bypass, trombotik stroke, oklüzif arter hastalıkları, aort/periferik arter klempleme, serebral iske mi, miyokütanöz doku transferi, hemorajik şok, organ transplantasyonu ve ampute olmuş dokunun reimplantasyonu gibi cerrahi girişimler ve trombolitik tedaviye bağlı oluşan patofizyolojinin temelidir.

İske mi, her hangi bir organın beslenmesi için gerekli sunulan kan miktarının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu oluşan tablodur. İskemik hücre veya dokula ranaerobik metabolizma yoluyla gerekli enerjiyi sağlar. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler doku perfüzyonu olmadığından dokuda birikir. Hipoksi devam ederse intrasellüler asidozis oluşur. Hücre zarındaki Adenozintrifosfat(ATP) bağımlı Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat (Na-KATP'az) pompasındaki yetmezlik sonucu hücre içine kalsiyum iyonu (Ca^{++}), sodyum iyonu (Na^{+}) ve beraberinde su (H_2O) girmesi sonucu transmembran geçirgenlikte değişiklikler oluşur. İske mi sonrası reperfüzyon, inflamatuvar yanıt ile ilişkili intrasellüler adhezyon molekülü (ISAM), interlökin 1-beta (IL-1 β), IL-8, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi birçok transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Reperfüzyon sonrası kan akımının yeniden sağlanır ise metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler sistemik dolaşım ile tüm vücuda yayılır.⁽¹⁾ İskemik alana oksijenin sunumu sonucu oluşan toksik maddelerden en önemlileri serbest oksijen radikalleri (SOR)'dir.⁽²⁾ Olağan koşullarda, antioksidan mekanizmalar oluşan SOR'u ortamdan uzaklaştırır ve bu organizmada denge halindedir. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz olursa SOR miktarı artar ve şiddetli reperfüzyon hasarı oluşur.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve hücre zarı hasarının şiddeti, doku hasarının geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olduğunu belirler.⁽³⁾ Uzamış ciddi iske mi öncesinde tek veya birçok kez tekrarlanan, kısa süreli iske mi dönemlerinin hücre hasarını azalttığı histolojik ve biyokimyasal olarak kanıtlanmıştır. Bu durum iskemik ön koşullama olarak adlandırılır. Her ne kadar reseptör kaskadı ve metabolik değişiklikler arasındaki ilişki henüz

tam olarak aydınlatılamamışsa da iskemik ön koşullama sonrası hücre içi ATP ve kreatin fosfattaki azalmanın en aza indiği ve hücrel asidozun ön koşullama yapılmayan hücreye oranla çok daha az olduğu gösterilmiştir. İskemik ön koşullama sonucu miyositte metabolik bazı olaylar meydana gelirken bir yandan da programlanmış hücre ölümüne neden olabilen ve tam tersine bu çeşit hücre ölümünü engelleyen mekanizmalarda da değişiklikler ortaya çıkar. Yapılan çalışmalar sonucunda iskemik ön koşullamaya maruz kalan kalpte apoptotik hücre ölümünün azaldığı belirlenmiştir.

İskemik ön koşullamanın nasıl olup da miyokardı koruyucu etki yaptığı, daha doğru bir söylemle bu koruyucu döngünün kesin mekanizması bugünkü bilgilerimizle halen karanlıktır. Reperfüzyon hasarı koroner arter by-pass cerrahisi sonrası miyokardiyal revaskülarizasyon geçirmiş hastalarda sıklıkla gözlenmeye başlanmıştır. Özellikle arteriyal akımın restorasyonu sırasında, yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal lezyonlar meydana geldiği saptanmıştır. Bu lezyonlar post-operatif aritmiyi başlatmaktadır ki bu da sıklıkla ciddi ölüm nedeni olarak gösterilmiştir.

Deksmedetomidin, medetomidin'in farmakolojik olarak aktif d-izomeridir. Medetomidin, α_2 adreno reseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır. α_2 adrenoreseptörler stimüle edildiğinde noradrenalin salınımı engellenir, sempatik aktivite inhibe olur. Kan basıncını ve kalp hızını azaltır, sedasyon, anksiyoliz ve analjeziye yol açar. İlave sempatolitik özellikleri daha az anksiyete, hemodinamik stabilite, stres hormonu yanıtının küntleşmesi ve intraoküler basınçta azalma oluşur. Rasemik medetomidin ve deksmedetomidin birçok α_2 adrenoreseptörün tam agonisti ve klonidinin parsiyel agonistidir. Deksmedetomidinin beta adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik ve serotonin reseptörlerine afinitesi yoktur. Klonidin gibi deksmedetomidin noradrenerjik imidazodinin bağlanan bölgeye ılımlı afinite gösterir. α_2 agonistlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki temel etkileri; kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta azalma, dolaylı olarak da miyokard kontraktilesi, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalmadır. Selektif α_2 agonistlerin gelişmesi ile istenen hipnotik analjezik etkiler belirginleşirken istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır. Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalpte oksijen tüketimini azalttığı, akut oklüzyonda kan akımını noniskemik zondan iskemik zona yönlendirdiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemi-reperfüzyon hasarında Katalaz, süperoksitdismutaz (SOD), nitrik oksit (NO) ve malondialdehid'in (MDA) önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı sol ana koroner arter (LAD) iskemisi öncesi, intraperitoneal olarak uygulanan Deksmedetomidin'in miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı daha iyi koruyup korumadığının gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Kalp cerrahisi genellikle ,kalbin kansız ve hareketsiz olduğu koşullarda daha güvenli yapılmaktadır. Kalp/akciğer pompası ile sağlanan bu kansız ve hareketsiz durum kalbin beslenmesinide durdurmaktadır. Cerrahi sırasında miyokardiyal iskemi sağlarken miyositlerde olumsuz etkiler ortaya çıkmaktadır. Kan akımı kesildikten yaklaşık 20 dakika (dk) sonra geriye dönüşümsüz miyokard hasarı oluşmaya başlar.⁽⁴⁾ İskemi/reperfüzyon hasarına en duyarlı hücreler; hücre zarının lipidleri, nükleik asitler, proteinler ve deoksiribonükleik asit(DNA) molekülleridir.⁽⁵⁾

2.1. İskemik fazı

Dokulara kan sağlayan damarların, pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu dokunun beslenmesinin bozulmasına iskemidenir. İskeminin başlaması ile oksijen bağımlı hücrelerde (kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar ,intestinal epitelyal hücreler ,renal tübüler hücreler) hipoksik veya anoksik hasar oluşur. İskemi ve hipoksidede aerobik metabolizma devam edemediğinden mitokondrideki oksidatif fosforilasyon engellenir. Bunun sonucunda ATP, fosfokreatinin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır.⁽⁵⁾ Anaerobik glikoliz sonucu oluşan laktik asit ve hasarlanmış lizozomlardan salınan hidrojen(H^+) iyonu etkisiyle hücre içi pH düşer. ATP oluşumu yavaşlar ve durur. ATP azlığı, hücre zarında aktif Na^+-K^+ ATP'az pompasında yetmezliğe neden olarak hücre içinde Na^+ tutulmasına ve hücre dışına K^+ atılmasına neden olur. Solid madde birikimine izo osmotik su birikimi eşlik eder ve hücre sel şişme meydana gelir. ATP sentezinin azalması sonucu glikoliz aktivitesinin artmasıyla redüksiyon sistemleri aktive olur. Labil demir redükte formu artar. Hücre içi Na^+ artması sonucu Ca^{++} artar.⁽⁶⁾ Hücre içi Ca^{++} 'un artması, fosfolipazlar (fosfolipaz A_2), proteazlar (kalpainler) ve endonükleazlar gibi enzimleri aktiveleştirir. Fosfolipaz enzim aktivitesinin artması ile membran fosfolipidleri parçalanır ve katabolik ürünler birikir. Proteaz enzim aktivitesinin artması ile membran ve hücre iskelet proteinleri parçalanır. Endonükleaz enzim aktivitesinin artması ile nükleer kromatin hasarı meydana gelir. Hücre içi Na^+ miktarının, fosfolipaz ve proteaz aktivitesinin artması ve ATP sentezinin azalması sonucu plazma

membran permeabilitesi artar. Mitokondri permeabilitesi de artar ve mitokondriyal membran potansiyeli kaybolur. Tüm bu olaylar neticesinde anoksik hasar, nekrotik hücre ölümüne neden olur.⁽²⁾

Hipokside hücrelerde ATP üretiminin ciddi azalmasına karşı kullanımı devam ettiği için ADP ve adenosin oluşur. Adenosin hücre dışına çıkar ve hipoksantine dönüşür.⁽⁷⁾

ATP ADP AMP Adenosin İnosin Hipoksantin

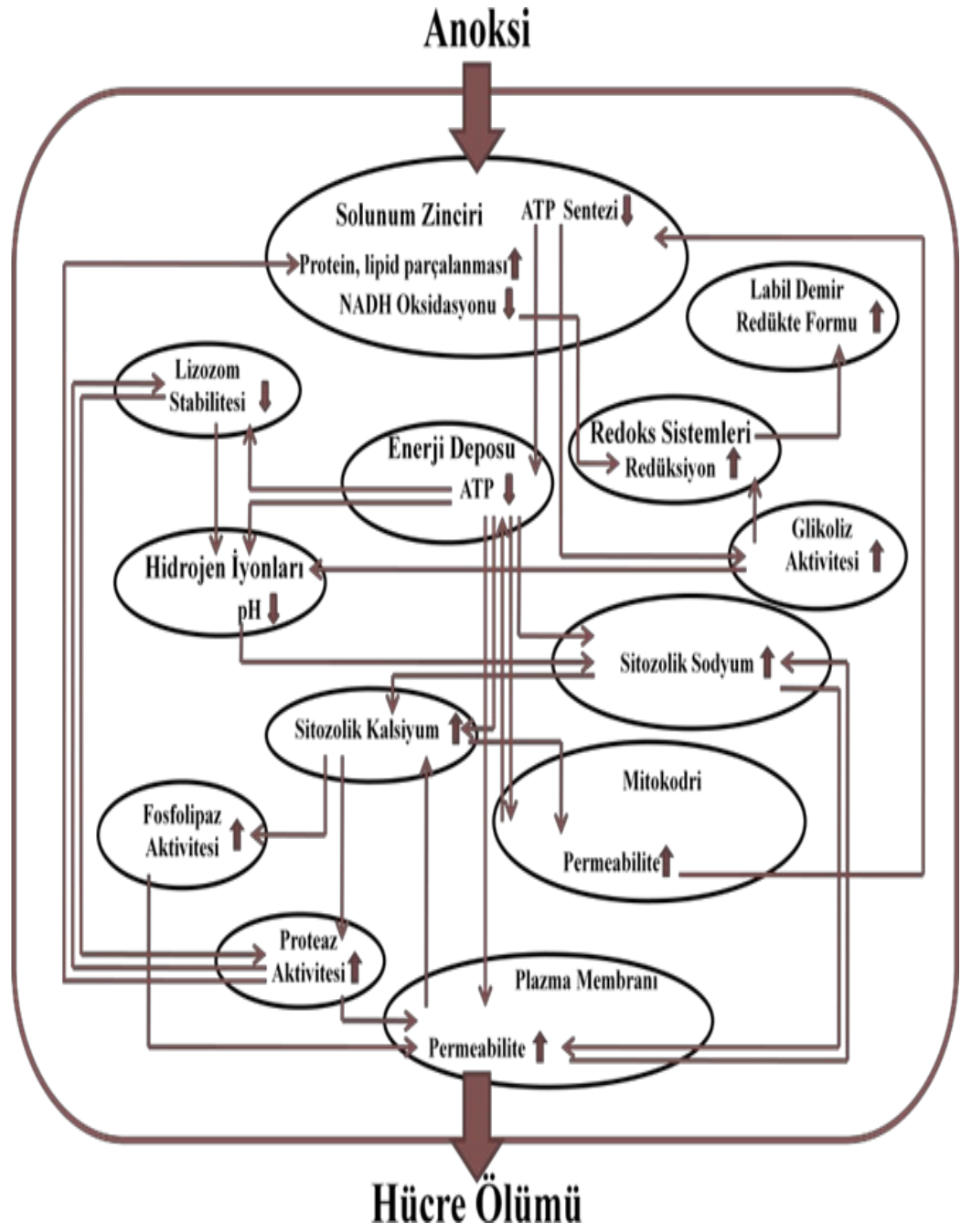
Hipoksi yada iskemide, ortamda oksijen (O_2) olmadığı için;

Ksantin + $NAD+2H^+$ Ürik asit + $NADH + H^+$ reaksiyonu oluşur.

Non-iskemik ortamda, ortamdaki O_2 nedeniyle;

Ksantin + O_2 Ürik asit + $H_2O_2 + O_2e^-$

Ortama yeniden oksijen sunulmasının ardından hidrojen peroksit oluşur ve toksik maddelerin bıkırımı artmış olur.



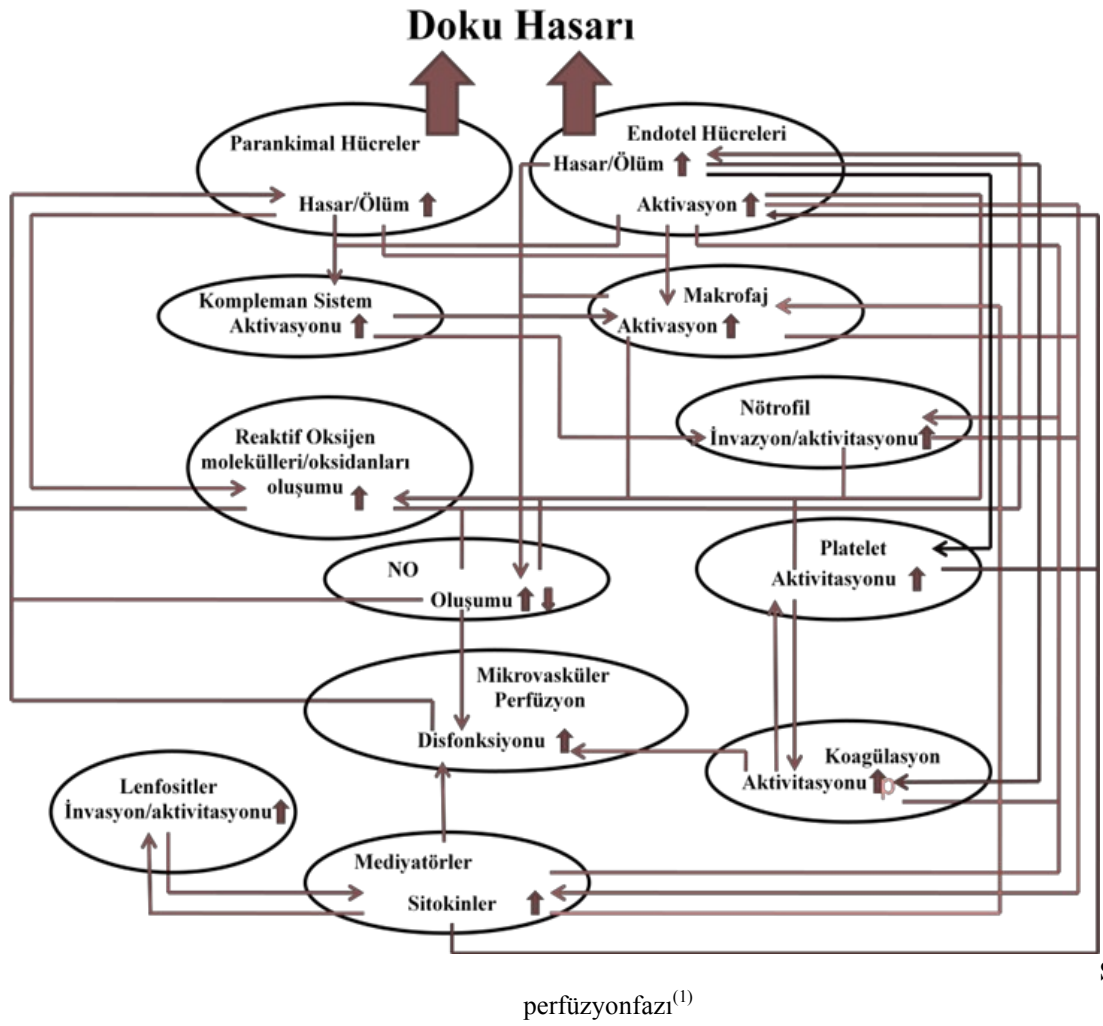
Şekil1:iskemi fazı⁽¹⁾

2.2. Reperfüzyon fazı

Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma, 1973 yılında Hearse ve arkadaşları (ark.) tarafından yapılmıştır.⁽⁸⁾ Bu çalışmada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Miyokard veya diğer hücrelerde iskemi sırasında oluşan toksik hasar oksijenin dokulara yeniden verilmesi ile daha da şiddetlenmektedir. Dokuya oksijen sunulması sonucu oluşan bu duruma oksijen paradoksu denir.⁽⁹⁾ İskemik dokuda yeniden kan akımı sağlanırsa toksik metabolitler uzaklaştırılır. Ancak, ileri derecede toksikolan kısmen oksijenasyonu azalmış metabolitlerin sistemik dolaşıma geçmesi sonucu hücrenin membranı ve diğer yapılarında hasara neden olur.

İskemik dokuda artan oksijen radikalleri, kan akımı düzeldikten sonra reperfüzyon hasarına neden olur. Toksik oksijen türevlerinin büyük ölçüde reperfüzyon sırasında iskemi alanına infiltre olan polimorfonükleer lökosit (PNL) tarafından yapıldığı düşünülmektedir.⁽⁹⁾ Reperfüzyon oluşmazsa öldürücü iskemik hasar gelişir fakat toksik oksijen türevleri görülmez.

⁽¹¹⁾ Reperfüzyonu takiben inflamatuvar yanıt meydana gelir. İnflamatuvar yanıtta endotel hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve plateletler aktive olur. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve mediatörlerin salınımı sonucu mikrovasküler perfüzyon disfonksiyonu oluşur. Reaktif oksijen molekülerinin oluşumu artar.



Şekil2:Re

2.3.İskemi/reperfüzyon hasarından korunma yöntemleri⁽²⁾

1. Kademeli reperfüzyon
2. İskemik önkoşullama (preconditioning)
3. Nötrofillerin temizlenmesi
4. Hipoksik reperfüzyon
5. Antioksidanlar

- Süproksit dismutaz
- Katalaz
- Tioller
- E vitamini

6. İlaçlarve diğer terapötik girişimler

- Kalsiyum antagonistleri
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ)
- Allopurinol
- Demir şelasyon

- Fosfokreatin
- Lidoflazin

2.4. İnflamatuarmediyatörler

Histamin İnflamatuvar doku yanıtı oluşmasında aracılık eden kimyasal mediyatörlerden, ilkeşfedilendir. Mediyatörler; hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir.

2.4.1 İnflamatuarmediyatörlerin genel özellikleri⁽⁹⁾

1. Aktive edilince ve hücreden salınıncı bu mediyatörlerin çoğu kimyasal değışikliğı uğrar (örneğin: araşidonikasit metabolitleri) veya enzimler tarafından inaktive edilir (örneğin: kininaz, bradikininini inaktive eder).
2. Plazmadan kökenalanlar (örneğin: komplemanlar) biyolojik aktivitelerini kazanmak için bir dizi proteolitik değışiklikler geçirirler. Hücreden köken alan mediyatörler normalde intrasellüler granüllerde (örneğin: histamin, mast hücrelerinde) bulunur; ihtiyaç olduğunda salgılanır veya bir uyarıya karşı yeniden sentez edilirler (örneğin: prostoglandinler).
3. Birkimyasal mediyatör hedef hücreye etkiyerek ikincil mediyatör çıkışını uyarabilir. Bu ikincil mediyatörler başlangıçtaki mediyatörlere benzeyebilir veya aynıısı olabilir. Bununla birlikte karşıt aktivite gösterebilirler.
4. Hemen tümü hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterirler.

2.4.2. Spesifik kimyasal mediyatörler⁽⁹⁾

1. Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin
2. Plazma proteazları
 - a) Kininler: Bradikinin, kallikrein
 - b) Kompleman sistem
 - c) Koagölasyon-fibrinolitik sistem: fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri
3. Araşidonik asit metabolitleri
 - a) Siklooksijenazyolu (prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler)

- b) Lipoksijenaz yolu [lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asid (HPETE), hidroksieikozatetraenoik asit(HETE)]
- 4. Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri
- 5. Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)
- 6. Sitokinler
- 7. Büyüme faktörleri
- 8. Diğer mediyatörler

2.4.3 Kompleman sistemi

Kompleman sistemi plazmada inaktif olarak bulunan enzimlerin kademeli aktivasyonu ile inflamatuvar peptidlerin, opsoninlerin ve hücre zarı saldırı kompleksinin oluştuğu bir yoldur. Bu yolda oluşan proteinler anaflatoksi, inflamasyon bölgelerinde vazodilatasyon, vasküler permeabiliteyi artıran (C_{3a} , C_{4a} , C_{5a}) ve fagositlerin endotele yapışmasını uyaran etkiler gösterirler. Kompleman sistemi klasik ve alternatif yol (properdinyolu) ve bu iki yolun birleşerek terminal yol ve sonucunda oluşan hücre zarı saldırı kompleksini kapsamaktadır. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL)'in rol aldığı lektinyoluda klasik yolla birleşmektedir. Kompleman sistemi, bir dizi plazma proteini ve hücre zarı reseptöründen oluşmaktadır. Hepatositler, monositler, makrofajlar, böbreğin tübüler ve glomerüler hücreleri kompleman komponentlerinin sentez yerlerindendir. Kompleman sistemi proteinleri, serum total proteinin %10'unu oluşturur beyin omurilik sıvısında ise kompleman düzeyleri çok düşüktür. Aktivasyon sırasında kompleman komponentlerinin çoğu, enzimatik olarak biri daha büyük olmak üzere, iki parçaya ayrılır. Küçük parçası, anaflatoksik, kemotaksik ve vasküler geçirgenliği artırıcı özellikler gösterirken büyük parçası ise bakteri zarları veya immunkompleks gibi farklı yüzeylere bağlanan ve bir sonraki komponenti aktive eden

(11)
enzimatik bölgeye sahiptirler.

Aktif hale gelen protein, direkt olarak membran atakkompleksinin oluşumunu ve depolanmasını tetiklerken, indirekt olarakda kemotaktik ajanlarınve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır. Birçok organ sisteminde yapılan çalışmalarda reperfüzyon döneminde kompleman sisteminin lokal aktivasyonuna rastlanmıştır.^(12,13) İskemi/reperfüzyon hasarında kompleman sistemleri erken dönemde aktifleşerek anafatoksin (C_{3a} ve C_{5a}) ve membran atak kompleksi (C_{5b-9}) gibi biyolojik olarak aktif potentinflamatuvar komplemanların salınımını sağlarlar. Bu komponentler lökositleri aktive ederler.⁽¹⁴⁾

Kompleman reseptörleri; eritrosit, monosit, makrofaj, nötrofil, B ve T lenfosit, eozinofil, düz kas, epitelyum ve Langerhans gibi birçok hücre üzerinde bulunmaktadır. Kompleks metabolik donanımları olan bazı hücreler ise, kompleman komplekslerini içlerine alarak etkisiz hale getirdikten sonra veziküller halinde hücre zarından atarak kendilerini savunmaktadır. Normal fizyolojik şartlarda komplemanların aktivasyonu bazı düzenleyici proteinlerce(C_1 inhibitör, C_4 bağlayıcı protein, Faktör H ve I) kontrol edilir. İmmün kompleks hastalıklarında, otoimmün hastalıklarda (SLE, otoimmünartrit, multipl skleroz), anjiyoödem, hiperakut greft reddi, vaskülitler, sepsis, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ve iskemiye bağlı hasarlanan organlarda bu kontrol mekanizması bozulur ve kompleman sistemi elemanları aktif kalır.⁽¹³⁾

2.5. Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikalleri (SOR), tüm aerobik hücrelerde oluşan, moleküler oksijen ve onun parçalarını içeren, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunan yapılardır. Eşlenmemiş elektron nedeni ile serbest radikaller çok reaktiftir ve stabil değildir. Stabil olmadıklarından çok kısa ömürlüdür.⁽¹⁵⁾ Fakat yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişi yaparak onların kararlı yapılarını bozarlar.⁽¹⁷⁾ Elektriksel yükleri pozitif, negatif veya nötr olabilir. Reaksiyona girme olasılıkları, elektriksel yüklerine bağlıdır.⁽¹⁷⁾ Tüm hücre bileşenleri ile etkileşerek kimyasal yapılarında değişiklik oluştururlar. Böylelikle metabolik ve yapısal değişikliklere neden olurlar ve hatta hücre ölümüne de yol açabilirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir.^(18,19) Normal sağlıklı koşullarda, SOR oluşumu ve koruyucu antioksidan mekanizmaların oluşan SOR'u organizmadan temizlemesi denge halindedir. Oksijen molekülü, eşlenmemiş iki

elektron içeren bir radikaldır. Aerobik canlılar, yaşamları için gerekli kimyasal ve ışık enerjisini, gıdaları oksijen ile yakarak elde ederler. Aerobik canlılarda serbest radikaller için en önemli kaynağın moleküler oksijen olduğu kabul edilir. Oksijen molekülü ortamda sürekli bulunduğu için serbest radikaller daha sıklıkla oksijen radikali şeklindedir.^(20,21) Radikallerle eşlenmemiş elektron nokta ile gösterilmektedir.⁽²⁾

Serbest radikaller üç şekilde meydana gelir⁽²⁾

1.Homolitik ayrılma: Molekülün kovalent bağının ayrılması sonucu heriki atomun, bağı oluşturan elektronlardan birini alması



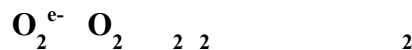
2. Normal bir moleküle elektron eklenmesi



3. Normal bir molekülden elektron kaybı



Serbest oksijen radikalleri, moleküler oksijen ve oksijenin en stabil formu olan H_2O ile arasındaki reaksiyonda üç ara basamakta oluşur. Bir elektronun oksijene transferi ile süperoksit radikali oluşur. Oksijen, iki elektron ve iki hidrojen ile reaksiyona girerek hidrojenperoksit(H_2O_2) oluşturur. İki süperoksit molekülü iki hidrojenle reaksiyona girerek H_2O_2 ve oksijen oluşturur.



⁽²⁾
Tablo1:Oksijen Bileşikleri

Radikaller		Radikal olmayanlar	
Hidroksil	OH [·]	Hidrojen Peroksit	H ₂ O ₂
Hidroperoksil	H O ₂ [·]	Singlet Oksijen	O ₂
Peroksil	ROO [·]	Ozon	O ₃
Süperoksit	O ₂ ^{·-}	Hipoklorid	HOCl
Nitrik oksit	NO	Hidroperoksit	LOOH
Azot dioksit	NO ₂	Peroksinitrit	ONOO [·]
Alkoksil	RO [·]		

Serbest radikal reaktanlarının radikal olmayan ürünler oluşturmaya dismutasyon reaksiyonu denir. Bu reaksiyonlar spontan olabildiği gibi süperoksit dismutaz enzimi tarafından da katalizlenebilir.

2.5.1. Hücrelerde radikal oluşumu

Yaşadığımız çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Subsellüler organeller, yapısal komponentler ve sitoplazmik oluşumların hepsi radikal oluşumunda rol oynar.^(22,23)

Serbest radikaller, normal fizyolojik olaylarda redüksiyon-oksidasyon (redoks) reaksiyonları ile oluşabildikleri gibi, anestezi maddeleri, antineoplastik ilaçlar gibi eksojen kimyasal maddelerin ve aromatik hidrokarbonların enzimatik metabolizmaları sırasında ve dış etkenler (radyasyon, ışık, ısı, sigara, hava kirliliği)etkisiyle de oluşabilir. Biyolojik sistemlerde ise en fazla; elektron transferinin(çoğunlukla metal iyonlarına transfer) yer aldığı redüksiyon- oksidasyon (redoks) reaksiyonları sırasında oluşurlar.⁽²⁴⁾

Tablo2:Serbest oksijen radikallerinin kaynakları⁽²⁾

Endojen kaynaklar
Elektron transport sistemleri
Oksidan enzimler

- Ksantin oksidaz
- Triptofan dioksijenaz
- Galaktozoksidaz
- Siklooksijenaz
- Lipooksijenaz
- Fagositik hücreler
- Nötrofiller
- Monosit ve makrofajlar
- Eozinofiller
- Endotelial hücreler
- Otoksidasyon reaksiyonları
- **Eksojen kaynaklar**
- Redoks potansiyelli maddeler (paraquat, doksarubisin, alloksan)
- İlaç oksidasyonları (parasetamol, karbontetraklorür)
- Sigara
- İyonize radyasyon
- Güneş ışığı, Isı şoku, Oksideglutasyon

Normal durumlarda hücrelerdeki serbest radikalın majör kaynağı elektron transport zincirinden olan elektron kaçaklarıdır. Endoplazmik retikulum ve mitokondrilerde moleküler oksijen ve süperoksit oluşur. Süperoksit veya H_2O_2 oluşumunda peroksizomlarda lokalize flavin oksidaz gibi enzimler rol oynar.⁽²⁵⁾ Mitokondriyal radikallerin kaynağı, mitokondri iç membranında yeralan elektron transport zinciridir. Oksijenin %95'i herhangi bir ara metabolit oluşmadan H_2O 'ya indirgenirken, kalan%5'i serbest radikal oluşturur.⁽²⁶⁾

2.5.2. Hücrelerde hasar oluşumu

Serbest oksijen radikalleri, apoptozis ve hücre nekrozunu uyarabilir. Hücre membranları doymamış yağ asitlerinin en zengin kaynağıdır ve radikaller tarafından hasara uğratılır. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif destrüksiyonu olarak tanımlanan lipid peroksidasyonu sonucu membran yapısı değiştirilerek direkt veya reaktif aldehytlerin oluşumu ile indirekt hasar oluşur. Membran yapısının değişmesi sonucu akışkanlık kaybı, transmembran iyonik gradient ve membran salgılama fonksiyonlarında bozukluk meydana gelir.^(21,27,28) Proteinler ve nükleik asitler doymamış yağ asitlerine göre daha az hasara uğramaktadır. Proteinler esas olarak hidroksil radikali tarafından hasarlanmaktadır. Oksidasyon için en kolay etkilenen sülfidril gruplarıdır. Proteinlerin oksidasyonu yapı ve fonksiyonlarda önemli değişikliklere

neden olur. Aşırı SOR salınımında kardiyomiyositlerin homeostazisinde önemli rol alan pek çok protein etkilenmektedir. Membran iyon kanallarındaki değişiklik sonucu K^+ , Ca^{++} , ve daha az olarak Na^+ geçirgenliğinde değişiklikler oluşmaktadır. Na^+/Ca^+ değişimi SOR varlığında uyarılabilmektedir. Na^+-K^+ATP' az ve $Ca^{++}ATP'$ az aktiviteleri oksidatif strese azalmaktadır. Kontraktıl proteinlerin oksidatif modifikasyonu hemodinamik yetmezlikle sonuçlanır. Protein oksidasyonu sonucu glutatyon sentetazda azalma, proteinkarbonilde artış gözlenmektedir.^(21,27,28) İyonize edici serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücre demutasyon ve ölüme yol açabilir.^(26,28,29)

Organizmada serbest oksijen radikalleri ortaya çıktıktan sonra radikal reaksiyon dizileri başlar. Eğer bir serbest radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, binlerce reaksiyondan oluşan reaksiyon zincirlerini başlatır. Serbest oksijen radikalleri paylaşılmamış elektronlarından dolayı lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi çeşitli makromoleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar.⁽³⁰⁾

2.5.2.1. Makromoleküllerdeki hasarlanma mekanizmaları

1. Lipid peroksidasyonu
2. Protein oksidasyonu
3. DNA
4. Kovalen bağlanma
5. Kalsiyum

1. Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin hücrede başlattığı en önemli ve zararlı etki lipid peroksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır.⁽³¹⁾ Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli yükseltgen bir radikalın etkisiyle membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit ile hidroksil radikalının olduğu kabul edilmektedir. Yağ asidi, zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması sonucu zincir radikal niteliğini kazanır. Bunun sonucunda oluşan radikal alkil radikali olup dayanıksız bir türevidir ve bir dizi

değişikliğe uğrar.

Özellikle molekül içi çift bağ aktarılması ve lipid radikalının moleküler oksijenle etkileşimi sonucunda lipid peroksi radikali (LOO) oluşur. Lipid peroksi radikali zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek hidroperoksit (ROOH) ve yeni bir alkil radikali oluşturur. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroksiperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşikleriyle etkileşmesi sonucu etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşür.^(9,31) Lipid

peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artışı neticesinde hücrenin hasarına ve içeriğinin serbestleşmesine neden olur.

Ek olarak lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ yapmalarına yol açar. Buda, hücre yüzeyinin durumunu,

enzim aktivitesini, iyon transportunu etkileyebilir.^(30,31)

2. Protein oksidasyonu

Serbest radikaller ile oluşan protein oksidasyonunun kimyasal sonucu olarak metioninsulfokside, histidinoksihistidine veya asparagine, tirozinditirozine ve sisteindisülfidlere dönüşür. Bu değişiklikler proteinlerin bağlanma özelliklerinde ve enzim aktivitelerinde farklılaşmaya neden olarak hücre fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir.^(30,31)

3. DNA

Serbest oksijen radikalleri adenin ve piridin nükleotid oluşumlarının sürdürülebilmesi için gerekli yollara engel olabilirler. DNA ile tepkimeye girerek mutajenik olan 8-hidroksiguanin'in ortaya çıkmasına neden olur.⁽³²⁾

4. Kovalen bağlanma

Serbest radikaller polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve nitroz aminler gibi ksenobiyotiklerin çeşitli biyomoleküllere kovalan bağlanmasına neden olabilir. Buda doğrudan hücre hasarına yol açabilir.⁽³²⁾

5. Kalsiyum

Hücre yaralanması ile ilgili olduğu düşünülen bir elementtir. Kalsiyumun transportunu engelleyen herhangi bir durum hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Ca^{++} -ATP'az enzimleri önemli sulfidril gruplarına sahiptir ve serbest SOR tarafından inaktive edilebilir. Sitokinler, hipoksi, endotoksin gibi faktörler, SOR aracılı yol kullanarak, hücre enerjisini azaltabilirler.

2.5.2.1 Reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler⁽²⁾

1. İndirgenmiş glutatyon (GSH) /Yükseltgenmiş glutatyon (GSSH) oranı
2. Superoksit dismutaz
3. Katalaz
4. Malondialdehit
5. Hidroperoksidazlar
6. Tiyobarbitürik asit
- 7.İsoprostanlar

1. GSH /GSSH oranı:

İndirgenmiş glutatyon (GSH)/ yükseltgenmiş glutatyon (GSSH) oranı oksidatif stres gelişiminin ve serbest radikal oluşumunun bir göstergesidir. Glutatyon homeostazisinin sürdürülmesi, oksidatif strese karşı majör savunma mekanizmalarından biridir.^(7,21,26,28) GSH, süperoksit radikallerin ortadan kaldırılmasında GSH-Px enziminin etkisi için substrat olarak kullanılmaktadır. Ca^{++} bağımlı ATP'az ve glikolitik enzimlerin disülfid tiyollerinin hücre içi düzenleyicisi olarak etki etmektedir.

2. Süperoksit dismutaz (SOD):

Esas endojen antioksidandır. Oksijen üreten tüm mikroorganizmalarda bulunan metalloproteindir. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi artar. Substratı olan süperoksitin H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar.⁽²⁾

İnsanlarda SOD'ın üç tipi vardır:

SOD-1:Cu-Zn SOD: Sitoplazmada bulunur.

SOD-2: Mn-SOD:Mitokondride bulunur ve antitümör aktivitede etkindir.

SOD-3:ES-SOD: Ekstrasellüler sıvıda bulunur. Heparin ve heparin sülfat gibi glukozaminoglikanlara afinitesi yüksektir. Memeli dokularında regülasyonu primer olarak sitokinlerce sağlanır.⁽³⁴⁾

H_2O_2 'nin H_2O 'ya dönüştürülmesi ise GSH-Px veya katalaz tarafından yapılır. SOD katalitik aktivitesindeki herhangi bir artış H_2O_2 oluşumunu artırdığından nötralizasyonu sağlamak için GSH-Px aktivitesinde artması gerekir. Birinci ve ikinci aşamadaki enzimlerin dengede olması hücreyi oksidatif hasardan korur. SOD, hücredeki SOR toksisitesinin

düzenlenmesinde önemli rol oynar. Süperoksit iyonlarının artmış oluşumuna yanıt olarak SOD aktivitesi artar. Hücrelerdeki SOD ve GSH-Px aktivitesi arasındaki dengesizlik hücrelerdeki oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilir. GSH-Px aynı zamanda GSH'ın yükseltgenmesinde etki etmektedir.^(7,28,35,36) SOD, fagosite edilmiş bakterilerin hücre içinde öldürülmesinde de görev alır. Hücreyi özellikle DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucudur.⁽³⁷⁾

4. Katalaz:

Bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemikiliği ,subsellüler organellerinin iç kısmında bulunan peroksizom enzimidir. Aktif merkezinde dört adet hem grubu içeren tetramerik yapıya bir hemoproteindir. Dokuların H_2O_2 radikalini su ve moleküler oksijene metabolize ederek reperfüzyon hasarından korur. H_2O_2 aktivitesinin azaltılmasında GSH-Px'a göre daha düşük aktiviteye sahiptir. H_2O_2 oluşumunu, lipid peroksidasyonu ve vasküler hasarı baskılar.^(7,38,39) Kısa süreli İR'de antioksidan enzim aktivitesi artarken tüketilen antioksidan enzimlerin yerine konulamaması nedeniyle uzunsüren I/R'de enzim aktivitesinde azalma oluşur.

4. Malondialdehit(MDA):

Serbest radikallerin önemli hasarlarından biri lipid peroksidasyonu ve bu MDA oluşumu ile değerlendirilebilir.^(26,28,40,41) Lipid peroksidasyonun ürünüdür. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve ölçümü tiyobarbitürik asitle yapılmaktadır. Günümüzde birçok hastalıkta oksidatif stres belirteci ve doku hasarının en iyi göstergesidir.^(19,42) İskemi/reperfüzyon hasarının şiddetini değerlendirmede yaygın kullanılan geleneksel yöntemlerden biridir, ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür.⁽⁴³⁾ Hücre membranları yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna yol açarak fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilir. Lipid peroksit, hücre membranlarında rüptür, iyon kanallarında ve pompalarda değişikliğe neden olur. İntrasellüler Ca^{++} konsantrasyonundaki artış, Ca^{++} bağımlı fosfolipaz, proteaz ve endonükleaz gibi bazı enzimlerin aktivasyonuna neden olmaktadır.

5. Hidroperoksidazlar

Memeli dokularının hasarı, doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Esteraz ve lipoksijenaz enzimlerinin aktivasyonu hidroperoksidazları oluşturur. ^(36,44,45) Oksidasyon reaksiyonlarında ilk olarak lipid peroksil radikalleri oluşur. Daha sonra lipid hidroperoksitler meydana gelir. Fulminan hepatit, MI ve şiddetli yanık lipid peroksit miktarını artırır. Antioksidanlarla tedavi ile lipid peroksidasyon işlemlerinin azaltılabileceği kabul edilmektedir. Çeşitli dokular içinde GSH ve GSSH transportu olduğundan kan glutatyon seviyesinin ölçülmesi pratikte yapılabilmektedir.

6. Tiyobarbitürikasit(TBA)

Lipid peroksidasyon aldehytleri (MDA gibi) ile reaksiyona giren ve biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için sık kullanılan parametrelerden biridir. Plazmadaki TBA ölçümü, hastalıklarda oksidatif stresive radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonunu araştırmak için kullanılmaktadır.^(7,26,40)

7. İsoprostanlar

Serbest radikallerin katalizlediği bir mekanizma ile araşidonik asitten oluşan ürünlerin oluşturduğu bir kompleks ailedir. İnsanda ilk defa 1990 yılında Morrow ve ark. tarafından araşidonik asidin serbest radikaller tarafından peroksidasyonu sonucu oluşan prostoglandin F_2 benzeri bir ürün olarak saptandığından F_2 isoprostanlar olarak adlandırılmışlardır.⁽⁴⁶⁾ İdrar, plazma, BOS, seminal sıvı ve perikard sıvısında ölçülmüştür. Serbest radikal hasarının olduğu bölgede salındığı, daha sonra dolaşımında dilüe olduğu ve bu nedenle bölgesel vazokonstriksiyonda etkili olduğu kabul edilmektedir. Serbest radikal mekanizması sonucu araşidonik asitten oluşan kompleks bi raileidir. Vasküler hastalıklarda lipidperoksidasyonunu araştırmak için fırsat sağlayan fizyopatolojik biyomarkerlerdir. Endojen antioksidanlar, organizmada normal metabolik olaylar sırasında sürekli olarak oluşan serbest radikalleri etkisizleştirir. Oksidanmaddeler belirli düzeyin üzerine çıktığında ve antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında serbest radikaller lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asit gibi hücrenin bazal yapı taşlarını hasara uğratar.^(21,27,29)

2.5.2.3. Radikallere karşı savunma sistemleri

Memeli hücrelerini oksidanlara karşı savunan beş mekanizma önemlidir^(25,28)

1. Metal iyonlarının bağlanması ile toksik radikal oluşumunun önlenmesi
2. Oluşan radikallerin toplanması ve bastırılması
3. Radikal zincir reaksiyonlarının kırılması
4. Hedef molekülün hasar sonrası tamiri veya tamir edilemeyecek durumdaki moleküllerin uzaklaştırılması
5. Antioksidan kapasitenin artırılması

(27)

Tablo3:Major endojen antioksidanlar ve etkileri

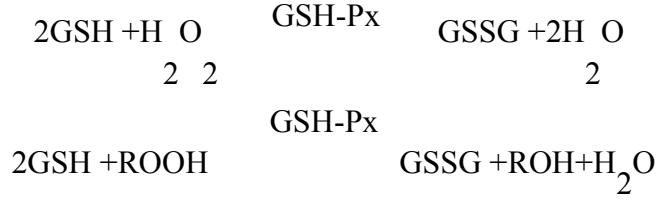
Adı		Etkisi
SOD -Cu,ZnSOD -MnSOD	Sitoplazma Hücreyüzeyi Mitokondri	Oksijenin hidrojen peroksit'e dismutasyonunu katalizler $2O_2 + 2H^+ \rightarrow HO_2 + O_2$
Katalaz	Peroksizom Mitokondri membranı	
Glutatyonperoksidaz	Sitoplazma	$H_2O_2 + 2GS^- \rightarrow 2H_2O + O_2 + 2GS^-$ GSSH
Glutatyon	Hücreiçi	Hücreesel indirgen
KoenzimQ10	Hücre membranı	Aktif elektron taşıyıcısı
Evitamini	Sitoplazma ve plazma	Lipid peroksidasyon zincirlerini
β karoten	Plazma	LDL oksidasyonunun inhibisyonu
C vitamini	Sitoplazma ve plazma	Antioksidan olarak direkt veya E vitamini ile birlikte

Antioksidanlar iki gruba ayrılır⁽²⁾

- 1.Enzimatik antioksidanlar: Süperoksit dismutaz(SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz
- 2.Enzimatik olmayan antioksidanlar: C vitamini, Evitamini, melatonin, bazı β-blokerler (metoprolol, karvedilol), amiodaron, karotenoidler, tiyol antioksidanlar (glutatyon, tiyoredoksin velipoik asit), naturel flavanoidler.

1. Glutatyon peroksidaz

Hücrelerin daha çok sitozollerinde bulunur. H_2O_2 ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. İnsanlarda dört farklı GSH-Px bulunur ve bunların hepsi peroksitlere iki elektron ekleyerek selenolleri (Se-OH) oluştururlar. Seleno enzimler, antioksidan özellikleri sayesinde peroksitleri Fenton reaksiyonu aracılığıyla elimine ederler. GSH-Px'in aracılık ettiği katalitik reaksiyonun substratları H_2O_2 ve organik peroksit ROOH'dır.⁽³⁶⁾



GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli görevlere sahiptir. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkin antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, H_2O_2 'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur.⁽⁴⁷⁾

2. Glutasyon

Tiyol grubu antioksidanlardan biridir. Tripeptit yapıda olup sitozol, çekirdek ve mitokondride yüksek oranda bulunur. Glutasyonun redükte formu GSH (glutasyon);okside formu GSSH (glutasyon disulfit)'dir. GSH çekirdekte DNA yapımı ve onarımı için gerekli olan sülfhidril proteinlerinin redükte durumunun sürdürülmesinde görev alır.⁽³⁶⁾

3. C vitamini (Askorbikasit)

Akciğer, göz gibi vücudun aköz sıvılarında bulunur .Evitamini ve karotenoidlerle birlikte çalışır. Membranlarda ve lipoproteinlerde oluşan α - tokoferol radikalini yeniden α -tokoferol formuna dönüştürür.⁽²⁾

4. E vitamini

Yağda eriyebilir. İnsanlardaki enaktif formu olan α -tokoferol, hücre membranına bağlı bulunur ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterir. Antioksidan reaksiyon sırasında α -tokoferol, bir labil hidrojeni lipid veya lipid peroksil radikaline vererek kendisi α -tokoferol radikaline dönüşür. Oluşan bu ürün ise C vitamini tarafından tekrar α -tokoferole geri çevrilir.⁽²⁾

2.5.3. Sitokinler

Spesifik reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar ve immünolojik yanıtta görevli düzenleyici proteinlerdir. Endotel hücreleri, lökositler ve hemen hemen tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenirler.⁽⁴²⁾ İR hasarında inflamatuvar cevabın hem başlatılmasında hem de devamında önemli role sahiptirler. Reperfüzyon sonrası, dolaşımda IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler gözlenir. Bu ajanlara karşı antagonistler kullanılarak, hem IL-1'in hemde TNF-

α 'nın vasküler yaralanmaya katkıda bulundukları ve endotel adhezyon moleküllerini arttırdıkları gösterilmiştir.⁽⁹⁾ İR'da sitokin salınımının bilinmesine rağmen bu sitokinlerin permeabilite üzerine olan etkilerinin direkt mi yoksa hücre adhezyon molekülleri ekspresyonu ve nötrofil adhezyon aktivasyonu yoluyla mı olduğu bilinmemektedir.⁽⁴⁸⁾

2.5.3.1. Tumor nekrozis faktör (TNF)

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu isim verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. TNF- α ve TNF- β olarak ikiye ayrılır. TNF- α ve TNF- β arasında yaklaşık %30 oranında benzerlik vardır. 6. Kromozom üzerinde yeralan iki ayrı gen tarafından yapılır. Aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için yarışır. TNF- α 'nın molekül ağırlığı 17 kDa'dır. TNF- α başlıca aktif makrofajlar tarafından yapılır. TNF'nin iki ayrı gen tarafından kodlanan iki ayrı reseptörü vardır. TipII reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken TipI reseptör pek çok hücrede mevcuttur.⁽⁴⁹⁾ TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonları, konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. TNF- α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Adezyon molekülleri endotelin önce nötrofiller daha sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- α , nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır.⁽⁴⁹⁾

TNF- α 'nın genel sistemik etkileri⁽⁶⁴⁾ :

1. Endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bu ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.

2. Mononükleer fagosit ve vasküler endotelin, IL-1 ve IL-6; hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A, α -2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarının ise düşer (albumin, transferin gibi).

3. Damarendotelinin prokoagulan veantikoagulan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.

4. Uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir. TNF- α , osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kartilaj turnover'ını, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Aşırı miktarda TNF- α salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon(DIC) ile ölüme sebep olabilir.⁽⁴⁹⁾ Deneyisel çalışmalarda, anti TNF- α antikorları intraventriküler olarak verildiğinde enfarkt volümünde azalma olduğu gözlenmiştir.⁽⁵⁰⁾ Farelerde strok öncesi TNF- α beyne verildiğinde iskemik süreci arttırmaktadır.⁽⁵¹⁾ TNF- α , prokoagulatör faktörlerin ve lökositlerin endotelyumdan geçişini kolaylaştırarak iskemik hasarın artmasına yardımcı olmakta, nötrofilleri aktive etmekte ve lökosit-endotelial hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır.⁽⁵²⁾

2.5.3.2. İnterlökinler

Mononükleer fagositler, B lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreler, hücre kültürlerinde büyüyen T lenfositler, Keratinositler, dentritik hücreler, astrositler, fibroblastlar, nötrofiller, endotel ve düz kas hücreleri tarafından yapılabilsede başlıca kaynağı aktif mononükleer fagositlerdir.⁽⁴⁹⁾ IL-1 ailesi; IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra ve IL-1 γ olmak üzere dört alt gruptan oluşur.^(51,53) IL-1 α ve IL-1 β yaklaşık 17 kDa ağırlığında, yapısal olarak %26 oranında benzerlikleri olan moleküllerdir.⁽⁴⁹⁾ IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) biyolojik olarak inaktif olmasına rağmen IL-1 reseptörlerine bağlanmak için IL-1 α ve IL-1 β ile yarışır ve dolayısı ile inhibitör fonksiyon görür.

IL-1, düşük konsantrasyonda lokal inflamasyon mediatörü olarak etki gösterir. Endotel hücrelerin prokoagulan özelliklerini ve lökosit adezyonunu mümkün kılan yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Mononükleer fagosit ve endotel hücrelerde kemokin sentezini uyarır. IL-1'in parakrin etkisiyle T lenfositler IL-2 yapar ve yüzeylerinde IL-2 ve IFN- γ reseptörlerinin ekspresyonu kuvvetlenir, klonal proliferasyon olur. Yardımcı T lenfositler üzerine olan bu etkileriyle IL-1, hümmoral ve hüccresel immün yanıtları kuvvetlendirir, B lenfositlerin büyüme ve çoğalmalarında, immün globülin sentezlenmesinde olumlu etkisi vardır. Koloni uyarıcı faktörlerle sinerjistik çalışarak kemik iliğindeki progenitör hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmalarını uyarır. Kemik iliğinde

nötrofil yapım ve salınımını artırır. Epitel hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonlarını uyarır. Pankreasın beta hücrelerini etkileyerek plazma insülin düzeylerinde değişikliğe yol açar. İn vitro pek çok tümör hücresi üzerine sitostatik yada sitotoksik etki gösterebilir.⁽⁴⁹⁾

Inflamatuvar reaksiyon sırasında, lökosit ve nötrofiller iskemi bölgesine hızla hareket etmektedir. Lökositler, kapillerlerde obstrüksiyon, vazokonstriksiyon ve sitotoksik mediatörlerin salınımı sonucu hücrelerde irreversible değişikliklere neden olmaktadır. IL-1 β , nötrofil infiltrasyonunda ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışı da rol oynamaktadır.⁽⁵⁴⁾ Ayrıca, inflamatuvar metabolit ve enzimlerden, prostoglandinlerin, kollojenaz ve fosfolipaz A2'nin salınımını arttırmaktadır. TNF- α ve IL-6 sentezinin stimülasyonu yanı sıra her ikisiyle de sinerjistik etki göstermektedir.⁽⁵⁶⁾

IL-1 β 'nin bu etkilerine ilaveten, iskemi esnasında intrasellüler kalsiyum düzeyinin artmasında, serbest oksijen radikallerinin oluşumunda, NO sentezi stimülasyonu sonucu NO artışında, araşidonik asit salınımında, CRP, kompleman, β -amiloid düzeylerinin yükselmesinde önemli rolü bulunmaktadır.⁽⁵⁶⁾ Anti IL-1 β antikorları ve IL-1 reseptör antagonistleri kullanılması yanı sıra IL-1 β sentezinde görevli enzimlerin inhibisyonunun, inflamasyonun ve dolayısıyla iskemik sürecin düzelmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.⁽⁵⁷⁾

IL-6 hem lenfoid hemde non-lenfoid hücrelerce üretilir. İnflamasyonda akut faz cevabını düzenler.⁽⁴²⁾ IL-8, güçlü bir kemokindir. İskelet sisteminde, miyokardiyal ve renal İR hasarın da anlamlı düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Lökositlerde ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Nötrofil kemotaksisi ve adhezyonu fonksiyonunun yanı sıra nötrofillerden salınan proteolitik enzimlerin degranülasyonuna da neden olur. Oksidatif patlamadaki bu rolünden dolayı reaktif oksijen moleküllerinin üretimini arttırmış olur.⁽⁴²⁾

2.6. Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon(İR):

Miyokardiyal iskemi çeşitli fizyolojik veya terapötik girişimler sonucunda oldukça sık karşılaşılmaktadır. Ateroskleroz veya tromboembolizm sonucu gelişen akut MI'da olabildiği gibi perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA), koroner arter baypas cerrahisi (CABG), aort cerrahisi, kardiyak transplantasyonlar gibi çeşitli durumlarda da miyokardiyal iskemi karşımıza çıkabilmektedir. İskemi sırasında miyokardın enerji balansı kısa sürede bozulur ve kalpte sekiz saniyede aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçiş gerçekleşir. İskemik sahada miyokard kontraksiyonları azalır. Hücre

membran potansiyelinin azalması ile EKG değişiklikleri ortaya çıkar.⁽⁵⁸⁾ Miyokardiyal iske­mi için kritik zaman 20 dakika olarak kabul edilir. 20 dakikadan daha kısa süreli olan iskemilerden sonra sağlanan reperfüzyon durumlarında doku hasarının kanıtı olan herhangi bir yapısal veya biyokimyasal bulgu saptanmamıştır. Miyokardiyal iske­mi 20 dakika'dan daha az süreyle oluşursa reperfüzyonda etkilenen dokularda hücre yapısı, fonksiyonu ve metabolizmasında geçici değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler miyokardiyal kontraktilitede

depresyona yolaçar.⁽³⁵⁾ 10 dakika'lık iske­mi sonrasında intrasellüler ortamda laktat ve H^+ iyonu birikmesi sonucu pH5,8'e kadar düşer.

Hücre içinde inorganik fosfat, kreatin, laktat gibi osmotik olarak aktif maddelerin birikmesi sonucusu, hücreye doğru kayar (swelling process=hücre şişmesi). Miyokard hücresinde biriken adenosin difosfat (ADP), adenosin ve inozine kadar hidrolize uğrar. Bu işlem sırasında ortamda büyük oranda proton üretilir. Hücre pH'sının azalması (asidoz) sırasında glikoliz inhibe olur. Genellikle ciddi ve uzun süreli iske­mi ile ATP depolarının %80 veya daha fazlası kaybolursa, hücre membranının iyon bütünlüğünü koruma ve idame ettirme mekanizması kaybolur. İskemik alana kan akımı yeniden sağlanmazsa geriye dönüşümsüz miyokard hasarı (nekroz)⁽⁵⁹⁾ meydana gelir.

Yirmi dakikadan daha uzun süren iskemiden sonra oluşan reperfüzyon hasarında miyokardiyal hücreler ölür. Doku nekrozu iskemik miyokardın subendokardiyal bölgesinden başlar ve subepikardiyal bölgeye doğru uzanır. Koroner kan akımının yeniden sağlanması sonucu iskemik dokudan toksik oksijen metabolitleri salınır. SOR tarafından oluşturulan hücre membran ve sarkoplazmik retikulum hasarı intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda net artışla sonuçlanır. Kontraktil elemanların kalsiyuma karşı duyarlılığı azalır ve miyosit kontraktilitesi deprese^(8,23,30) olur.

Uzamış iskemiden sonra kalp kasında reperfüzyon ile yaşayan hücrelerde tekrar aerobik metabolizmaya geçiş ve hücrelerin kurtulması meydana gelir. Dokuda reaktif hiperemi gelişmesi ile ortaya çıkan substratlar dolaşımında 4-6 kat artar. Hücrede serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasıyla medikal tedaviye dirençli ciddi aritmi, mikrovasküler hasar, miyokardiyal stunning ve miyokardiyal hibernasyon meydana gelir.⁽⁶⁰⁾

Miyokardiyal İR olaylarında serbest oksijen radikali oluşumunda intrasellüler enzimatik mekanizmalar gerçekleşir. Bunlar, ksantinoksidaz, mitokondriyal sitokrom oksidazyolu,

siklooksijenaz, lipoksijenaz ve katekolamin oksidasyonudur. İskemik dokunun reperfüzyonu, hasarlı bölgede, nötrofillerin hızlı birikimine neden olur. Nötrofiller vasküler endotele yapışır, ekstravasküler sahaya geçer, serbest oksijen radikali oluşumu ve proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak canlı hücreler üzerinde olumsuz etki oluşturur.

GSH redoks siklusu, kalpteki majör antioksidan savunma sistemidir. GSH-Px elektron vericisi olarak GSH'ı kullanarak H_2O_2 ve lipid peroksitleri metabolize eder. Oluşan reaktif oksijen radikalleri ile GSH'ın reaksiyonu GSSH oluşumuna öncülük eder. Oluşan GSSH, glutatyon redüktaz tarafından GSH'a dönüştürülür. Miyokardiyum reperfüzyonla birlikte fazla miktarda oluşan oksijen radikallerine maruz kalır, bu durum koruyucu sistemleri baskılayabilir.^(7,26,28) Endotelde yapılan fonksiyonel çalışmalarda, hipoksinin endotel hücrelerinde hasar oluşturduğu görülmüştür. Arterin yeniden açılmasından sonraki 150sn. içinde NO'nın endotelden salınımında belirgin artış gözlemlenmektedir. NO, platelet agregasyonunu ve plateletlerde GMP-siklaz'da direkt etki ile degranülasyonu inhibe eder. Aktive endotel, lökositler ve monositlerde adezyon moleküllerinin oluşumu azalır.⁽⁶¹⁾ İskemik miyokard dokusunun reperfüzyonu ile birlikte inflamatuvar süreç başlar. Aktive lökositler iskemik doku içine girerler. Aktive nötrofiller aktive plateletlerle birlikte hasarlanmış damar duvarına yapışırlar ve membrana bağımlı NADPH oksidaz tarafından süperoksit oluştururlar.⁽⁶²⁾ Aktive nötrofiller ,IL-1 β ve TNF- α gibi iki önemli proinflamatuvar sitokinin kaynağıdır. Reperfüzyondan sonra hücre içi pH'da azalma sonucu endotel hücrelerinde ödem ve önemli şekil değişiklikleri oluşur.

2.7. No-reflowfenomeni

İlk defa 1968 yılında Ames ve ark. Tarafından tanımlanmıştır.⁽⁶³⁾ Oklude olan koroner arterde tekrar yeterli antegrad akım sağlanmışolmasına rağmen miyokard dokusunda gerekli perfüzyonun sağlanamadığı multifaktöryel birdurumdur.⁽⁴⁷⁾ Mikrovasküler perfüzyonun yetersizliğini gösterir.⁽²⁾ İskemiye maruz kalan dokudaki en hassas bölgelerden biri damar endotelidir ve iskemi süresi uzadıkça no-reflow gelişme olasılığı artar.

2.8. Miyokardiyal Stunning (sersemleme)

Miyokardiyal iskemi veya iskemi atakları sonrasında oluşan kontraktıl disfonksiyondaki geçici uzamadır. Reperfüzyon sonrası irreversibl hasar olmamasına ve koroner perfüzyonun

normal veya normale yakın olmasına rağmen devam eden mekanik disfonksiyondur. İlk kez Heyndrickx ve ark. tarafından 1975 yılında köpeklerde kısa koroner oklüzyon yaparak tanımlanmıştır.⁽⁶⁴⁾ Miyokardiyal stunning oluşumu ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır.^(29,64) En geçerli hipotez oksijen ve kalsiyum toksisitesidir. Reperfüzyon safhasında serbest oksijen radikalleri savunma mekanizmalarının kapasitesini aşar ve bu durum oksidatif stres ile sonuçlanır. Sarkoplazmik retikulum veya sarkolemmal seviyede membran hasarı oluşur ve kalsiyum homeostazisi değişir. Hücresel seviyede histopatolojik anormallikler saptanmaz. Tekrarlayan stunning'e bağlı sol ventriküldisfonksiyonunda; koroner arter hastalarında aynı bölgede sık tekrarlayan iskemi atakları sonucu miyokardiyal hibernasyon gelişmektedir.

2.9. Miyokardiyal Hibernasyon

Uzun süreli azalmış kan akımı veya artmış oksijen talebi ile seyreden uzamış kontraktıl disfonksiyondur. Miyokardiyal stunning'in tekrarlayıcı ataklarından sonra ortaya çıkar. Başlangıçta kronik stunning olarak değerlendirilmiştir. Stunning ve hibernasyonun ortak özelliği sol ventrikül disfonksiyonunun reversibl olmasıdır. Tekrarlayan stunning'in son safhası ve daha az stabil, daha az reversibl bir formu olarak kabul edilir. Biyopsilerde miyofibril içeriğinin kaybı, hücresel şişme ve artmış glikojen içeriği, kontraktıl proteinlerde bozulma ve miyokardiyal apoptoziste artış saptanmıştır.

Tablo4:Miyokardiyal stunning ve hibernasyon arasındaki farklar

	Miyokardiyal stunning	Miyokardiyal hibernasyon
Özellikleri	a)Şiddetli iskemiye izleyen saatler, günler veya haftalar içinde oluşan geçici kontraktıl disfonksiyondur b) Koroner kan akımı normal olsa bile kontraktıl fonksiyonlar depresedir	a)Kronik bir olaydır b)Koroner kan akımı azalmıştır c)Reversibl miyokard vardır d)Kan akımı normale döndürüldüğünde anormallik geriye döner
Mekanizması	a)Oksijen kaynaklı serbest radikalle b)Kalsiyum homeostazisinde bozulma	a)Koroner kan akımındaki şiddetli azalma b)Miyokardda tekrarlayan reperfüzyon olayları

Tedavisi	a)Oksijen radikal temizleyiciler (scavenger) b) Ca kanal blokerleri c)Adenozin agonistleri d)K ^{ATP} kanal açıcıları Volatil anestetikler (izofluran)	a)Hastanın semptomatik durumu önemlidir b)Koroner anatomisinin angioplasti veya cerrahiye uygunluğu önemlidir c)Canlı miyokard dokusunun varlığının gösterilmesi önemlidir d)Revaskülarizasyonsuz medikal tedavi hibernasyonda yetersiz kalmaktadır e)Gen tedavisi f) İskemik kalp hastalığının bağılısol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma KABG ile düzeltilmektedir
----------	---	---

2.10. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik özellikleri

Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında α_1 ve α_2 reseptörler bulunmaktadır. α_2 reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir (SSS, damar düz kası gibi efektif organlar ve özellikle sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilen dokular). Yapılan radyoligand bağlama çalışmalarında α_2 adreseptörlerin α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} ve α_{2d} subtipleri olduğu gösterilmiştir.

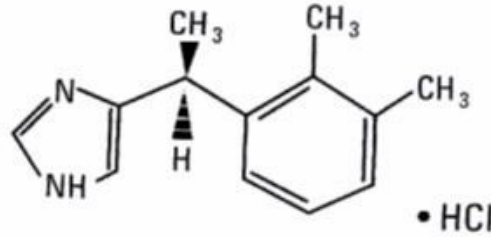
Tablo5: α_2 agonist etkiye sahip ilaçlar

ilaç adı	T1/2(saat)	α_2/ α_1	Agonist etki
Klonidin	9	200	Parsiyel
Mivazerol	4	400	Pür
Deksmedetomidin	2	1600	Pür

Sempatiksinir uçlarındaki α_2 adreseptörlerin presnaptik aktivasyonu noradrenalin salınımını engellemektedir. SSS'deki postsnaptik aktivasyon ise sempatik aktivitenin inhibisyonuna, endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtta azalmaya, anestezik ve opioid ihtiyacında azalmaya, sedasyon, anksiyolizis ve analjeziye neden olur. Ek olarak spinal korda bulunan α_2 adreseptörlere agonistlerin bağlanmasıyla analjezi sağlanır. SSS'deki çoğu adreseptörlerin noradrenerjik yollar ile beyin sapında özellikle de beyinde predominant noradrenerjik nükleus olan lokus seruleusda yüksek reseptör dansitesi vardır.

2.11. Deksmetomidin

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü $C_{13}H_{18}N_2HCl$ 'dir.



Şekil3:Deksmedetomidin hidroklorürün kimyasal yapısı

pKA:7,1, pH:4,5-7 arasında olan deksmedetomidin berrak, renksiz, izotonik bir solüsyondur. Yaklaşık 6 dakika'lık bir dağılım yarı ömrü ile hızlı bir dağılım fazı, ortalama 2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Radyoaktif işaretlenmiş dozunun %95'i idrarla ve %4'ü dışkıda metabolize edilmiş olarak elimine edilir. Major atılım metabolitleri glukuronoidlerdir. Deksmetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Deksmetomidin'in invitro olarak CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir, fakat bu inhibisyonun klinik önemi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir.⁽⁶⁵⁾

Sağlıklı erkek gönüllülerde deksmedetomidinin biyoyararlanımı değerlendirilmiş olup peroral, bukkal ve intramusküler uygulama sonrasında biyoyararlanım sırasıyla %16 (%12-20), %82 (%73-92) ve %104 (%96-112) olarak saptanmıştır.⁽⁶⁵⁾ IM uygulamada maksimum konsantrasyona 1,6-1,7 saatte ulaşılmaktadır. Bu süre transdermal uygulamada 6 saattir ve biyoyararlanım %88'dir.⁽⁶⁶⁾

Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik α_2 adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. α_2 selektivitesi, düşük ve orta derecedeki dozların yavaş verilmesiyle görülmektedir. α_2 adrenoreseptörlerin noradrenerjik transmisyonunda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestetik koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. α_2 adrenoreseptörler volatil anestetikler ve intravenöz anestetiklerin

ihtiyacını azaltmakla birlikte analjezik ve opioid koruyucu etkiye ⁽⁶⁷⁾ de sahiptirler.

Kullanım endikasyonları ve dozu:

Deksmedetomidinin tek başına anestezi indüksiyon ajanı olarak kullanım endikasyonu yoktur. Daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde adjuvan ajan olarak kullanılır. α_2 adrenoseptör agonistlerinin sedatif, anksiyolitik ve analjezik özellikleri premedikasyon amaçlı kullanım için ilgi çekmiş ve bunlar içindede en çok klonidin ve deksmedetomidin üzerinde yoğunlaşmıştır.⁽⁶⁸⁾ Hatta düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun bunlara ek olarak amnezik özellik taşıdığıda gösterilmiştir.⁽⁶⁹⁾ Endotrakeal entübasyon sırasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltması, intraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlama, anestezi ve analjezi gereksinimini azaltması önemli avantajlarıdır.^(70,71) Deksmedetomidinin sevofluran ile kullanımında anlamlı derecede düşük MAK gereksinimi olduğu gösterilmiştir.⁽⁷²⁾ Cerrahi işlemden 15 dakika önce 0,33-0,67 $\mu\text{g/kg}$ deksmedetomidin intravenöz (İV) olarak verildiğinde etkili bir sedasyonluşturur. Bu doz aralığında kullanıldığında endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı azaltır.⁽⁷³⁾ Ancak İV yolla anihemodinamik değişiklikleri önlemek için ani bolus tarzında uygulanmaz. İVkullanımda enjeksiyon enaz 10-15 dakika'da yapılmalıdır ve infüzyona devam edilecekse bu süre zarfındaki yükleme dozundan sonra devam edilmelidir. 24 saatten uzun süreli infüzyonlar yeterli çalışma bulunmadığından önerilmemektedir. Birçok çalışmada deksmedetomidinin postoperatif mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda sedasyon amacı ile kullanılan propofole alternatif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pek çok çalışmada sedasyon amacı ile deksmedetomidin kullanıldığında ventilatörden ayrılma (weaning) sırasında gözlenen hemodinamik değerlerin daha stabil olduğu gösterilmiştir.⁽⁷⁴⁾İntraoperatif sedasyon için 1 $\mu\text{g/kg}$ yükleme dozunun 10-15 dakika'da verilmesi uygun olur. Yükleme dozunun ardından 0,3-0,7 $\mu\text{g/kg/saat}$ idame dozuna geçilebilir.⁽⁷³⁾ α_2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinalkordda adreno reseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmedetomidinin analjezik koruyucu etkisi preemtif analjezik etki veya residüel aditif etki ile açıklanabilir. Uzunsüreli α_2 agonist kullanımından sonra α_2 agonistlerin ani kesilmesi sonucu tehlikeli hipertansiyon, anksiyete, tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize kesilme sendromu görülmektedir. Bu kesilme sendromu labetalol ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.⁽⁷⁵⁾ Selektif bir α_2 antagonist olan atipamezol 50 $\mu\text{g/kg}$ dozda,

deksmedetomidinin intramuskuler (İM) 2 µg/kg dozda oluşturduğu sedasyonu ortadan kaldırır. Bu geri dönüştürücü etki, midazolam eş sedatif dozundan daha hızlı gerçekleşir.⁽⁷⁴⁾

Kardiyovasküler cerrahide kullanımı:

Deksmedetomidin analjezi oluşturması, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltması ve sedasyon sağlaması nedeniyle kardiyovasküler cerrahide kullanım alanı bulmaktadır. Koroner arter cerrahisinde anestezi indüksiyonundan 30dakika önce 50ng/kg/dk ve cerrahi bitimine kadar 7ng/kg/dk deksmedetomidin infüzyonunun kan norepinefrin düzeyini, intraoperatif hipertansiyon insidansını ve fentanil gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Yüksek dozlarda (1µg/kgveüzeri) hipertansiyon ve taşikardiye karşı miyokardın enerji gereksinimini azaltmaktadır.⁽⁷⁸⁾

Deksmedetomidinin bolus uygulamalarında görülen hemodinamik değişiklikler bifaziktir. 2µg/kg deksmedetomidinin hızlı İV enjeksiyonu kan basıncında uygulama öncesine göre %22 artış ve kalp hızında %27 azalmaya neden olur. Budeğişiklikler enjeksiyondan beş dakika sonra oluşur. Kan basıncı artışı muhtemelen deksmedetomidinin periferik α-2 reseptörler üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Kalphızı 15 dakika sonra başlangıç hızına döner, kan basıncı ise iki saat sonra başlangıç değerinin %15 altına iner. Benzer dozda deksmedetomidin İM uygulandığında başlangıçtaki kan basıncı artışı görülmez, hem kan basıncı hemde kalp hızındaki değişiklikler bazal değerlerden sadece %10 oranında farklılık

⁽⁷³⁾ gösterir. Farklı çalışmalarda, deksmedetomidinin hem İM hem de İV uygulamalarında nadirende olsa bradikardi ve sinüs arresti oluşturabileceği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde deksmedetomidinin iskemik kalpte oksijen tüketimini azalttığı, akut oklüzyonda kan akımını noniskemik zondan iskemik zona yönlendirdiği gösterilmiştir.⁽⁷⁷⁾ Revaskülarizasyon sırasında esmolol tedavisine yanıt vermeyen intraoperatif taşikardi durumunda deksmedetomidin ile kalp atım sayısı azaltılabildiği belirtilmiştir.⁽⁷⁶⁾

Deksmedetomidinin serebral fizyoloji üzerine etkileri ve nöroanestezide kullanımı:

α2 adrenoreseptörler serebral vasküler yatakta oldukça geniş bir yayılım gösterirler ve bu reseptörlerin aktivasyonu spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olur. Kortikal kan damarlarında presinaptikα2 adrenoreseptörlerin aktivasyonu norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptikα2 adrenoreseptörler vasküler düz kastaki tonüsü artırabilir.

Böylece, deksmedetomidin infüzyonu hem direkt olarak (α2 agonistlerle ilişkili kalsiyum akışında artma) vasküler düz kas konstrüksiyonunu tetikler, hemde indirekt yoldan santral

sempatik aktivite de değişiklikler yapar ve serebral metabolik oranı azaltarak serebral kan akımını etkileyebilir. Serebral damarlarda oldukça yaygın bulunmalarına karşın serebral kan akımının kontrolü ve serebrovasküler reaktivite üzerine etkileri tam açık değildir. Dekmedetomidinin neonatal dönemde nöroprotektifetkiye sahip olduğu, korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik lezyonları önlediği⁽⁷⁹⁾ belirtilmiştir.

Kontrollü hipotansiyon ve deksmedetomidin:

Deksmedetomidin kalp atımhzı (KAH) ve ortalama arter basıncını (OAB) azalttığı için kontrollü hipotansiyonda faydalı bir ajan olabilir. Refleks taşikardiye yol açmaması ve sempatik sistem yanıtını bloke etmesi avantajlarıdır.⁽⁶⁶⁾

Analjezi ve deksmedetomidin:

Deksmedetomidin, analjezi oluşturmaı, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltması nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görölmektedir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. Klonidin imidazolin sınıfından bir α_2 adrenerjik agonist olmakla beraber bir miktar α_1 agonist özelliğide sahiptir. Dekmedetomidininde analjezik etkisi araştırılmıştır. α_2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize ederler ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal korda adreno reseptörlerin stimölasyonu sonucu olabilir. Dekmedetomidinin analjezik koruyucu etkisi preemtif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir. Sonuç olarak, sempatik aktivitenin inhibisyonu ve hemodinamik yanıtta azalma, anestezik ve opioid koruyucu etki ile birlikte sedasyon ,anksiyolizis ve analjezi oluşturmaı nedeniyle deksmedetomidin, günümüzde anestezi pratiğinde birçok alanda yaygın kullanımları bulunmaktadır. Dekmedetomidinile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.⁽⁶⁶⁾

2.12. Hayvan deneylerinde ratların kullanımı:

Laboratuvarda kolay üretilibilmeleri, sakin olmaları, kardiyak kollateral dolaşımlarının azolması ve daha önceki miyokardiyal İR modellerinde kullanılmaları nedeniyle deney hayvanı olarak rat seçtik.

Tablo6: Ratların genel fizyolojik bilgileri⁽⁸⁰⁾

Parametre	Ortalama değer
Yaşam süresi (yıl)	2,5-3,5
Rektal vücut ısısı (°C)	35,9-37,5
Vücut ağırlığı(gr)	250-520
Kalp atım hızı (atım/dk)	250-450
Sistolik arter basıncı (mmHg)	88-184 (116)
Ortalama arter basıncı (mmHg)	78-171 (99)
Diastolik arter basıncı (mmHg)	58-145 (90)
Solunum sayısı	100-150/dk

3.GEREÇ VEYÖNTEM

Araştırmamız Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından, G.Ü.ET-11.103 kodnumarası ile etik kurul izni alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'inde Ocak-2012 tarihinde gerçekleştirildi.

3.1 Denekler ve çalışma grupları

Araştırma amacı ile 24 adet erişkin erkek Wistar-Albino rat kullanıldı. Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Yapılacak tüm cerrahi işlemler ketamin ve xylazine anestezisi altında steril koşullarda gerçekleştirildi.

Sham grubu (Gr K, n=6): Bu gruptaki ratlara miyokart iskemisi yapılmaksızın sadece sol torokotomi yapıp kapatılıp, işlemten iki saat sonra anestezisi altında ratların miyokart kasları çıkartılarak ve bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

İskemi grubu (Gr İR, n=6): Bu gruptaki ratlarda 2000 ü/kg'dan heparin intraperitoneal verildikten sonra sol torokotomi yapıldı. 60 dakika süre ile sol ana koroner (LAD) ligasyonu yapılarak miyokard kasında iskemi gerçekleştirildi. 60 dakikalık iskemiyi takiben LAD ligasyonu kaldırılarak reperfüzyon başlatıldı. 120 dakikalık reperfüzyon sonrasında anestezisi altında ratların miyokart kasları çıkartılarak ve bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

İskemi ve Deksmetomidin grubu (Gr İR-D, n=6): Bu gruptaki ratlarda iskemi öncesi 2000 ü/kg'dan heparin ve 100 µg/kg dexmedetomidin tek doz intraperitoneal olacak şekilde uygulandı. Ratlarda sol torokotomi sonrasında 60 dakika süre ile LAD. ligasyonu ile miyokardiyal iskemi gerçekleştirildi. 60 dakikalık iskemiyi takiben ligasyon kaldırıldı ve reperfüzyon başlatıldı. 120 dakikalık reperfüzyon sonrasında anestezisi altında ratların miyokart kasları çıkartılarak ve bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

Deksmetomidin grubu (Gr D, n=6): Bu gruptaki ratlarda miyokart iskemisi yapılmaksızın, 2000 ü/kg'dan heparin ve 100 µg/kg dexmedetomidin tek doz intraperitoneal olacak şekilde uygulandı. Ratlarda sol torokotomi sonrasında 60 dakika süre ile LAD. ligasyonu ile miyokardiyal iskemi gerçekleştirildi. 60 dakikalık iskemiyi takiben ligasyon kaldırıldı ve reperfüzyon başlatıldı. 120 dakikalık reperfüzyon sonrasında anestezisi altında ratların

miyokart kasları çıkartılarak ve bu dokularda immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

3.2 Cerrahi yöntem

Deney başlangıcında; intramusküler enjeksiyonla, 50 mg/kg dozda ketamine hydrochloride (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 10 mg/kg'dan xylazine hydrochloride(Alfazyne, %2, Ege Vet) verilerek anestezi sağlandı. İşlem, bir ısıtma lambası altında, ratlar supin pozisyonunda iken gerçekleştirildi. Supin pozisyonunda yatırılıp cerrahi sahaları tıraş edildikten sonra boyun orta hatta yaklaşık 1cm'lik vertikal insizyon yapıldıktan sonra künt diseksiyonlarla trakeaya ulaşıldı ve 16 Gintraket (Medipro Nova Cath® İstanbul, Türkiye) ile trakeostomi açıldı (Resim 2a). Mekanik ventilatöre (Harvard Apparatus Rodent Model Ventilator, Inspiraasy, Hollstone, ABD) bağlanan ratlara işlem süresince %100 oksijen ile tidal volüm 10-15ml/kg ve solunum frekansı 65-80/dk olacak şekilde ventilasyon desteği sağlandı. (Resim 1). Sol 4. İnterkostal aralıktan yapılan insizyonla torokotomi yapıldı (Resim 2b). Perikart zarı soyuldu LAD sahasından 8/0 Prolenle geçilerek iskemi yapıldı (Resim 3a,3b).



Resim1:Mekanik ventilatör



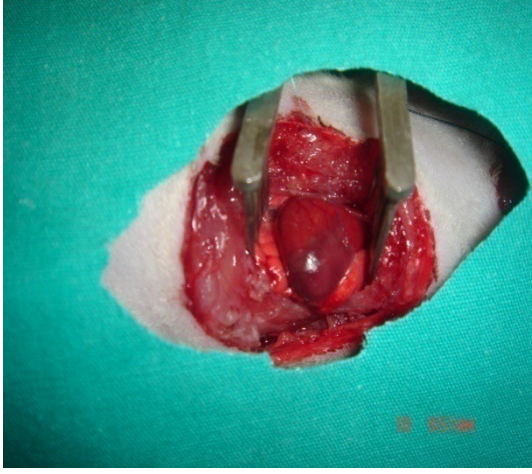
Resim 2a



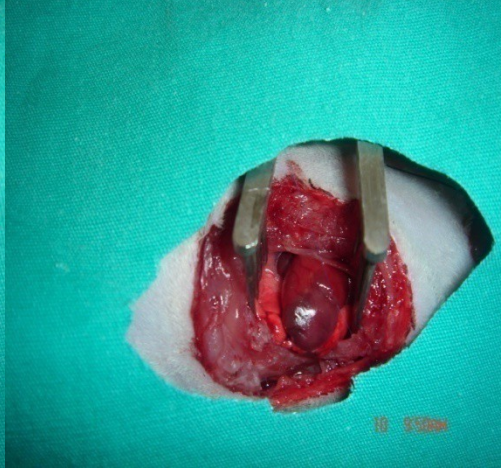
Resim2b

Ratın trakeostomi (Resim 2a) ve torakotomi sonrası görüntüsü (Resim 2b)

Şıçanlarda iskemi reperfüzyon modelinin oluşturulması Resim3'de gösterilmiştir.



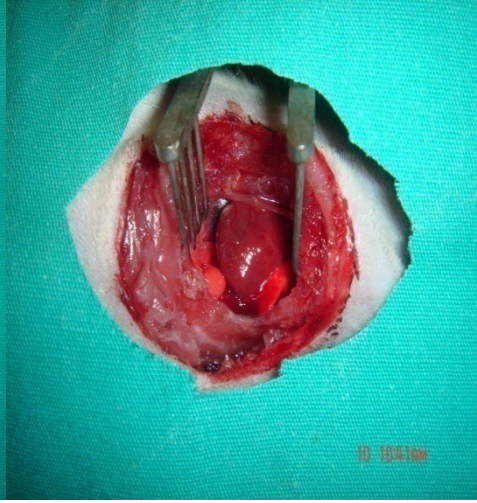
Resim 3a



Resim 3b



Resim 3c



Resim 3d

Resim3. Sıçan miyokardında iskemi/reperfüzyon modelinin oluşumu (a-b: İskemi, c-d:Reperfüzyon)

3.3 İmmünohistokimyasal değerlendirmeler

Örnekler %10 luk formolde fikse edildi. Farklı seviyelerdeki lezyonları görebilmek için kalp dokusu apeksten itibaren dilimlenerek tümüyle örneklendi. Doku takibinden sonra 4 mikronm'lik kesitler alınarak hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda myonekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem değerlendirildi. Bulgular değişikliklerin derecesine göre 0: yok, +1: hafif, +2: orta, ve +3: şiddetli olarak sınıflandırıldı.⁽⁹⁵⁾

3.4 Biyokimyasal değerlendirmeler

Alınan serum örnekleri -80 °C'de sıvı azotta dondurup saklandı. Çalışma sonunda tüm serumlarda; katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehid (MDA) ve glutatyon-S-transferaz (GST) seviyeleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

5. BULGULAR

Gruplar kalp kas dokusu myonekroz açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.007$). Myonekroz İR grubunda K ve D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.007$, $p=0.011$, sırasıyla). Ayrıca, İR-D grubunda myonekroz İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi ($p=0.018$), (Tablo 7).

Gruplar kalp kas dokusu Hücre infiltrasyonu açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.007$). Hücre infiltrasyonu İR grubunda K ve D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.006$, $p=0.009$, sırasıyla), Ayrıca, İR-D grubunda hücre infiltrasyonu İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi (Tablo 7).

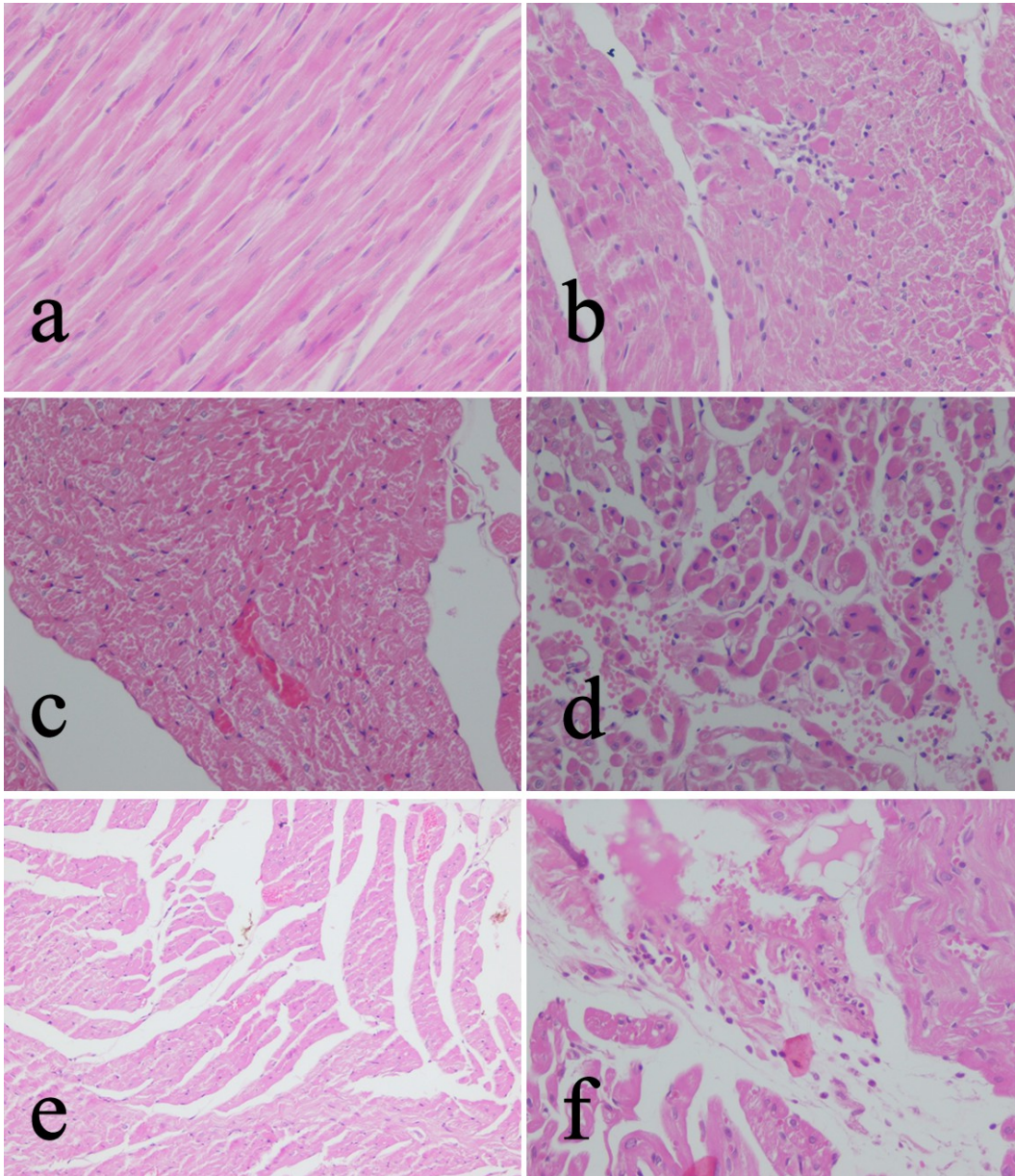
Gruplar kalp kas dokusu ödem açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.002$). Ödem İR grubunda K ve D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.002$, $p=0.002$, sırasıyla). Ayrıca, İR-D grubunda ödem İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi ($p=0.002$), (Tablo 7).

Tablo 7. Sıçanların kalp kas dokusunda histopatolojik veriler [Ortanca (% 25-75), (En az-En çok)]

	Grup K (n=6)	Grup D (n=6)	Grup İR (n=6)	Grup İR-D (n=6)	P**
Myonekroz	0,00 (0-1) (0-1)	0,50 (0-1) (0-1)	2,00 (1-2)*,+ (1-2)	1,00 (0,75-1) & (0-1)	0,007
Hücre infiltrasyonu	0,00 (0-0,25) (0-1)	0,00 (0-0,25) (0-1)	1,00 (1-2)*,+ (1-2)	0,50 (0-1) (0-1)	0,007
Ödem	0,00 (0-1) (0-1)	0,50 (0-1) (0-1)	2,00 (2-2)*,+ (2-2)	0,50 (0-1) & (0-1)	0,002

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ * $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; + $p < 0.05$: Grup D ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup İR ile karşılaştırıldığında

Ratların miyokard dokularının immünohistokimyasal preparatlarının ışık mikroskopunda elde edilen histopatolojik değişikliklere ait görüntüleri Resim 4 (a,b,c,d,e,f)'de gösterilmiştir.



Resim 4. a) Kontrol grubu; **b)** Hafif inflamasyon; **c)**Hafif myonekroz; **d)** Hafif ödem ve myonekroz; **e)** Orta derecede ödem; **f)** Orta derecede ödem ve hafif inflamasyon.

Gruplar serum MDA enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.036$). MDA enzim aktivitesi İR grubunda K ve D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.021$, $p=0.015$, sırasıyla). Ayrıca, İR-D grubunda MDA enzim aktivitesi İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi ($p=0.029$),(Tablo 8).

Gruplar serum SOD enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.008$). SOD enzim aktivitesi IR grubunda K grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0.009$). Ayrıca, İR-D grubunda SOD enzim aktivitesi İR grubuna göre anlamlı yüksek olarak tespit edildi ($p=0.004$), (Tablo 8).

Sıçanlara ait gruplar serum CATve GST enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0.203$, $p=0.666$, sırasıyla), (Tablo 8).

Tablo 8. Sıçanların serum örneklerinde oksidan durum parametreleri[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup K (n=6)	Grup D (n=6)	Grup İR (n=6)	Grup İR-D (n=6)	P**
MDA (nmol/L)	1.94 $\pm$ 0.30 (1.67-2.34)	1.91 $\pm$ 0.31 (1.50-2.34)	3.40 $\pm$ 1.09*,+ (2.00-4.34)	2.04 $\pm$ 0.40& (1.50-2.51)	0,036
CAT (IU/L)	163.97 $\pm$ 92.24 (87.84-322.08)	128.10 $\pm$ 35.49 (73.20-183.00)	99.55 $\pm$ 45.30 (51.24-161.04)	206.18 $\pm$ 115.22 (87.84-351.36)	0,203
SOD (U/L)	29.71 $\pm$ 1.87 (26.42-30.99)	26.00 $\pm$ 11.86 (14.73-47.24)	18.72 $\pm$ 6.43* (10.41-25.40)	32.34 $\pm$ 2.10& (29.21-35.05)	0,008
GST (mIU/L)	85.40 $\pm$ 17.15 (58.80-105.00)	84.84 $\pm$ 9.58 (71.40-96.60)	88.90 $\pm$ 18.29 (67.20-117.60)	77.70 $\pm$ 9.11 (63.00-88.20)	0,666

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ * $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; + $p < 0.05$: Grup D ile karşılaştırıldığında;

& $p < 0.05$: Grup İR ile karşılaştırıldığında.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standartsapma,Ortanca (%)

25-75) (En az-En çok) olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde, anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Ölçülebilen parametrelere Shapiro-Wilk testi uygulanarak dağılımın normal yada anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Bonferroni testi ile karşılaştırılma yapıldı. Normal dağılım göstermeyenler için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılma yapıldı.

6. TARTIŞMA

Hücrelerin sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için pro-oksidan ve antioksidan savunma mekanizmalarının dengeli bir şekilde çalışması gerekir. Fizyolojik koşullarda; miyokardiyal oksidan ve antioksidan denge, hücrelerde herhangi bir ciddi hasar gelişmeden çalışmaktadır. Herhangi bir sebeple iskemi (MI, perkütan koroner girişim sonrası, kardiyak cerrahi sırasında) ve ardından reperfüzyon olduğunda genelde iskeminin süresine bağlı olarak antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kalır ve hücrelerde artan SOR'lar çeşitli derecelerde hasar meydana getirir.⁽⁸¹⁾ Genellikle miyokard hücreleri reperfüzyon

sırasında, iskeminin oluşturduğu hasara yakın, bazende daha fazla hasar görmektedirler. Kardiyak cerrahide iskemik süre, yapılan operasyonun çeşidine göre değişmekle birlikte genellikle azaltılamadığından yapılan çalışmalar reperfüzyon sırasında oluşan hasarı azaltmada yoğunlaşmıştır. Yaklaşık 60 yıldır İR hasarının sonuçları ve korunma yöntemleri birçok araştırmacı tarafından daha detaylı çalışılmış ve günümüzde bu çalışmalar yoğunlaşarak devam etmektedir. Reperfüzyon sırasında, etkilenen alandaki hasarın yanında, sebebini tam olarak bilmediğimiz mekanizmalarla 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.

İskemi/reperfüzyon hasarı; prognozu, cerrahi başarıyı ve hastaların yaşam süresini etkileyen majör faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu hasarın olumsuz sonuçlarını azaltmak amacıyla yeni ilaçların ve tekniklerin geliştirilmesi son derecede önemlidir. Günümüzde kalp cerrahisinde genellikle kalp/akciğer pompası kullanılarak istemli miyokardiyal iskemi ve ardından reperfüzyon uygulanması, bu çalışmaların kalbe daha fazla odaklanmasına neden olmuştur. Miyokardiyal koruma alanında çok önemli gelişmeler olmasına rağmen, reperfüzyon sırasında kullanılacak ideal ilaç, teknik, solüsyon veya metod henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu durum, İR hasarının mekanizmasının tam açıklanamaması ve fizyopatolojisindeki karmaşıklık ile açıklanmaktadır. Bu çalışmalarda temel odaklanılan alan, hücrelerin hasarlanmasının patogenezindeki serbest oksijen radikallerinin üretiminin inhibisyonu, antioksidan mekanizmaların rolünün belirlenmesi ve antioksidan serbest radikal yakalayıcı tedavi d⁽²⁷⁾enemeleridir.

Olayların patogenezindeki mekanizmaların kısmi açıklanması, İR hasarından korunmak için birçok ilacı gündeme getirmiştir. Bunlar; vitaminler, Angiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, NO-donörleri, adenosin, Na⁺-H⁺değiştirici inhibitörleri, glutamat, aspartat, aprotinin, metilprednisolon, Ca⁺⁺ kanal blokerleri, ATP duyarlı K⁺kanal açıcıları, glukoz–insülin–K⁺solüsyonları, prostoglandinler, glutatyon, N-asetilsistein, pentoksifilin, C₁ esteraz

inhibitörü, Endotelin-1 reseptör antagonisti ve anestezik ajanlardır.

Literatür taramasında $\alpha 2$ reseptör agonisti olan deksmedetomidinin kardiyak İR hasarı üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan deneysel çalışma ile bu konuya katkı sağlanması amaçlandı. Modelimiz, miyokardın dominant perfüzyonunu sağlayan LAD arterinin oklüde edilmesi, sonra oklüzyon açılarak reperfüzyon sağlanması, İR öncesinde ilacı uygulayarak bu ilacın deneklerde oluşturduğu histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin tespit edilmesi üzerine kuruludur.

Miyokardiyal İR çalışmalarında, reperfüzyon sırasında miyokard hücrelerinde SOR'nin önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Artan bu SOR'nin en önemli hedef yapılarından biri de lipidlerdir. Bu sebeple lipid peroksidasyonu kimi çalışmacılar tarafından İR hasarında anahtar olarak kabul edilmektedir. Dokuda lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak farklı metodlar kullanılmakla beraber en çok kullanılan belirteçlerden biri MDA seviyesi tayinidir. MDA seviyesinin yüksekliği, lipidperoksidasyonunun yüksek olduğunun direkt göstergesidir. Yani İR hasarının azaltılabileceği hipotezinde kullanılan en önemli belirteç MDA'dır. Çalışmanın sonunda elde edilen bulgulara MDA'nın İR grubunda yüksek, İR-D grubunda düşük çıkması deksmedetomidinin İR hasarını azaltmada etkili olduğu yönünde yorumlandı.

İR hasarının azaltılabileceği hipotezinde kullanılan belirteçlerden bir diğeri de GSH-Px'dir. Glutasyon, superoksit anyonlarına karşı doğal bir temizleyicilik görevi üstlenir ve oksidasyona karşı hücre bütünlüğünü sağlamaya çalışır. Glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalma hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar⁽⁸²⁾.

Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki artma ise hidrojen peroksit temizleme faaliyetinin arttığının dolayısıyla SOR'ne bağlı hücre membran hasarı oluşma olasılığının azalmasının göstergesidir.

Bizim çalışmamızda serum GST ve CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı.

İR hasarının azaltılabileceği hipotezinde kullanılan belirteçlerden biri SOD'dır. SOD, serbestoksijen radikallerinin H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşmesini katalize eder ve aerobik tüm hücrelerde bulunur. Hücrelerdeki oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim

aktivitesi de artar. SOD aktivitesindeki artış ortamda yoğun miktarda SOR mevcudiyetinin aynı zamanda kuvvetli bir temizleme faaliyetinin göstergesidir.

Çalışmamızda SOD enzim aktivitesi İR grubunda K grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu. Ayrıca, İR-D grubunda SOD enzim aktivitesi İR grubuna göre anlamlı yüksek olarak tespit edildi. Bu durum deksmetomidinin iskemi öncesinde verilmesinin koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak elde edilen verilerde miyonekroz İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunurken, İR-D grubunda miyonekroz İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi. Bu bulgular, deksmedetomidinin miyonekroz gelişme yönünden koruyucu etkisinin bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Hücre infiltrasyonu İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. İR'nun hücre infiltrasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. İntraperitoneal uygulanan deksmetomidinin hücre infiltrasyonunu azalttığı görülmüştür, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ödem İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Ayrıca, İR-D grubunda ödem İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi. Bu sonuçlar, iskemi öncesi uygulanan deksmedetomidinin ratlarda ödem gelişme olasılığını azaltığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada ulaştığımız bulgular, başka çalışmalarla desteklendiğinde deksmetomidinin iskemi reperfüzyon hasarındaki protektif etkilerinin ayrıntılı olarak gösterileceği ve kullanım endikasyonlarının genişleyeceği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Taş, A. Desfluran ve propofol anestezisinin rat hepatik iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Kasım 2010.
2. Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı. Edirne: Ekim 2004; cilt 1, 197.
3. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. Free Radic Biol Med. 2000; 15;28(10):1456-62.

4. Steenberger C, Hill ML, Jennings RB. Volume regulation and plasma membrane injury in aerobic, anearobic, and ischemic myocardium in vitro. *Circ Res* 1987;57: 864-75.
5. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990; 137:1-53.
6. Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 1989;7: 255-6.
7. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58: 95-117.
8. [Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB](#). Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. [J Mol Cell Cardiol](#) 1973;5:395-407.
9. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81:637-47.
10. Groot H, Rau U. Ischemia-Reperfusion Injury: Processes in Pathogenetic Networks: A Review. *Transplant Proc* 2007;39:481-4.
11. Hergenç G. Kompleman Sisteminin Aterosklerozdaki Rolü. *Arch Turk Soc Cardiol* 2004; 32:28-37.
12. Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2004;21:401-9.
13. Arumugam TV, Magnus T, Woodruff TM, Proctor LM, Shiels IA, Taylor SM. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. *Clin Chim Acta* 2006;374: 33-45.
14. Frank MM. Complement and Kinin. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). *Basic and Clinical Immunology*. Beirut, Appleton and Lange. 1999;124-33.

15. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol* 1990;68:989.
16. Cadenas E. Mechanisms of antioxidant action. In: Tomris Özben, editor. *Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants*. New York: Plenum Press 1998;237-251.
17. [Cheeseman KH](#), [Slater TF](#). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
18. [Rangan U](#), [Bulkley GB](#). Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull* 1993;49:700-18.
19. Erden M, Serbest radikaller. *T. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi* 1992;12:201-7.
20. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanism of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell* 2002;282:C227-C241.
21. Hensley K, Robinson KA, Gabbita P, Salsman S, Floyd R, Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radical Biol Med* 2000;28:1456-1462.
22. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983;94:415-22.
23. Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991;5:733-42.
24. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Brits Med Bull* 1993;49: 481-493.
25. Morin D, Hauet T, Spedding M, Tillement JP, Mitochondria as target for anti-ischemic drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;49:151-174.
26. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular

reperfusion physiolog. Cardiovasc Res 2004;61:461-470.

27. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Ischemia-Reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1997;64:S24-30.

28. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res 2000;47: 446-456.

29. Anselmi A, Abbate A, Girola F. Myocardial ischemia, stunning, inflammation and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. Eur J Cardio-thorac Surg 2004;25:304-311.

30. Ertan T, Soran A, Kılıc M, Aşlar AK, Koc M, Cengiz O. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin (TAS) önemi. Cerrahi Tıp Bulteni 2001;2;4:154-167.

31. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. J Lipid Res 2000; 39:1529-1542.

32. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. Carcinogenesis 2000;21;3:361-370.

33. Unno N, Fink MP. Nutritional, physiologic, and pathophysiologic considerations of the gastrointestinal tract. Intestinal epithelial hyperpermeability. Mechanisms and relevance to disease. Gastroenterology Clinics 1998;27;2:289-307.

34. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact 2006;160:1-40.

35. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1999;68:1905-1912.

36. Gaeta LM, Tozzi G, Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subjects. *Clin Chim Acta* 2002;322:117-120.
37. [Barber DA](#), [Harris SR](#). Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1994;NS34: 26-35.
38. Muzykantov VR, Targeting of superoxide dismutase and catalase to vascular endothelium. *J Contr Release* 2001;71:1-21.
39. Seekamp A, Lalonde C, Zhu DG. Catalase prevents prostanoid release and lung lipid peroxidation after endotoxemia in sheep. *J Appl Physiol* 1988;65:1210-1216.
40. Altuntaş I, Delibaş N, Doğuç DK, Özmen S, Gültekin. Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicol in Vitro* 2003;17: 153-157.
41. Pantke U, Volk T, Schmutzler M, Kox WJ, Site N, Grune T. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery. *Free Radical Biol Med* 1999;27: 1080-1086.
42. Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AI, Homer-Vannia Sinkam S. Reperfusion Syndrome: Cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007;41:177-93.
43. [Sakamoto H](#), [Corcoran TB](#), [Laffey JG](#), [Shorten GD](#). Isoprostanes--markers of ischaemia reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:550-9.
44. Nelson SK, Gao B, Bose S, Rizeq M, McCord JM. A novel heparin-binding, human chimeric, superoxide dismutase improves myocardial preservation and protects from ischemia-reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1296-1303.

45. Grisotto PC, dos Santos AC, Coutinho-Netto J, Cherri J, Piccinato CE, Indicators of oxidative injury and alternations of the cell membrane in sceletal muscle of rats submitted to ischemia and reperfusion. J Surg Resc 2000;92:1-6.
46. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A series of prostaglandin F-2 like compounds a reproduced invivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalized mechanism. Proc Natl Acad Sci 1990;87: 9383-9387.
47. [Murrell GA](#), [Francis MJ](#), [Bromley L](#). Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. Biochem J 1990;265:659-65.
48. Sun Z, Wang X, Lasson A, Bojesson A, Annborn M, Andersson R. Effects of inhibition of PAF, ICAM-1 and PECAM-1 on gut barrier failure caused by intestinal ischemia and reperfusion. Scand J Gastroenterol 2001, 36;1:55-65
49. Tokgöz G. Sitokinler. Klinik immünoloji 1997;11: 85-100.
50. Ladecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. Vurr Op Neurology 2001;14:89-94.
51. Barone FC, Arvin B, White RF. TNF- α : a mediator of focal ischemic injury. Stroke 1997;28: 1233-1244.
52. Feurstein GZ, Wang XK, Barone FC. Inflammatory mediators of ischemic injury: cytokine gene regulation in stroke. In: Gingsberg MD, Bogousslavsky J. Eds. Cerebro vascular disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management, Cambridge: Blackwell 1998, 507-531.
53. Dinarello CA. Biologic basis for IL-1 in disease. Blood 1996;87:2095-2147.

54. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18: 503-513.
55. Gayle D, Il yin SE, Miele ME, Plata-Salaman CR. Modulation of TNF- α , Mrna production in rat C6 glioma cells by TNF- α , IL1 β , IL-6 and IFN α : in vitro analysis of cytokine-cytokine interactives. *Brain Res Bull* 1998;47: 231-235.
56. Touzani O, Boutin H, Chuget J, Rothwell N. Potential mechanisms of IL-1 involvement in cerebral ischemia. *J. Neuroimmunol* 1999;100:203-215.
57. Rothwel N. IL-1 and neuronal injury: mechanisms, modification and therapeutic potential. *Brain Behav Immun* 2003;17:152-157.
58. Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C. Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. *JM ol Cell Cardiol* 1986;18:769-780.
59. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;66: 913-931.
60. Bolli R. The early and late phases of preconditioning against myocardial stunning and the essential role of oxyradicals in the latephase: anoverview. *Basic Res Cardiol* 1996; 91:57-63.
61. Corbucci GG, Lettieri B, Damonti V, Palombari R, Arienti G, Palmerini CA, Nitric oxide in ischemic and reperfused human muscle. *Clin Chim Acta* 2002;318:79-82.
62. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F. Biological effects of off-pumps on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur*

J. Cardio-thorac Surg 2003;24:260-269.

63. Ames A, Wright RL, Kowada M. Cerebral ischemia II, Theno-flow phenomén. Am J Pathol 1968;52: 437-453.

64. Heyndrickx GR, Millard RW, Mc Ritchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. JCI in Invest 1975;56:978-85.

65. Bhana N, Goa KL, Mc Clellan KJ. Dexmedetomidine Drugs 2000;59:263-268.

66. Günes Y, Gündüz M. Deksmedetomidin; Farmakolojik Özellikleri ve Anestezi Pratigindeki Yeri. Arsiv 2006;15:176.

67. Peden CJ, Cloote AH, Stratford N. The effect of intravenous dexmedetomidine premedication on the dose requirement of propofol to induce loss of consciousness in patients receiving alfentanil. Anaesthesia 2001;56:408-413.

68. Scholz J, Tanner PH. Alpha 2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. Current Opinion in Anaesthesiology 2000;13:437-442.

69. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. Anesth Analg 2000;90:699-705.

70. Shahbaz R. Arain, and Thomas J. Ebert. The efficacy, side effects and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation, Anesth Analg 2002;95:461-6.

71. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy.

Anesthesiology 1991;74:997-1002.

72. Fragen FJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 75 years. *J Clin Anesth* 1999;11:466-470.

73. Ronald D. Miller. *Miller's Anesthesia* Sixth Edition.

74. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30:1007-1014.

75. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:394-8.

76. Ruesch S, Levy JH. Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:316-318.

77. Roekaerts P, Prinzen F, Willingers H. The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. *J Cardiothorac Anesth* 1994;8.

78. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-345.

79. Laudénbach V, Mantz J, Evrard P. Dexmedetomidine protects against neonatal excitotoxic brain injury. 2000 ASA Meeting Abstract number A 732.

80. Sharp PE, La Regina MC. Important biological features. In: *The Laboratory Rat*. Suchow MA (ed), Florida: CRC Press. 1998;1-15.

81. Robicsek F, Schaper J. Reperfusion injury: Factormyth, JCardiac Surg 1997;12:133-7 (12).
82. [Wheeler CR](#), [Salzman JA](#), [Elsayed NM](#), [Omaye ST](#), [Korte DW Jr](#), Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity. [Anal Biochem](#) 1990;184: 193-9.

8.ÖZET

Herhangi bir sebeple iskemi ve ardından reperfüzyon olduğunda iskeminin süresine bağlı olarak antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kalır ve hücrelerde artan SOR' lar hasar meydana getirir. İskemik dokuların reperfüzyonu sırasında doku hasarına neden olan ve inflamatuvar reaksiyonlar zincirini aktifleştiren sitokinler salınmaktadır. Bu çalışmada ratlarda myokard iskemi/reperfüzyon hasarında deksmedetomidin'in etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmada deney hayvanı olarak kullanılan 24rat; GrupK (n=6):kontrol, GrupİR (n=6):iskemi-reperfüzyon, GrupİR-D (n=6): iskemi/reperfüzyon iskemi öncesinde deksmedetomidin, Grup D (n=6): iskemi/reperfüzyon olmaksızın deksmedetomidin olarak rastgele dört gruba ayrıldı. Kalpte 60 dakika iskemi sonrası 120 dk reperfüzyon sağlanan ratların kalplerinden alınan doku örneklerinde, SOD, GST, MDA, CAT düzeyleri ve histopatolojik parametreleri karşılaştırıldı.

MDA enzim aktivitesi İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Ayrıca, İR-D grubunda MDA enzim aktivitesi İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi.

SOD enzim aktivitesi IR grubunda K grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu. Ayrıca, İR-D grubunda SOD enzim aktivitesi İR grubuna göre anlamlı yüksek olarak tespit edildi.

Gruplar serum GST ve CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında; gruplar arasında fark bulunmadı.

Gruplar kalp kas dokusu myonekroz açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı. Myonekroz İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu . Ayrıca, İR-D gruplarında myonekroz İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi.

Gruplar kalp kas dokusu Hücre infiltrasyonu açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, hücre infiltrasyonu İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu.

Ödem İR grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Ayrıca, İR-D grubunda ödem İR grubuna göre anlamlı düşük olarak tespit edildi.

Bu sonuç itibarıyla, başka çalışmalarla desteklendiğinde deksmedetomidin iskemi reperfüzyon hasarındaki protektif etkilerinin ayrıntılı olarak gösterileceği ve kullanım endikasyonlarının genişleyeceği kanaatindeyiz.

9. SUMMARY

The Effect of Dexmedetomidin on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Rats

Depending on the duration of ischemia, reactive oxygen species (ROS), which are related to cellular injury, may occur after I/R injury of various etiology. As a consequence, structural deterioration is caused by free oxygen radicals increasing within the cell. Cytokines, which activate a series of reactions that cause tissue damage and inflammatory response, are released during reperfusion of ischemic tissues. In this study, we aimed to compare the effects of dexmedetomidin ischemia/reperfusion injury.

Twenty-four rats are randomly divided into four groups: Group C (n = 6): control; Group IR (n=6): ischemia/reperfusion; Group IR-D (n=6): ischemia/reperfusion-dexmedetomidin after ischemia; and Group D (n=6): dexmedetomidin

Heart tissue samples were obtained following 60 minutes of ischemia and 120 minutes of the reperfusion period to assess MDA, SOD, GSH and CAT levels. Histopathological parameters were also compared.

MDA levels were significantly higher in Group IR than in the Group C. Further, MDA levels were significantly lower in Group IR-D than in Group IR.

SOD levels were significantly lower in Group IR than in the Group C. Further, SOD levels were significantly higher in Group IR-D than in Group I/R.

GST and CAT levels were similar in all groups.

Myonecrosis in Group IR was significantly higher than in Group C. Additionally, myonecrosis in groups IR-D was found to be significantly lower than in Group IR.

Cell infiltration in Group IR were significantly higher than Group C.

Edema was found to be significantly higher in Group IR than in Group C. In addition, edema was found to be significantly lower in groups IR-D than in Group IR.

Based on the results, we believe that, the protective effects of dexmedetomidin on ischemia-reperfusion injury will be shown in detail and indication for use will be expanded, with support from other studies .

10-ETİK KURUL ONAYI



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 206-22054
KONU :

30/AL/2011

Sayın

Doç.Dr. Dilek ERER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Dilek ERER, Abdullah ÖZER, Yusuf ÜNAL, Mustafa ARSLAN, Ayşegül KÜÇÜK, Murat TOSUN, Mustafa KAVUTCU ve Mustafa BİLGE'den oluşan, G.Ü.ET-11.103 kod numaralı ve "*Ratlarda Deksmetomidin'in Miyokard İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkisi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-11.103 and entitled "*The Effect of Dexmedetomidin on Ischemia Reperfusion Injury in Myocart of Rat*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ad:	Abdullah
Soyad:	Özer
Doğum Yeri:	Kırıkkale-Keskin
Doğum Tarihi:	02/02/1974
Görev Yeri:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Ve Damar Cerrahisi AD.
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	dr-abdozer@hotmail.com

Tarih	Eğitim
1982-1985 1986	İlkokul: Kırıkkale Çiftevi Köyü İlkokulu Kırıkkale Hürriyet İlkokulu
1987-1989 1990-1991 1991-1992 1993-1999 2007-	Ortaokul: Kırıkkale Mustafa Necati Ortaokulu Lise:Kırıkkale Lisesi Lise:Ankara sincan Lisesi Yüksek Öğrenim: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yüksek Uzmanlık Eğitimi:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Ve Damar Cerrahi AD.Araş.Gör.Dr.
Akademik Ünvanları	
2007-	Araş.Gör.Doktor
İş Tecrübesi	
1999-2000	Artvin Borçka Merkez Sağlık Ocağı Hekimliği
2000-2002	Ankara Ayaş Devlet Hastanesi Acil Servis Hekimi
2002-2007	Ankara Ayaş Devlet Hastanesi Başhekim Yardımcısı
	Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar
	Ratlarda Deksmetomidinin Miyokard İskemi/ReperfüzyonHasarı Üzerine Etkisi