

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

**TEK TARAFLI ÜRETER OBSTRÜKSİYONU İLE
ERKEN VE GEÇ DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA YÜKSEK DOZ
SUGAMMADEKS KULLANIMININ BÖBREK
DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FİKRİYE DOĞRUL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MUSTAFA ARSLAN

ANKARA
TEMMUZ 2015

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

**TEK TARAFLI ÜRETER OBSTRÜKSİYONU İLE
ERKEN VE GEÇ DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA YÜKSEK DOZ
SUGAMMADEKS KULLANIMININ BÖBREK
DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FİKİRİYE DOĞRUL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MUSTAFA ARSLAN

ANKARA

TEMMUZ 2015

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Simge ve Kısaltmalar	v
Tablolar	viii
Resimler	viii
Şekil ve Grafikler	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sinir Kas Kavşağı ve Nöromusküler İletim	3
2.1.1. Nondepolarizan Nöromusküler Blok	4
2.1.1.1. Rokuronyum	6
2.1.2. Nöromusküler Bloğun Sonlandırılması	7
2.1.2.1. Sugammadeks Sodyum	7
2.2 Böbrek	11
2.2.1. Anatomi	11
2.2.2. Böbrek Kan Akımı	12

2.2.3. Böbreğin Fizyolojisi	13
2.2.4. Böbreğin Fonksiyonları	14
2.2.4.1. Glomerüler Filtrasyon	14
2.2.4.2. Su ve Elektrolit Dengesinin Ayarlanması	15
2.2.4.3. Arteriyel Kan Basıncının Ayarlanması	16
2.2.4.4. D Vitamini Sentezinin Düzenlenmesi	16
2.2.4.5. Eritrosit Yapımının Ayarlanması	16
2.2.4.6. Glukoneogenez	17
2.2.4.7. Metabolik Artıkların Atılımı	17
2.3. Böbrek Yetmezliği	17
2.3.1. Akut böbrek yetmezliği	18
2.3.2. Kronik böbrek yetmezliği	18
2.4. Üriner Obstrüksiyon	19
2.4.1 Üriner obstrüksiyona bağlı oluşan anatomik değişiklikler	19
2.4.2. Unilateral Üreter Obstrüksiyonunda böbrekte oluşan mikroskopik değişiklikler	20
2.5. Sıçanlarda KBY Modelleri	20
2.5.1. Toksik Modeller	20
2.5.2. Cerrahi Modeller	21

2.5.2.1. Sıçanlarda Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyon Modeli	21
2.6. Serbest Radikaller	21
2.7. Nitrik Oksit(NO)	22
2.8. Malondialdehid (MDA)	23
2.9. Böbrek Yetmezliği ve Lipid Peroksidasyonu	23
2.10. Böbrek Yetmezliği ve NO	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZET	68
9. SUMMARY	71
10. ÖZGEÇMİŞ	74
11. GÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı	76

SİMGE ve KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Sch: Süksinilkolin

NMBEİ: Nöromusküler bloke edici ilaç

IV: İntravenöz

PTC: Post-tetanik sayım

TOF: Dörtlü uyarı dizesi

EKG: Elektrokardiyografi

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

Cl⁻: Klor

Ca⁺⁺: Kalsiyum

ADH: Antidiüretik hormon

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

PAF: Platelet aktive edici faktör

NO•: Nitrik oksit

SOR: Serbest oksijen radikalleri

O₂• -: Süperoksit radikali

H₂O₂: Hidrojen peroksit

OH•: Hidroksil radikali

NOS: Nitrik oksit sentetaz

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz

iNOS: Uyarılabilir nitrik oksit

MDA: Malondialdehit

TBA: Tiobarbitürikasit

Grup K: Kontrol grubu

Grup ÜO1: Üreter obstrüksiyonu 1. hafta kontrol grubu

Grup ÜO1S: Üreter obstrüksiyonu 1. hafta sugammadeks grubu

Grup ÜO3: Üreter obstrüksiyonu 3. hafta kontrol grubu

Grup ÜO3S: Üreter obstrüksiyonu 3. hafta sugammadeks grubu

AD: Anabilim dalı

H&E: Hematoksilen&Eozin

GV: Glomerüler vakualizasyon

TD: Tubüler dilatasyon

VVH: Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi

THDN: Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz

BSD: Bowman kapsül dilatasyon

THS: Tubüler hyalin silindirler

Lİ: Lenfosit infiltrasyonu

THD: Tubüler hücre dökülmesi

NMB: Nöromusküler blokaj

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

TABLÖLAR

Tablo 1: Sol böbrek dokusu histopatolojik bulgular

Tablo 2: Sağ böbrek dokusu histopatolojik bulgular

Tablo 3: Oksidan durum parametre

RESİMLER

Resim 1: Sıçanlara mekanik ventilasyon uygulanması

Resim 2: Sıçanlardan doku örneklerinin alınması

Resim 3: Sıçanların sakrifiye edilmesi

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1: Nöromusküler Ünite

Şekil 2: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı

Şekil 3: Sugammadeks

Şekil 4: Sol kontrol

Şekil 5: Sol üreter obstrüksiyonu 1.hafta kontrol

Şekil 6: Sol üreter obstrüksiyonu 1.hafta-sugammadeks

Şekil 7: Sol üreter obstrüksiyonu 3.hafta kontrol

Şekil 8: Sol üreter obstrüksiyonu 3.hafta-sugammadeks

Şekil 9: Sağ kontrol

Şekil 10: Sağ üreter obstrüksiyonu 1.hafta kontrol

Şekil 11: Sağ üreter obstrüksiyonu 1.hafta-sugammadeks

Şekil 12: Sağ üreter obstrüksiyonu 3.hafta kontrol

Şekil 13: Sağ üreter obstrüksiyonu 3.hafta-sugammadeks

1. GİRİŞ

Nöromusküler bloke edici ajanlar, genel anestezi pratiğinde özellikle endotrakeal entübasyon sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Her ne kadar derin inhalasyon anestezisi ya da bölgesel sinir bloğu gibi yöntemler de endotrakeal entübasyon için kullanılabilirse de nöromusküler blokaj yapan ajanlar (kas gevşeticiler) günümüzde yaygın kullanıma sahiptirler. Fakat endotrakeal entübasyonu kolaylaştırma amaçlı yaptığımız nöromusküler blokaj; tam paralizi söz konusu olduğu için zor maske, zor ventilasyon ya da zor entübasyon durumlarında ya da ekstübasyon aşamasında kas gevşeticinin vücuttan uzaklaştırılması basamaklarından herhangi birinde sorun olduğunda hastanın oksijenasyonu üzerine olumsuz sonuçlar doğurabilecek düzeyde ventilasyon işini bozabilir.

Depolarizan kas gevşeticilerin aksine, nondepolarizan kas gevşeticilerde geniş bir seçenek alanı vardır. Yapısal özelliklerine ve etki sürelerine göre sınıflandırılırlar (1). Uzun etkili nondepolarizan kas gevşeticilerin klinik kullanıma girmesiyle kas gevşeticilerin etkisini geri çevirmek amacıyla antagonize edici ajanların kullanılması gerekmiştir. İdeal bir kas gevşetici antogonisti (tersine çevirici ajan) hızlı derlenme sağlamalıdır. Kas gevşetici uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, yüzeysel ya da derin her seviyedeki bloğu tamamen ortadan kaldırabilmelidir. Muskarinik etkileri olmamalıdır (2). Yakın zamanda siklodekstrin ile yapılan çalışmalar sonucunda yeni bir kas gevşetici antogonisti gama-siklodekstrin derivativesi olan sugammadex kullanıma

girmiştir (1,2). Böbreklerden atılımı ve ileri böbrek yetmezliğinde önerilmemesi bu yan etkiler üzerine çalışma yapmayı gerektirmiştir.

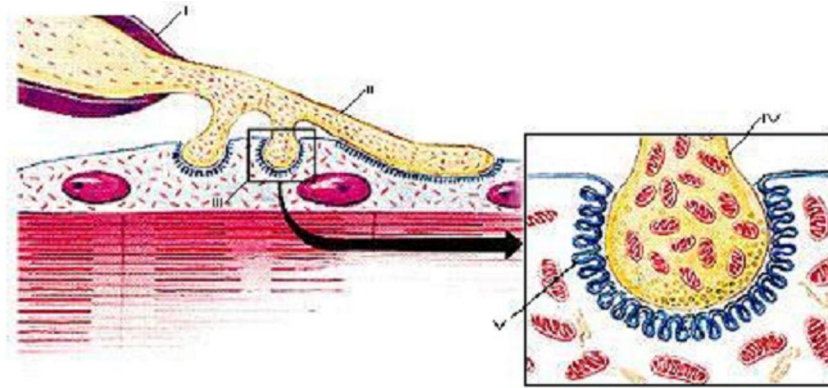
Böbrek yetmezliği; glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarındaki bozulma halidir. Böbrek yetmezliğinin iki tipi mevcuttur. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY): Böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde bozulmanın yol açtığı üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesi; Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY): Böbrek fonksiyonlarında haftalar ya da aylar içerisinde bozulmanın yol açtığı kronik ve ilerleyici kayıptır. Pratiğimizde karşılaşma olasılığımız gün geçtikçe artan KBY dünyada da büyük bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Tahminlere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin %13 kadarı bu rahatsızlıktan muzdarip olmakla birlikte, Beijing' in bir çalışması da Çin' de yine %13 oranında morbiditenin söz konusu olduğunu göstermektedir (3-5).

Bu çalışmada amacımız tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile erken ve geç dönem böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda rokuronyum ve vekuronyum ile olan bloğu geri döndürmek için selektif olarak geliştirilmiş bir siklodekstrin olan sugammadexin böbrek dokusu üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Sinir Kas Kavşağı ve Nöromusküler İletim

İskelet kasları, omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlardan başlayan büyük myelinli sinir lifleri ile innerve edilir. Myelinli motor lifler myelinsiz dallara ayrılarak iskelet kas liflerini uyarırlar. Bu dallar kas lifinin uzun eksenine paralel olarak uzanır ve lifin plazma membranı dışında kalır. Bu yapıya motor son plak denir. İskelet kasını kontrol eden motor nöronlar; gövdeleri spinal kordun ventral boynuzunda, aksonları periferdeki kas hücrelerine ulaşmak için bir metreye kadar uzanır (6). Bu yapılar *schwan* hücresi ile çevrilmiştir. Sinir ucu, kas lifinin orta kısmına yakın bir yerde lif yüzeyine gömülür ve sinir kas kavşağı denen bağlantıyı yapar. Kas ve sinir elemanının oluşturduğu, uyarıların iletilmesi ile ilgili bölgeye sinir kas kavşağı (sinaps) denir. Kavşak pre ve post sinaptik olarak iki membrandan ve aralarındaki sinaptik aralıktan oluşur (7-9).



Şekil 1. Nöromusküler Ünite (I-Miyelin, II-Serbest sinir ucu, III-Nörümusküler kavşak, IV-Kavşak öncesi membran V-Kavşak sonrası membran)

2.1.1 Nondepolarizan Nöromusküler Blok

Nondepolarizan ajanlar, asetilkolin ile yarışmaya girerek asetilkolinin reseptör ile bağlanmasını engelleyerek depolarizasyonu önlerler. Alfa alt birimine bağlanmalarıyla iyon kanalını açılmaz duruma getirerek membranın depolarize olmasını ve kasın kasılamaz duruma gelmesini sağlarlar (10,1). Sinaptik aralıkta ilaç konsantrasyonunun artmasıyla birlikte işgal edilen reseptör alanı artmakta ve blokaj derinleşmektedir.

Blokajın sonlanması kavşaktaki ilaç miktarının azalıp, asetilkolin miktarının artmasıyla gerçekleşir. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçların kullanılması sonucu, kavşaktaki asetilkolin konsantrasyonunun arttırılmasıyla; kas gevşeticilere rağmen asetilkolinin reseptörlere ulaşabilecek güce sahip olması sağlanır (10,10). Agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu, ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma karakterlerine bağlıdır (7,11,12).

Sugammadex ise, bir siklodekstrin türevi olan ve rokuronyum ve vekuronyum ile sıkı kompleksler oluşturarak kas gevşeticiyi uzaklaştıran yeni selektif antagonist ajandır.

Nondepolarizan kas gevşeticinin etkisinin ortadan kalkıp, iletimin yeterli hale geldiğini gösterebilmek için bazı bulgular değerlendirilir (13).

Klinik;

Solunumla ilişkisiz parametreler;

Gözleri geniş açabilmek

Dili sürekli ağız dışında tutabilmek

Elle kavramayı sürdürebilmek

Başı en az 5 saniye süre ile yukarıda tutabilmek

Etkili bir şekilde öksürebilmek

Solunumla ilgili parametreler;

Yeterli tidal volüm

En az 15-20 ml/kg vital kapasite

20-25 cmH₂O değerindeki negatif basınç sağlayan inspirasyon gücü

Uyarılmış cevaplar;

Tek seğirmenin kontrol yüksekliğine dönmesi

Yüksek frekansta stimülasyona karşı devamlı tetanik cevap alınması

Dörtlü uyarı oranının %90'ın üzerine çıkması

Bloğun tersine dönmesi redistribüsyona, kademeli metabolizmaya ve ilacın vücuttan atılmasına ya da asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini inhibe eden özel antagonist uygulanmasına bağlı olarak gerçekleşir.

etkilenmez. 0.6 mg/kg rokuronyum uygulamasında % 12-22 oranda idrarla, 1 mg/kg uygulamasında % 31 oranında idrarla ilk 12 saat içerisinde atılmaktadır. Sonuç olarak rokuronyumun % 31' i feçesle, % 27' si idrarla 4-8 günde atılır.

Rokuronyum, acil seri indüksiyonda Sch' ye alternatif, Sch kullanımının kontrendike olduğu malign hipertermi öyküsü, Sch alerjisi, varolan ya da beklenen hiperkalemi, kas distrofisi, subakut spinal kord hasarı, denervasyon sendromu, 48 saat önce gelişen ciddi yanık gibi durumlarda Sch yerine seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşetici ajandır.

2.1.2.Nöromusküler Bloğun Sonlandırılması

Nöromusküler bloğun tersine dönüşü, nondepolarizan kas gevşeticilerin kademeli difüzyonu, yeniden dağılımı, metabolizması, vücuttan atılımı (kendiliğinden tersine dönüş) veya spesifik tersine dönüştürücü bir ajanın uygulanmasına (farmakolojik tersine dönüş) bağlıdır.

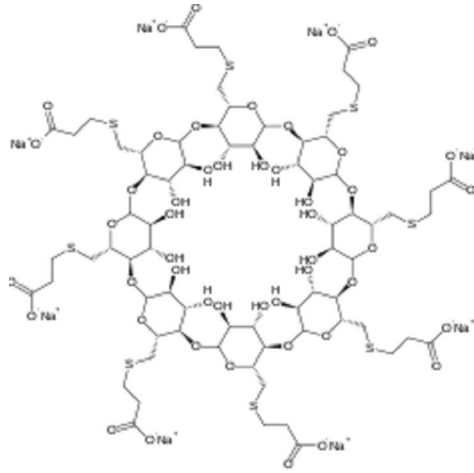
Günümüzde kolinesteraz inhibitörlerinin yanında selektif antagonist ajanlar da kullanıma girmiştir.

2.1.2.1. Sugammadex Sodyum (ORG-25969)

Siklodekstrinler (sikloamilazlar) 1891'lerin başında Villiers tarafından açıklanmış küçük dairesel polisakkaritlerdir, nişastadan bakteri (bacillus amylobakter) ile üretilmiştir (15,16). Halka sayısına göre adlandırılır; alfa:6, beta:7, gama:8 şeker halkası içerir. Siklodekstrinlerin suda çözünürlükleri iyidir (17). Siklodekstrinler yemeklerde, kozmetikte ve farmokoloji alanında 1970'den

beri güvenle kullanılmaktadır. Gamma-siklodektrin lipofilik iç yüz ve hidrofilik dış yüze sahiptir, dolayısıyla suda çözünebilir ve hidrofobik ilaçlar için hidrofilik taşıma ve ayrıca hidrofilik ilaçların geçirgenliğini artırarak etki gösterebilmektedir (18).

Sugammadex, kimyasal olarak g-siklodekstrinden modifiye edilmiştir. Diğer siklodekstrinler, ORG-25969 kadar etkili bulunmamıştır (19,20). Sugammadex amino steroid yapıda nöromusküler bloker olan rokuronyum ve vekuronyumu çevreleyecek şekilde dizayn edilmiştir (21).



Şekil 3. Sugammadex

Sugammadex plazmada serbest bulunan rokuronyum ve vekuronyuma selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanabilmektedir. Bu bağlanma sonucunda nöromusküler bileşkedeki nikotinik reseptörlere bağlanan rokuronyum ve vekuronyum miktarı azalmaktadır. Nöromusküler bileşkede meydana gelmiş olan blok geri döndürülmektedir. Oluşan sugammadex ve rokuronyum kompleksi

inaktive olup sugammadeksin farmokokinetik özellikleri ile vücuttan elimine edilmektedir (22). Rokuronyuma 1:1 oranında bağlanır. Vekuronyuma affinitesi rokuronyumdan zayıftır. Pankuronyuma affinitesi ise çok düşüktür (17,22). Rokuronyumun siklodeksrinlerde gözlemlenen çözünürlüğü, tercihen steroid yapıdaki bir nöromusküler bloke edici ilaç (NMBEİ) ile kompleks oluşturabilen ve dolayısıyla etkisini önleyebilen bir bileşiğin gelişimine neden olmuştur. Amaç, NMBEİ 'ın steroid yapıdaki kısmının tercihen lipofilik çekirdeğe girmesine izin veren ama çıkışını engelleyen bir bileşik oluşturmaktır (23,24). Rokuronyum ile blok sırasında, sugammadeks verilmesi plazmadan serbest rokuronyum moleküllerinin hızlı bir şekilde ayrılmasına yol açar. Kalan rokuronyum moleküllerinin nöromusküler kavşaktan plazmaya hareket etmeleri ile konsantrasyon gradiyenti oluşturur. Böylece nöromusküler kavşaktan plazmaya rokuronyumun diffüzyonu ile etkinliği hızlı bir şekilde sonlandırılır (22). Aminosteroidlerin aksine benzilizokinolinyum grubu kas gevşeticiler ve Sch ile olan blok antagonize olmaz (18,19).

Sugammadeks intravenöz (IV) yolla kullanılır. Derin blokta 4 mg/kg post-tetanik sayım (PTC 1-2); yüzeysel blokta 2 mg/kg dörtlü uyarı dizesi (TOF 2); acil geri döndürme dozu (PTC 1-2): 8-16 mg/kg dozlarda kullanılır. Doza bağlı olarak etki başlama süresi 1-3 dk'dır. Eliminasyon yarı ömrü 100 dk' dır. Vücutta metabolize olmaz. Plazma ya da eritrositlere bağlanmaz. Kan beyin bariyerinden ve plasentadan geçişi minimaldir. %80'i değişmeden 24 saat içinde böbreklerden atılır (25-27). Tek doz uygulamada derlenme eliminasyonla değil redistribüsyon ile olduğundan böbrek yetmezliğinde ilacın etkisi değişmez. Ancak kompleksin

atılımı belirsizdir. Sugammadeks-rokuronyum kompleksinin biliyer atılımı yoktur (18, 19).

Sugammadeks sonrası 24 saat içinde steroidal yapıdaki NMBEİ' ların verilmesi önerilmez. Verilmesi gerekirse nonsteroidal NMBEİ' ların verilmesi uygundur. Sugammadeks sonrası sisatraküryum bloğu yoğundur; Sch' de ise etki geç başlasa bile tam blok oluşur (25).

Sugammadeksle teorik olarak iki tip ilaç etkileşimi oluşabilir. Çıkarma etkileşimi; nöromüsküler bloker ajanı çıkarıp yerine başka bir ilaç sugammadekse bağlanabilir. Bu durum bloğun potansiyel rekürensi ile sonuçlanabilir. Kapsama etkileşimi; plazma konsantrasyonunu azaltmak için sugammadeks başka ilaca bağlanabilir, bu ilacın etkinliğinde azalma ile sonuçlanabilir. Çıkarma etkileşimine flukloksasilin ve fusidik asit; kapsama etkileşimine de oral kontraseptifler örnektir (28). Flufloksasilin ve progesteron alanlarda sugammadeks sonrası dozun atlanması önerilmektedir (25,26,29).

Yüksek dozlarda geçici hipotansiyon dışında kardiyovasküler yan etki görülmez. Kolinerjik transmisyona direkt etkileri yoktur, antimuskarinik ilaç gerektirmezler (18). Yapılan bir çalışmada elektrokardiyografide (EKG) QT uzaması sadece bir olguda gözlenmiştir (30). Ağrı, bulantı, kusma, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, öksürük, konstipasyon yaygın yan etkilerdir. Çok yüksek dozlarda ağızda metalik ya da acı tat görülmektedir. Yüksek dozlarda 24 saat içinde normale dönen idrar kreatinin, β_2 mikroglobulin, mikroalbumin ve N-asetil beta glukozaminidaz saptanır ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir (27).

Perioperatif nöromusküler iletimin takip edilmesiyle uygun dozda sugammadeks verilmesi ile blok geri döndürülmektedir (31). Geri döndürmede istenen hedef yeterli nöromusküler fonksiyonun sağlandığının düşünüldüğü TOF yanıtının %70 üzeri ya da buna karşılık gelen yanıtın (baş kaldırabilmenin 5sn sürmesi) gözlenmesidir (10,1). Derin blokta ve 'entübe edilemez, ventile edilemez' zor hava yolu durumlarında ideal bir ajandır. Hızlı seri indüksiyonda 1,2 mg/kg rokuronyumdan 3 dk sonra 16 mg/kg sugammadeks kullanılması sonrası düzelme, 1 mg/kg dozda Sch uygulamasına göre daha kısadır ve dolayısı ile acil durumlarda Sch'e alternatiftir (25,29). Yüzeyel blokta 2, derin blokta 4 mg/kg önerilmektedir (31).

2.2.Böbrek

2.2.1.Anatomi

Böbrekler retroperitoneal organlar olup paravertebral alanda yerleşmişlerdir. Oblik pozisyonda psoas kasının dış yanında bulunurlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola nazaran biraz daha aşağıdadır. Böbreğin uzun eksenini ormalde ortalama 12-14 cm olup kişilerin beslenme durumuyla ilgili olarak çok farklılık gösterir. Sağ böbreğin boyu sola nazaran biraz daha kısadır. Böbreklerin ağırlığı ortalama 140-170 gr 'dır (32). Böbrekler ön yüzde, periton aracılığıyla intraperitoneal organlarla komşuluk yapar. Sol böbrek üstte sürrenal gland, üst dışta dalak, üst içte mide, hilus bölgesinde pankreas kuyruğu ve altta ince ve kalın barsakla komşuluk yapar. Sağ böbrek

üstte sürrenal gland, üst içte karaciğer, hilusta duodenum ve altta kalın barsakla komşuluk yapar (32,33).

Böbrekler uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısmında korteks, iç kısmında medulla denilen iki ana bölgeye ayırt edilir (34).

Renal hilusta arter ve venle birlikte renal pelvis yer alır. Renal pelvis major ve minor kaliksler açılır. Minor kaliksler birleşerek üst, orta ve alt major kalikslere ve bunlar da renal pelvis açılırlar (32, 35). Renal pelvis tamamen intrarenal veya kısmen ekstrarenal durumda olabilir, alt orta tarafta üreterle devam ederek oluşan idrarı alt üriner sisteme boşaltırlar (36-38).

2.2.2.Böbrek Kan Akımı

Her iki böbreğe giden kanın miktarı 70 kg' lık normal bir insanda dakikada 1200 ml veya kalp debisinin %21' i kadardır.

Böbreğe gelen kanın büyük bir çoğunluğunu renal korteks almaktadır. Böbrek medullasına giden kan, peritübüler kapiller sistemin özelleşmiş bir kısmı olan vaza rekta tarafından sağlanır. Bu damarlar medullada Henle kıvrımlarına paralel olarak derinlere ilerler ve sonra kortekse dönerek venöz sisteme dökülürler. Vaza rektalar böbreklerin yoğunlaştırılmış idrar yapmasında önemli rol oynarlar (34, 39).

2.2.3.Böbreğin Fizyolojisi

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi olan nefron her bir böbrekte 1 000 000 -1 200 000 kadar bulunur (32, 40). Böbrek hasarı, hastalık veya yaşlanma ile nefron sayısı giderek azalır. 40 yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yıl için % 10 azalır. Her nefronun; kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü toplayıcı tübül olmak üzere iki ana bölümü vardır.

Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg) sahip olmakla beraber, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerüler kapillerler epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerüller bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüler kapillerden filtre olan sıvı önce bowman kapsülü içine ve ardından da böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar. Sıvı proksimal tübülden inen henle kıvrımına akar. Her kıvrımın bir inen bir de çıkan kolu vardır. Çıkan kolun sonundaki duvarında plak içeren kısma makula densa denir. Bu kısım nefron fonksiyonunun kontrolünde rol oynar. Sıvı makula densadan distal tübüle ulaşır. Distal tübülü birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül izler. Sıvı buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek, medullada seyreden ve medüller toplayıcı kanal denilen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar sonunda papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalır (34). Böbreklerin süzme fonksiyonu; glomerüler filtrasyon, maddelerin böbrek tübüllerinden kana geri Emilimi ve

kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu işlemleri sonucunda gerçekleştirilmiş olur.

2.2.4.Böbreğin Fonksiyonları

Böbreklerin temel fonksiyonu suyun ve elektrolitlerin fazlasını idrarla vücut dışına atmaktır. Böylece plazma hacmini, elektrolit dengesini ve bunlara bağlı olarak kan basıncını düzenler. Vücuttaki sodyum (Na^+), potasyum (K^+), klor (Cl^-), bikarbonat, hidrojen, kalsiyum (Ca^{++}), fosfat gibi elektrolitlerin plazma düzeylerinin ayarlanmasında birincil derecede etkilidir. Böbrekler su ve elektrolit dengesini sağlamanın yanı sıra, metabolik atıkların, yabancı maddelerin ve diğer solüt yüklerin idrar yoluyla atılmasını da sağlar. Tüm bu işlevleri filtrasyon, reabsorbsiyon, sekresyon yaparak yerine getirir (32, 41).

2.2.4.1.Glomerüler Filtrasyon

İdrar oluşumu glomerüler filtrasyon ile başlar. Glomerüler filtrat kan plazmasına çok benzemekle birlikte protein içeriği çok azdır. Peptit hormonlar gibi küçük proteinler filtrata geçerken, albumin gibi büyük plazma proteinleri ve globulinler filtrasyon bariyerinden geçemezler. Kandaki birçok düşük molekül ağırlıklı madde serbestçe filtre edilir. Serbestçe filtre edilebilen maddeler arasında; sodyum, potasyum, klor ve bikarbonat gibi iyonlar, glukoz, üre, nötral organikler, aminoasitler, insulin ve antidiüretik hormon (ADH) gibi peptidler vardır (37).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH); birim zamanda filtre edilen hacim olarak tanımlanır. Sağlıklı, genç erkek erişkinde, GFH 180 L/gün' dür; bu da 125

mL/dk' ya tekabül eder. İnsanlarda ortalama plazma hacmi yaklaşık 3 litredir, günde plazma hacminin 60 katı kadarı böbrek tarafından filtre edilir (41, 42).

2.2.4.2.Su ve Elektrolit Dengesinin Ayarlanması

Böbrekler, toplam vücut su miktarında değişiklik oluşturmada su alımına idrarla su atılımında değişiklik oluşturmak suretiyle vücut su dengesini ayarlarlar. Su da olduğu gibi, böbrekler değişken oranlarda mineralleri atabilirler, alımı ve atılımı dengeleyebilirler. Proksimal tübüllerde özellikle su, glikoz, küçük molekül ağırlıklı proteinler ve bazı iyonlar geri emilirler. Bu geri emilim su ile birlikte olduğu için buradaki ozmolarite izotoniktir. Henle kulpu primer idrarın hipertonic durumdaki sekonder idrara dönüşmesinde kilit rol oynar. Henle kulpunun inen ince kolunun suya geçirgen olması, sodyum ve diğer solütlere orta derecede geçirgen olması, çıkan kalın kolun suya geçirgen değilken diğer solüt yüklere geçirgen olması, böbrek medullasının derinliklerinde ultrafiltrata göre çok daha hipertonic bir ortam oluşturulmasını sağlar. Bu sayede difüzyon ve aktif taşıma ile elektrolit değişimi de kolaylaştırılmış olur. Suyu karşı geçirgenliği olmayan çıkan kalın koldan kortekse gidildikçe ise daha hipotonik bir ortam oluşur (32, 42). Distal tübülden çok yoğun ortama doğru aktif bir sodyum iyonu taşınması sağlanabilir. Bu mekanizma, su emilim ve atılımında oldukça önemlidir. Renin, aldosteron, anjiotensin ve vazopressin gibi hormon ve mediatörlerle kontrol edilen bu sistem, asit baz dengesinin, sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde yani homeostaz sağlanmasında etkilidir (15).

2.2.4.3.Arteriyel Kan Basıncının Ayarlanması

Kan basıncı, kan hacmine bağlıdır. Böbrekler de su ve hacim dengesinin idamesini sağlayarak, kan hacmi ayarlanmasına ve kan basıncı regülasyonuna da katkıda bulunurlar (32).

2.2.4.4.D Vitamini Sentezinin Düzenlenmesi

D vitamini sentezinin son aşaması böbreklerde olur. D vitamininin aktif formu olan kalsitrol (1,25-dihidroksikolekalsiferol-aktif D₃ vitamini) böbreklerde proksimal tübüllerde, 25-hidroksikolekalsiferolden sentezlenir. Kalsitrol kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi ve kemik yapılar da depolanması için gereklidir. Sentez hızının ayarlanması, kalsiyum ve fosfor dengesini kontrol eden hormonlar tarafından düzenlenir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda D vitamini sentez eksikliğine bağlı kalsiyum depolanmasında bozukluk olacağı için anormal kemik formasyonları görülür (32, 41, 44).

2.2.4.5.Eritrosit YapımınınAyarlanması

Eritropoetin, kemik iliğinde eritrosit üretiminin kontrolünde görev alan peptid hormondur. Ana kaynağı böbrekler olmakla birlikte az miktarda karaciğerde de sentezlenir. Eritropoetin, böbreklerin interstisyumunda bulunan hücre grubundan salgılanır. Böbreklerde parsiyel oksijen basıncındaki azalma eritropoetin salgılanmasını uyarır. Eritropoetin kemik iliğini uyararak eritrosit üretimini artırır. Böbrek hastalıklarında eritropoetin yapımı ve salgılanması bozulur, kemik iliği aktivitesi azalır ve anemi gelişir (41).

2.2.4.6.Glukoneogenez

Karbonhidrat alımının yetersiz olması ya da kesilmesi durumunda karbonhidrat olmayan kaynaklardan yeni glukoz sentezlenmeye başlanır (2, 37). Glukoneogenezin çoğu karaciğerde yapılmaktadır ancak uzamış açlıkta böbreklerde de gerçekleşir (32, 41).

2.2.4.7.Metabolik Artıkların Atılımı

Vücuttaki metabolik işlemlerden sonra oluşan son ürünler, çoğu zaman işlev görmez ve yüksek konsantrasyonlarda vücuda zarar verir. Bu artık ürünlerden aminoasitlerden oluşanlar üre olarak, nükleik asitlerden oluşanlar ürik asit olarak, kas yıkımı sonucu oluşanlar ise kreatinin olarak idrarla atılır. Safra tuzları, oksalatlar, organik asitler ve bazlar da böbrekten tübüllerden salgılanarak atılırlar. Penisilin ve salisilatlar gibi pek çok ilacın atılım yolu da yine böbrekler üzerindedir. Asit baz dengesinde de böbrekler en önemli düzenleyicidirler. Metabolik fonksiyonların yerine getirilmesinde pH' ın çok dar bir aralıkta (7,35-7,45) tutulması gerekir. Vücut asitliğinin bu dar aralıkta tutulması için böbrekler, akciğer ve karaciğerle uyumlu bir şekilde çalışırlar (32, 41).

2.3.Böbrek Yetmezliği

Böbreğin bu temel fonksiyonlarında bozulmalar olur ve değişik adaptif sistemler devreye girer. Böbrek yetmezliği akut veya kronik olabilir. Böbrek yetmezliğinin derecesinin belirlenmesinde kullanılan en objektif parametre glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesidir. Glomerüler filtrasyon değerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir.

2.3.1. Akut böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde bozulmanın yol açtığı üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesi olarak tanımlanabilir. Günümüzde ABY patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABY en sık tipidir (% 55-60) ve böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu, renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY, tüm olguların % 35-40 kadarıdır. İskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz intrinsik renal ABY'lerin % 90' dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde % 5' den az yer tutar (45).

2.3.2.Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir.

Glomerüler hücreler, nötrofil, monosit/makrofajlar, trombositler, kompleman ve koagülasyon sistemi, sitokinler ve büyüme faktörleri, platelet aktive edici faktör (PAF) gibi biyoaktif lipidler, anjiotensin II, endotelin, nitrik oksit (NO) ve serbest oksijen radikalleri (SOR) gibi birçok mediyatörün, renal hasar oluşumunda rol oynayabileceği düşünölmektedir. Renal hücrelerin enerji üretimini ve transport fonksiyonlarını bozabilen SOR; morfolojik lezyonların oluşumundan ve proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artmasından da

sorumlu tutulmaktadır. Hatta, prostaglandin, tromboksan ve PAF gibi vazoaktif lipidlerin salınımında rol oynadıkları da öne sürülmektedir (46, 47).

2.4.Üriner Obstrüksiyon

2.4.1.Üriner obstrüksiyona bağlı oluşan anatomik değişiklikler

Obstrüksiyona bağlı olarak gelişecek böbreğin yapısal ve morfolojik değişiklikleri, toplayıcı sistemin intrarenal veya ekstrarenal olmasına, obstrüksiyonun derecesine, süresine ve enfeksiyon olup olmamasına göre değişir.

Obstrüksiyon ne kadar proksimalde olursa ya da intrarenal yapıda renal pelviste böbrekler üzerindeki basınç etkisi o kadar fazla olacaktır. Artmış basıncın etkisi ile önce kalikslerde dilatasyon gözlenir.

Özellikle akut obstrüksiyonlarda erken dönemde hidronefroz veya dilatasyon görülmeyebilir. Daha sonra iskemik atrofi oluşur ve papillalar önce düzleşir, sonra konveksleşir. Obstrüksiyonun devamı halinde renal parankimal hasar oluşmaya başlar. En sonunda böbrek poş halini alır.

Böbrekte temel olarak intertisyel fibrozis, kollajen ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin birikimi görülmektedir. İntertisyel fibrozisin tübülleri ve intertisyel kapilleri oblitere ederek böbrek hastalıklarının çoğunda renal fonksiyon azalmasının majör belirleyicisi olabildiği varsayılmaktadır (48).

2.4.2. Unilateral Üreter Obstrüksiyonunda böbrekte oluşan mikroskopik değişiklikler

Mikroskopik değişikliklerin çoğu başlangıçta tübüllerle sınırlı iken, glomerüllerdeki etkilenme çok azdır (49, 50).

Yapılan bir çalışmada ilk olarak, epitelin yassılaşması ile tübüllerin lümeninin dilate olduğu, obstrüksiyonun yaklaşık 21. gününde mikroskopik kesitte renal parankimin birkaç alanında zor ayırt edilebilen tübüllerin varlığı saptanmıştır (49).

Başka bir çalışmada yirmi dört saatlik obstrüksiyonun sıçanlarda bölgesel böbrek dokusundaki hasara etkileri incelenmiş ve obstrüksiyondan sonra böbreğin papilla ve forniksinde hemoraji ve nekroz bulunduğu, apoptozise uğrayan hücrelerin erken dönemde (30. dakikasından sonra) saptandığı bildirilmiştir (51).

2.5. Sıçanlarda KBY Modelleri

Sıçanlarda KBY modelleri, oluşturulma şekline göre cerrahi modeller ve toksik modeller olmak üzere ikiye ayrılır.

2.5.1.Toksik modeller

- 1.Puromisin aminonükleosid adriamisin
- 2.Adenin
3. Kalsinörin inhibitörleri
4. Sisplatin

5. Aristolokolik asit

6. Folik asit

2.5.2. Cerrahi modeller

1. Subtotal nefrektomi veya enfarkt modeli (Artık Böbrek)

2. Tek taraflı üreter obstrüksiyon modeli

2.5.2.1. Sıçanlarda Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyon Modeli

Bu yöntemde üreterlerden birine bir klamp konur ya da sütürle ligasyon işlemi yapılır. Birinci haftanın sonundan itibaren hafif derecede fibrozis izlenmeye başlanır ve ikinci hafta sonunda interstisyel fibrozis belirginleşir. İki haftanın sonunda da böbrek fonksiyonları hafif derecede bozulma gösterebilir (52).

2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Bu yörüngeyi tamamlamak için başka bir molekülden bir elektronun koparıldığı zincirleme reaksiyonlara yol açar. Oksijene her defasında elektron transfer edilmesi süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil serbest radikali oluşumuna neden olur. Bunlar içerisinde hidroksil radikali lipid peroksidasyonu ve diğer toksik radikalleri oluşturduğu için şüphesiz en tehlikeli serbest radikaldir. Serbest radikaller son yıllarda birçok hastalık oluşumundaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır (53, 54).

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Oksijen dış yörüngesindeki eşleşmemiş 2 tane elektronuyla diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Son ürün olarak suya indirgenir ve bu arada kısmi redüksiyonla çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir (55, 56). Bunlar; Süperoksit Radikali ($O_2^{\bullet -}$), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hidroksil Radikali ($OH^{\bullet}$) dir. Nitrik Oksit ($NO^{\bullet}$) ise bir reaktif nitrojen türüdür.

2.7. Nitrik Oksit ($NO^{\bullet}$)

Nitrik oksit (NO), kardiyovasküler sistem, bağışıklılık sistemi ve sinir sistemi gibi temel organ ve sistemlerde hücreler arası mesajcı olarak görev alan ve çok kısa yarı ömre sahip bir serbest radikaldir. NO , L-Arginin'in guanidyum grubundan, NO sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenen diatomik serbest radikaldir (56). NOS ' un genetik yapı olarak endotelial ($eNOS$), nöronal ($nNOS$) ve uyarılabilir ($iNOS$) izoformları olmak üzere üç tipi tespit edilmiştir. Nöronal ve endotelial NOS kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlıdır.

Nitrik oksit; vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunun engellenmesi, oksijen ve serbest radikallerin temizlenmesi, normal vasküler permeabilitenin idamesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi, immün defansın güçlendirilmesi ve endotel hücrelerinin rejenerasyonu gibi birçok yaşamsal olayda etkin bir maddedir (58, 59).

2.8. Malondialdehid (MDA)

Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri de lipid peroksidasyonudur (60). Membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit de (MDA) lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerindendir (61). Biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunun ve serbest radikal aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan en kolay ve yaygın yöntem, MDA'nın tiobarbitürik asid (TBA) ile tepkimesidir (62). MDA, spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir (63).

2.9.Böbrek Yetmezliği ve Lipid Peroksidasyonu

Kronik böbrek yetmezliği, oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. ABY ve KBY hastalarında serum ve eritrosit MDA düzeylerinde artış, eritrositlerde hemoliz, platelet disfonksiyonları ve defektif iyon transportu oluşmaktadır (64).

Taccone-Galluci ve ark.' da diyalize girmemiş KBY olan hastalarda eritrosit MDA düzeyini yüksek bularak eritrosit membranında lipid peroksidasyon artışını rapor etmişlerdir (65). Benzer şekilde Dasgupta ve ark.' da düzenli hemodiyaliz hastalarının serum MDA değerlerini sağlıklı gruptan belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (66).

2.10. Böbrek Yetmezliği ve NO

Böbreklerde normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde NO 'in önemi büyüktür. NO böbreklerde renal arterler, makula densa, glomerüller ve tübülüslerden salgılanabilmektedir. NO renal kan akımı, renal otonöregülasyon, tübüloglomerüler "*feedback*", renin salınımı, natriüretikler ve tübüler fonksiyonların fizyolojisinde rol alır. Arteriyal kan basıncının artmasıyla endotelial NO salınımı artmakta ve böbrek tübülleri direkt etkilenecek, sodyum reabsorpsiyonu inhibe olmaktadır. NO renin salınımı üzerine başlangıçta inhibitör etki gösterirken; uzun süreli NO etkisi ile karşılaşma sonrasında bu etki tam tersi stimülasyon şeklinde olabilmektedir (67,68)

Myoglobinürik akut böbrek yetmezliği oluşturulan bir çalışmada da miyoglobinin'in direk tutucu etkisi ve oksidatif stres sonucu çok güçlü vazodilatör olan NO'in biyoyarlılığının azalması myoglobinürik akut böbrek yetmezliği sürecinde ortaya çıkmış olan renal vazokonstriksiyonu daha da artırarak tübüler hücre hasarı gelişimi ve nefron fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğru görülmüştür (69,70).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 27.11.2013 tarih ve G.Ü.ET-13.078 kod numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 30 adet, erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik tel kafeslerde saklandı. Beslenme ve su ihtiyaçları çalışma başlangıcına kadar serbest beslenme ile sağlandı.

3.1. Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi sıçanlar her grupta 6 adet olmak üzere, rastgele 5 gruba ayrıldılar: **Grup K:** Kontrol (n=6), **Grup ÜO1:** Üreter Obstrüksiyonu 1. Hafta Kontrol (n=6), **Grup ÜO1S:** Üreter Obstrüksiyonu 1. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadeks (n=6), **Grup ÜO3:** Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta Kontrol (n=6), **Grup ÜO3S:** Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadeks (n=6),

Böbrek yetmezliği oluşturmak için dört grup sıçana (Üreter Obstrüksiyonu 1. Hafta-kontrol, Üreter Obstrüksiyonu 1. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg sugammadeks, Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-kontrol, Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg sugammadeks) ketamin anestezisi altında

düşük abdominal insizyonla sağ üreter distaline ulaşp 2.0 mersilenle dikiş koyuldu.

Erken dönem için 1 hafta sonra, geç dönem için 3 hafta sonra ÜO1S, ÜO3S gruplarında bulunan sıçanlara intraperitoneal uygulanan 100 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer) enjeksiyonu ardından bir ısıtma lambası altında, sıçanlar supin pozisyonda iken kuyruk veninden 26 G intraket ile damar yolunun açılmasından sonra 16 G kanül ile trakeostomi açıldı ve kuyruk veninden ÜO1S, ÜO3S gruplarına 1 mg/kg rokuronyum verildikten sonra sıçanlar ventilatöre bağlanarak PEEP: 2, tidal volüm ortalama 2.5-3 ml, frekans 70-100/dk ve FiO₂: 1 olacak şekilde oksijen ile ventilasyon sağlandı (Resim 1). ÜO1S ve ÜO3S gruplarına sugammadex tek doz intravenöz 96 mg/kg olacak şekilde uygulandı. 30 dakikalık takip dönemi sonrasında intraperitoneal uygulanan ketamin (100 mg/kg) uygulaması sonrası abdominal aortadan alınan kan ile ÜO1, ÜO1S, ÜO3, ÜO3S gruplarındaki sıçanlar sakrifiye edildi (Resim 2,3). Alınan kan örnekleri -20 derecede saklanarak serumda MDA ve NO çalışıldı. Ötenazi sonrasında her iki taraf böbrek dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı ve histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu.



Resim 1: Sıçanlara mekanik ventilasyon uygulanması



Resim 2: Sıçanlardan doku örneklerinin alınması



Resim 3: Sıçanların sakrifiye edilmesi

3.2. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD'da yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan böbrekler, parafin bloklara alınıp 5 μ ' luk kesitleri yapıldıktan sonra Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme için Bostan ve ark.'nın skorlama tablosu kullanıldı (71). Her böbrek preparatı Glomerüler vakuolizasyon (GV), Tubüler dilatasyon (TD), Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman space dilatasyon (BSD), Tubüler hyalin silindirler (THS), Lenfosit infiltrasyonu (Lİ), Tubüler hücre dökülmesi (THD) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi. 4 nokta skorlama sistemi kullanıldı. 0: değişiklik yok. +1: minimal değişiklik. +2: orta şiddette değişiklik. +3: ciddi değişiklik olarak puan verildi.

3.3. Biyokimyasal İnceleme

Biyokimyasal inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'de değerlendirildi. Böbrek dokularındaki oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için MDA ve NO aktiviteleri değerlendirildi.

MDA tayini:

Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak yapıldı. Tiyobarbutirik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. On bes dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar nmol/g doku proteini olarak ifade edildi (72).

Nitrik Oksit (NO) Miktarının Tayini

NO'nin stabil oksidatif metabolitlerinin (NO₂⁻ ve NO₃⁻) konsantrasyonu serumda ölçülerek NO üretimi tayin edildi. Nitrit ölçümü Griess reaksiyonu ile yapıldı (73).

3.4. İstatistik Yöntem

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, (En az-En çok) olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler 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.

4.BULGULAR

Işık mikroskopisinde; obstrüksiyon uygulamadığımız taraftaki (sol) böbrek dokularında glomerüler vakuolizasyon (GV) düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.026$). ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür ($p=0,035$, $p=0,004$, sırasıyla), (Tablo 1, Şekil 4-8). Ayrıca, ÜO3S grubunda ÜO1 grubuna göre GV fazla tespit edilmiştir ($p=0,012$).

Benzer olarak sol böbrek dokuları arasında tubüler dilatasyon (TD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.046$). ÜO1, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür ($p=0,040$, $p=0,012$, $p=0,011$, sırasıyla), (Tablo 1, Şekil 4-8).

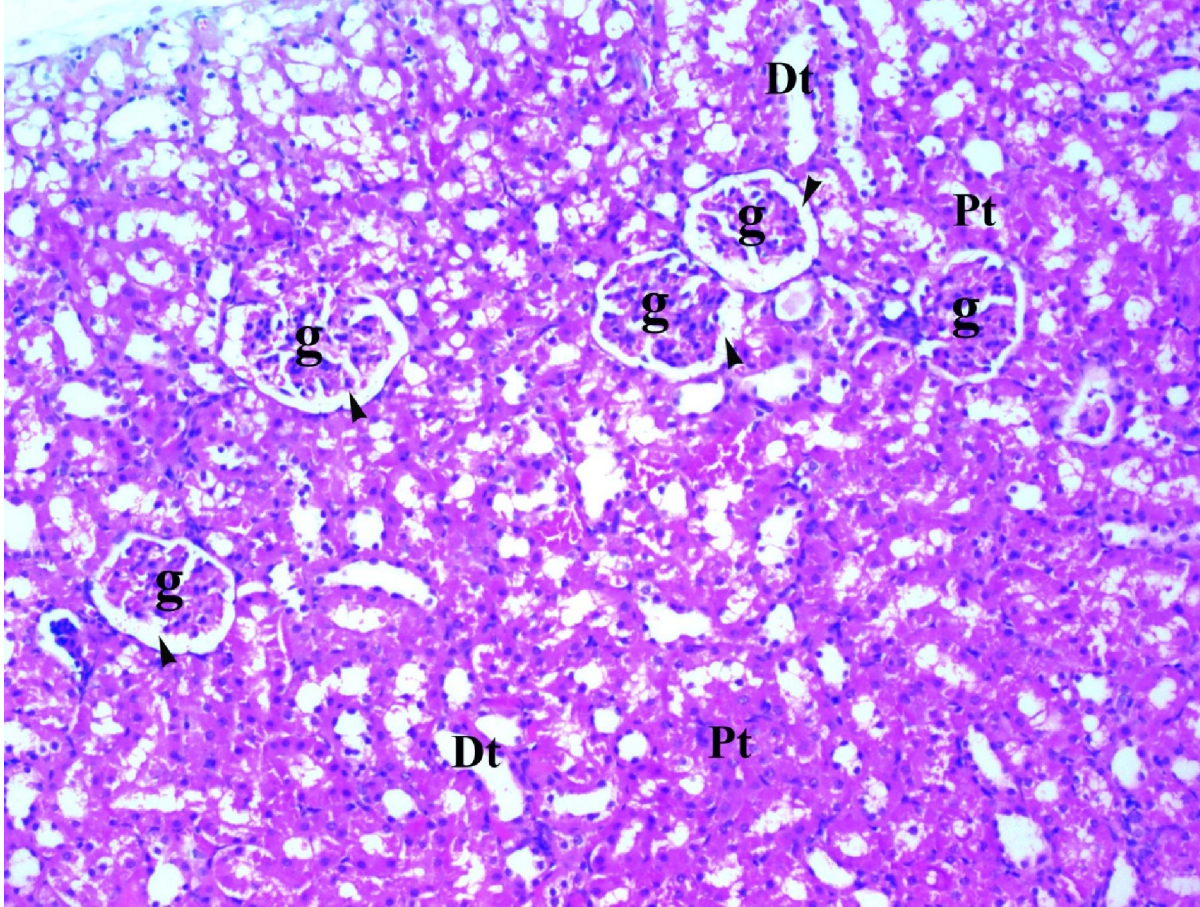
Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da sol böbrek dokularında gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,042$). ÜO1S ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p=0,045$, $p=0,004$, sırasıyla), (Tablo 1, Şekil 4-8).

Tablo 1. Sol böbrek dokusu histopatolojik bulgular [Ortalama $\pm$ SH]

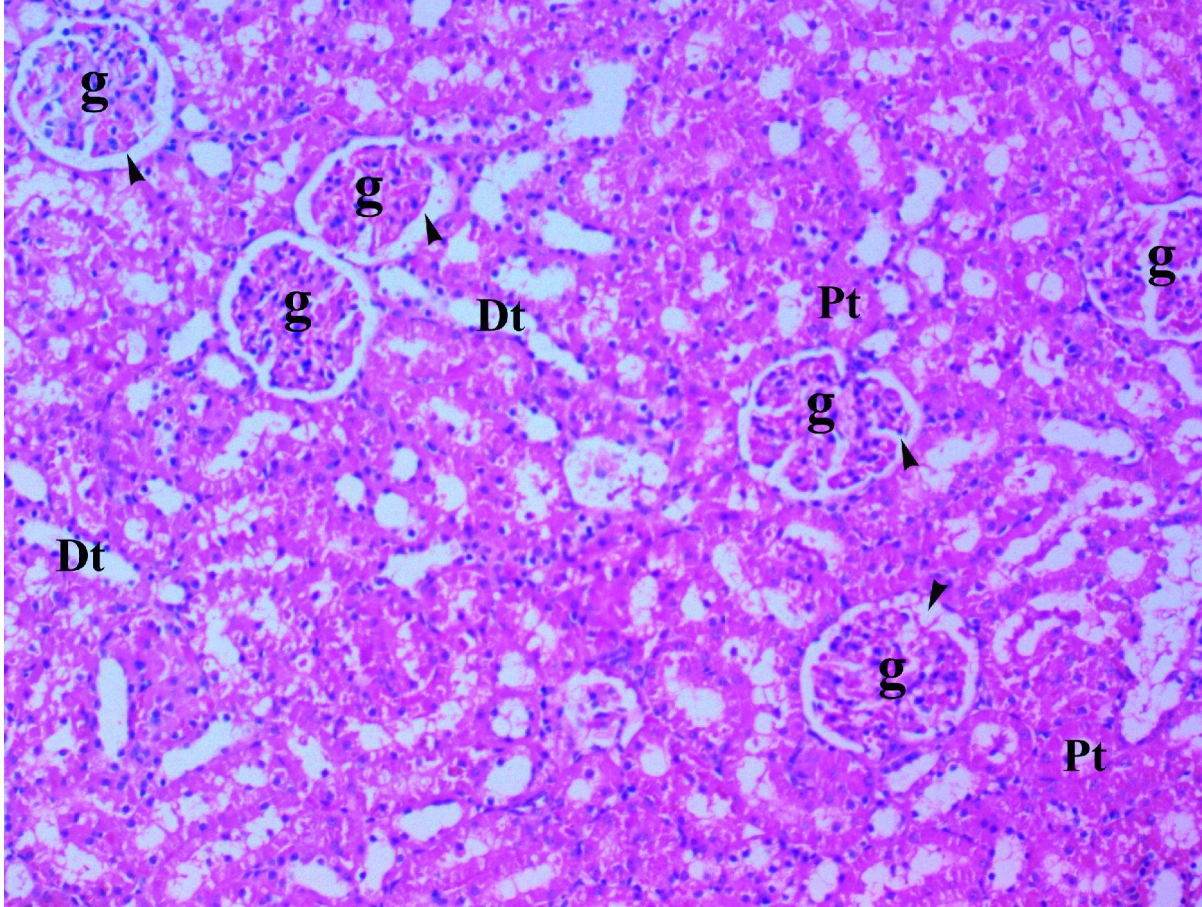
	Grup K (n=6)	Grup ÜO1 (n=6)	Grup ÜO1S (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO3S (n=6)	P**
Glomerüler vakuolizasyon (GV)	0.0 $\pm$ 0.0	0.17 $\pm$ 0.17	0.33 $\pm$ 0.33	0.60 $\pm$ 0.25*	0.83 $\pm$ 0.17*,&	0.026
Tübüler dilatasyon (TD)	0.50 $\pm$ 0.22	0.83 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.00*	1.17 $\pm$ 0.17*	1.33 $\pm$ 0.33*	0.046
Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH)	0.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.31	1.33 $\pm$ 0.66	0.33 $\pm$ 0.21	0.50 $\pm$ 0.34	0.285
Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz(THDN)	0.0 $\pm$ 0.0	0.33 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.33*	0.50 $\pm$ 0.22	0.83 $\pm$ 0.17*	0.042
Bowman space dilatasyon (BSD)	0.40 $\pm$ 0.25	0.33 $\pm$ 0.21	0.33 $\pm$ 0.33	0.20 $\pm$ 0.20	0.83 $\pm$ 0.17	0.279
Tübüler hyalin silindirler (THS)	0.33 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.00	0.40 $\pm$ 0.24	0.83 $\pm$ 0.17	0.205
Lenfosit infiltrasyonu (Lİ)	0.67 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.00	0.67 $\pm$ 0.21	1.17 $\pm$ 0.17	0.279
Tübüler hücre dökülmesi (THD)	0.67 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.83 $\pm$ 0.17	0.312

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

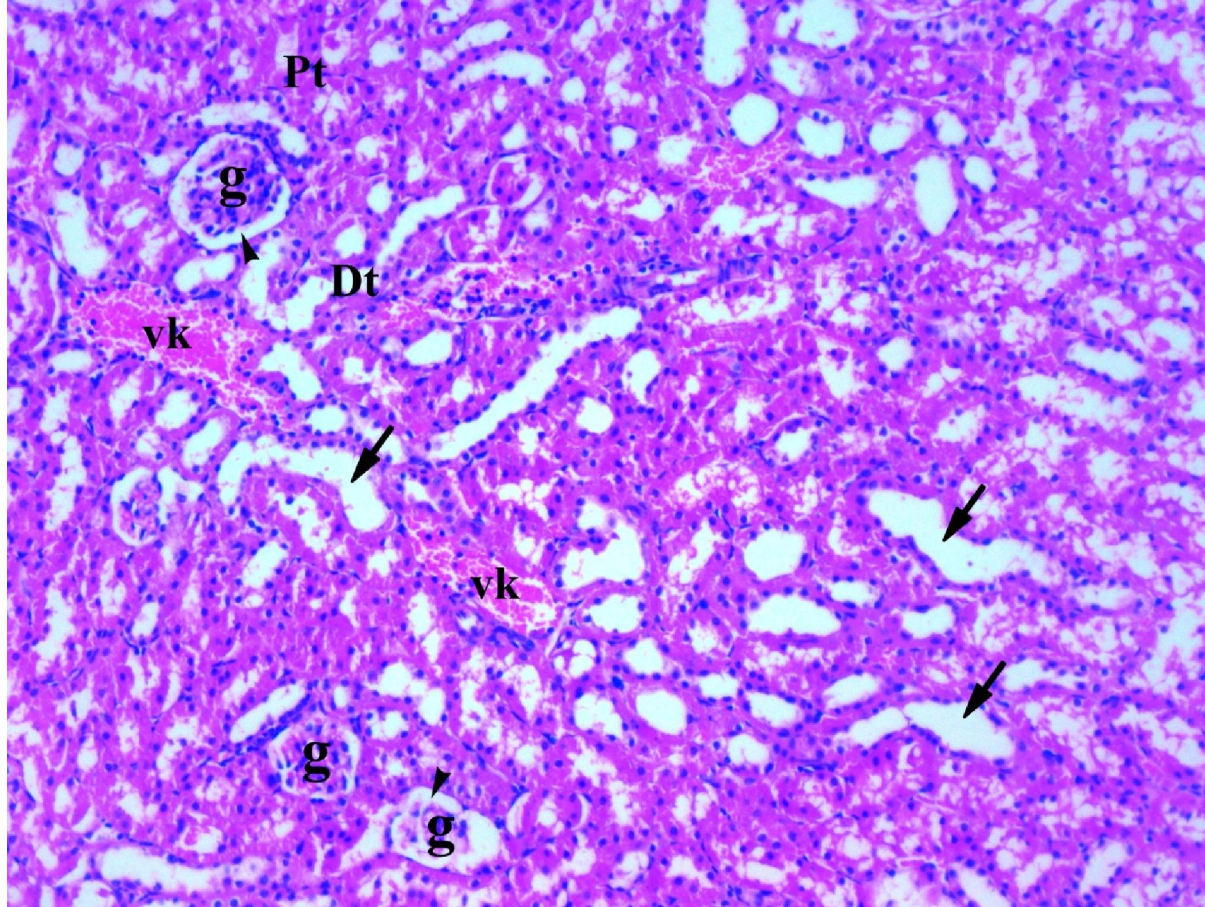
* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup ÜO1 ile karşılaştırıldığında



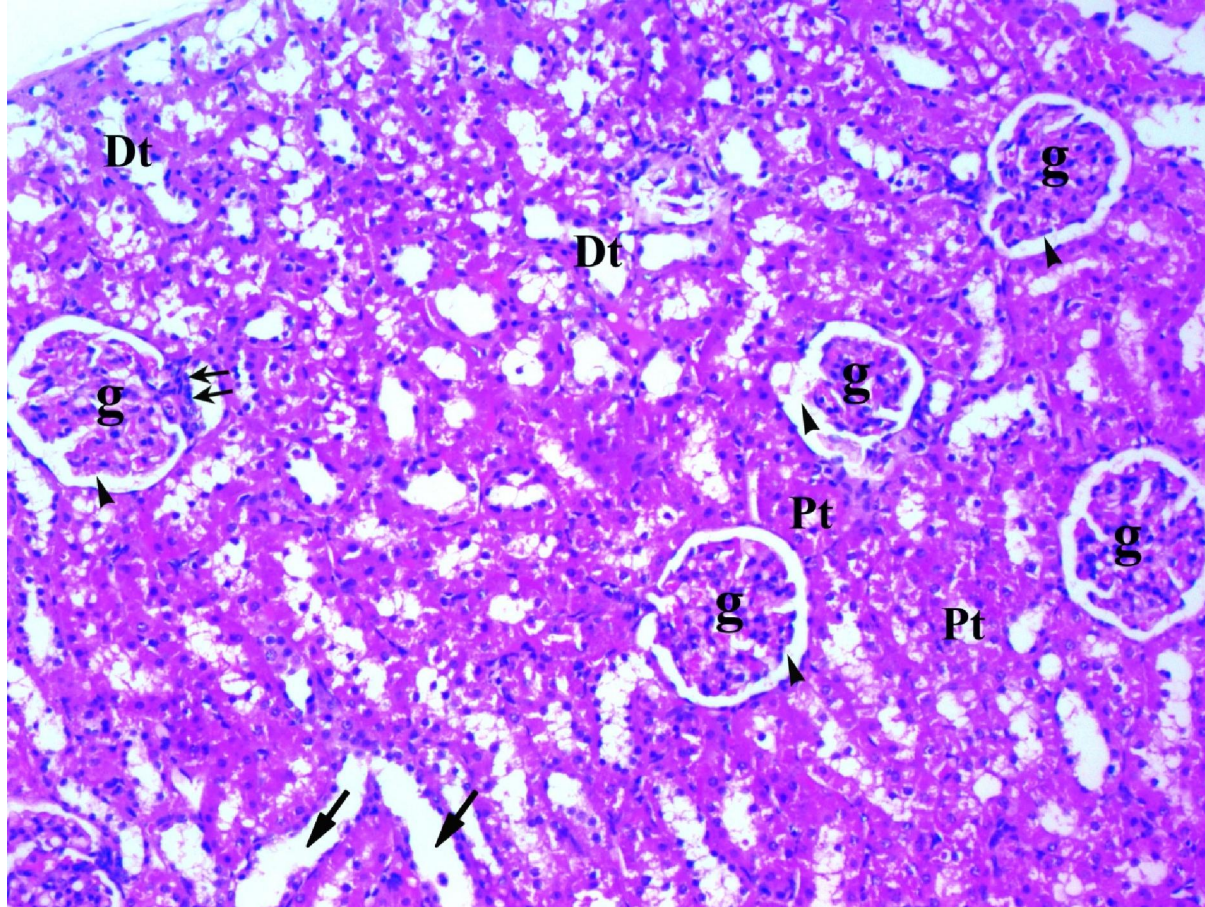
Şekil 4. Sol kontrol (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; Dt: distal tübül; Pt: proksimal tübül)



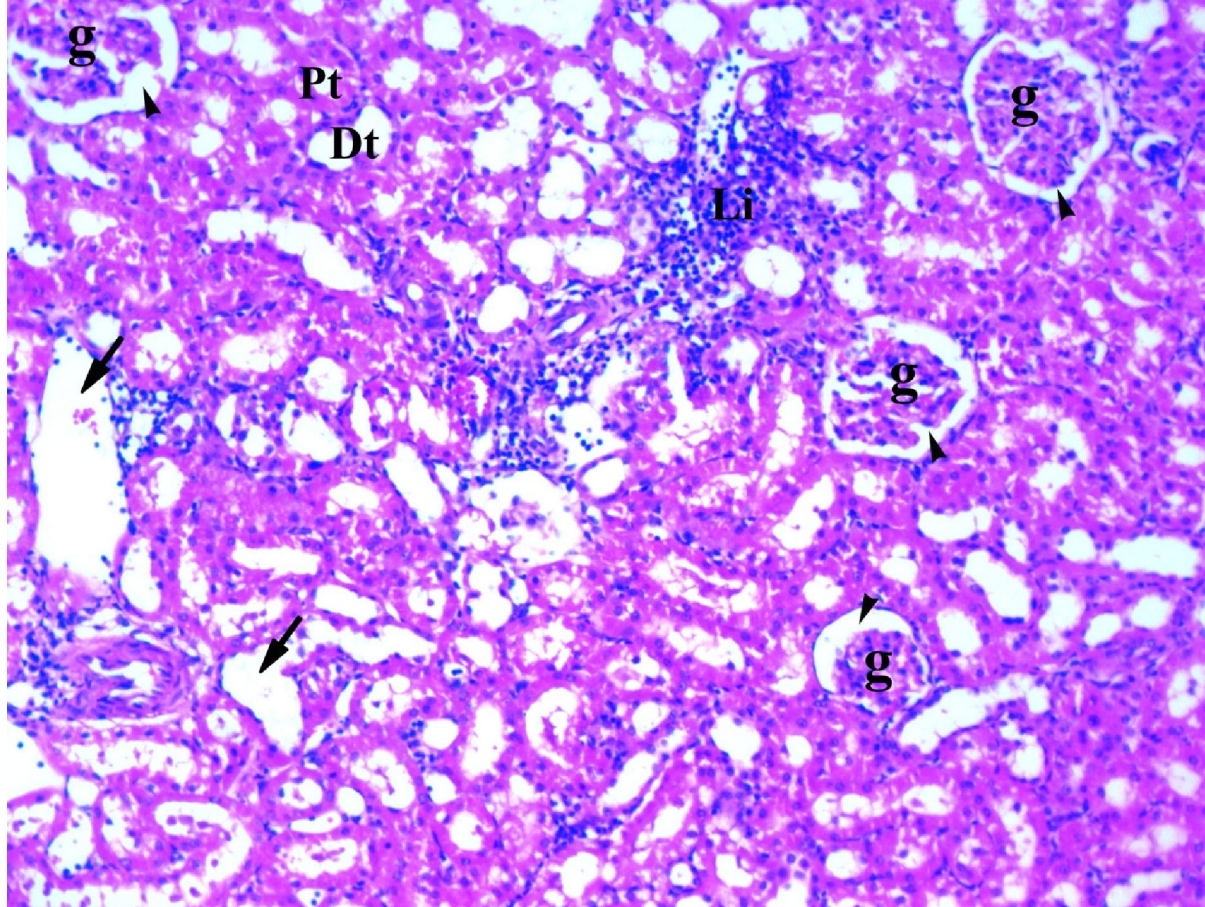
Şekil 5. Sol ÜO1 (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu;Dt: distal tübül; Pt: proksimal tübül)



Şekil 6. Sol ÜÖ1 Sugammadeks (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Dt: distal tübül; Pt: proksimal tübül; vk: vasküler konjesyon)



Şekil 7. Sol ÜO3 (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Dt: distal tübül; Pt: proksimal tübül; çift ok: makula densa)



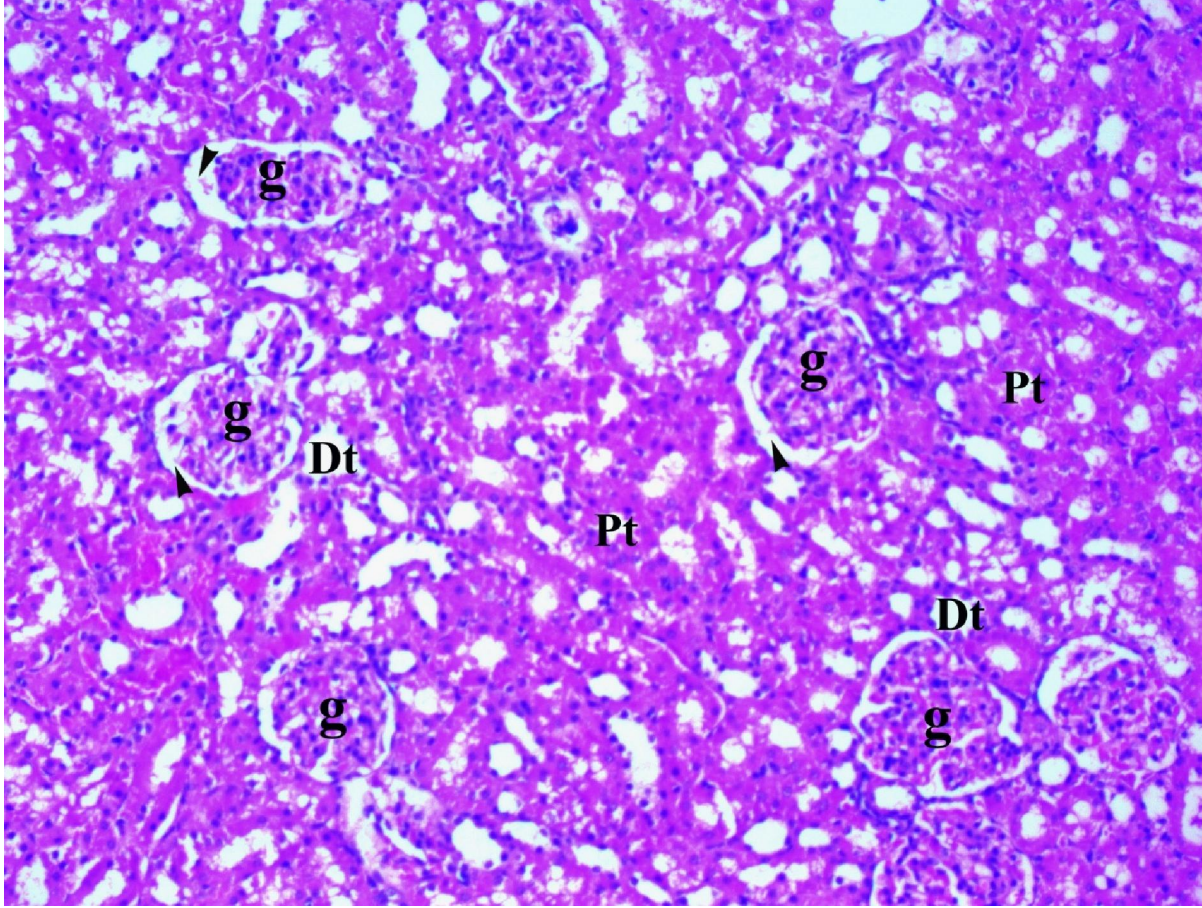
Şekil 8. Sol ÜÖ3 Sugammadeks (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Dt: distal tübül; Pt: proksimal tübül; Li: lenfoid infiltrasyon)

Tablo 2. Sağ böbrek dokusu histopatolojik bulgular [Ortalama $\pm$ SH]

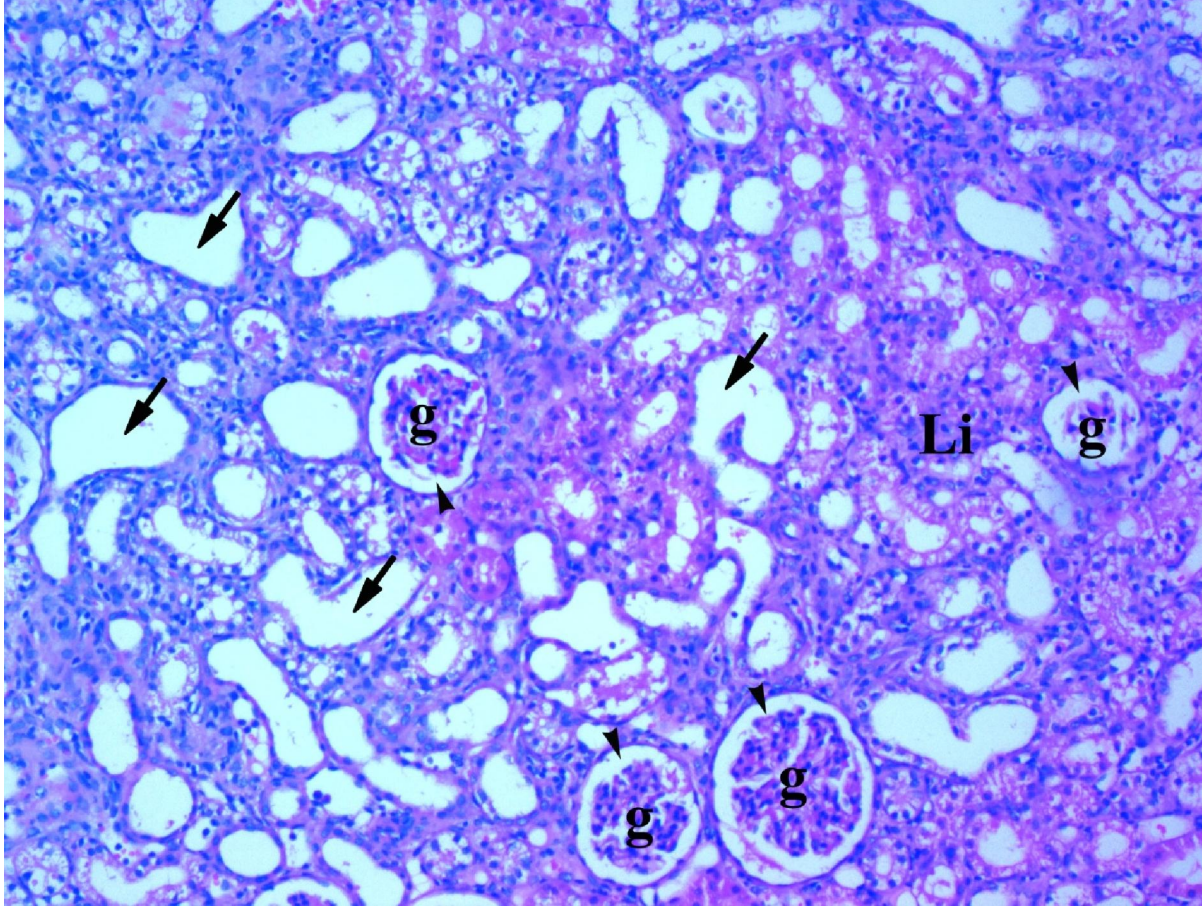
	Grup K (n=6)	Grup ÜO1 (n=6)	Grup ÜO1S (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO3S (n=6)	P**
Glomerüler vakuolizasyon (GV)	0.0 $\pm$ 0.0	0.67 $\pm$ 0.33	1.00 $\pm$ 0.58*	1.33 $\pm$ 0.33*	1.50 $\pm$ 0.22*	0.003
Tübüler dilatasyon (TD)	0.50 $\pm$ 0.22	2.33 $\pm$ 0.33*	2.67 $\pm$ 0.21*	3.00 $\pm$ 0.00*	3.00 $\pm$ 0.00*	<0.0001
Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH)	0.33 $\pm$ 0.21	2.00 $\pm$ 0.00*	2.00 $\pm$ 0.00*	2.67 $\pm$ 0.21*	3.00 $\pm$ 0.00*,&,*	<0.0001
Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz(THDN)	0.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00*	2.00 $\pm$ 0.36*,&	2.00 $\pm$ 0.00*,&	2.00 $\pm$ 0.00*,&	<0.0001
Bowman space dilatasyon (BSD)	0.00 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.33	1.17 $\pm$ 0.31*	1.33 $\pm$ 0.33*	0.003
Tübüler hyalin silindirler (THS)	0.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00*	1.67 $\pm$ 0.33*	1.00 $\pm$ 0.00*	1.67 $\pm$ 0.33*	<0.0001
Lenfosit infiltrasyonu (Lİ)	0.67 $\pm$ 0.21	2.00 $\pm$ 0.00*	2.33 $\pm$ 0.33*	2.67 $\pm$ 0.21*	2.67 $\pm$ 0.33*	<0.0001
Tübüler hücre dökülmesi (THD)	0.50 $\pm$ 0.22	1.00 $\pm$ 0.00	1.67 $\pm$ 0.33*	2.00 $\pm$ 0.00*,&	3.00 $\pm$ 0.00*,&	<0.0001

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

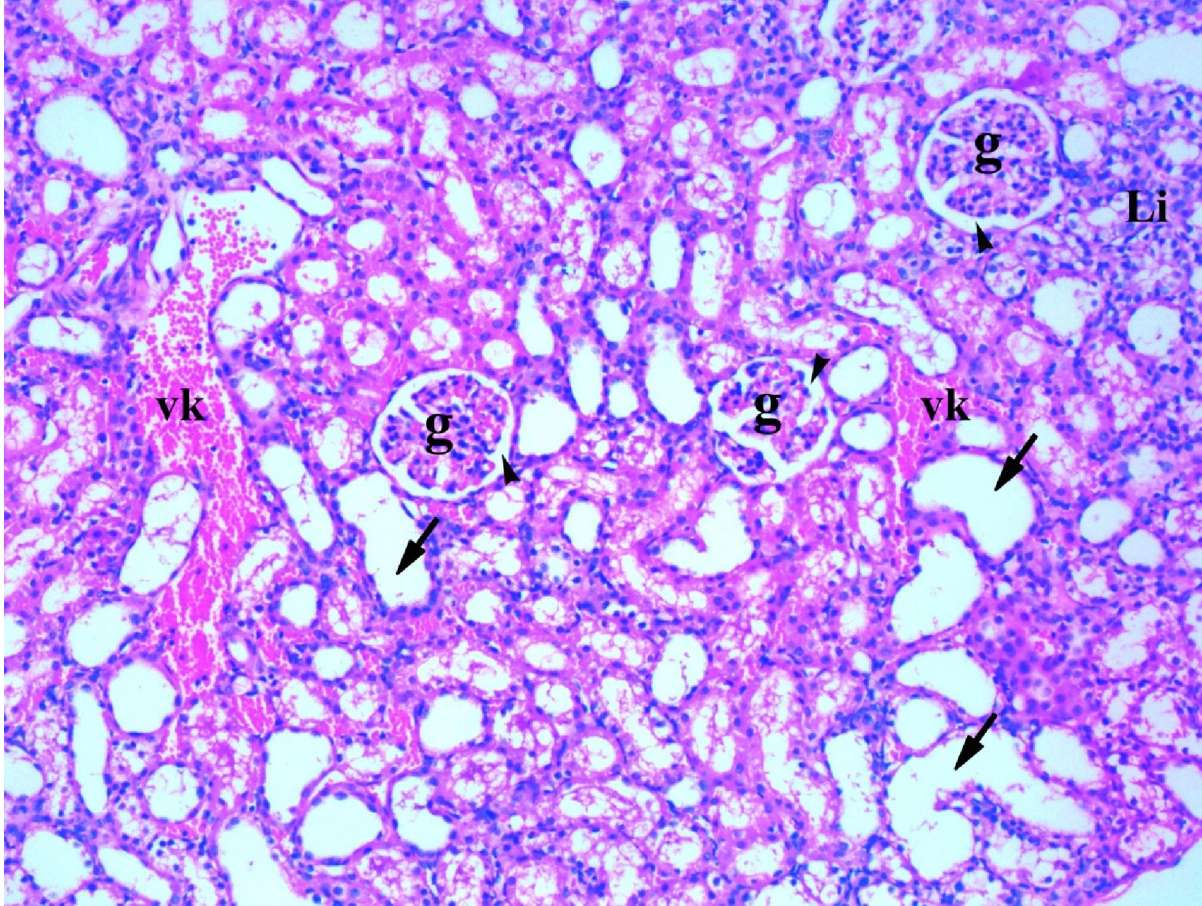
* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup ÜO1 ile karşılaştırıldığında; ? $p < 0.05$: Grup ÜO1 ile karşılaştırıldığında



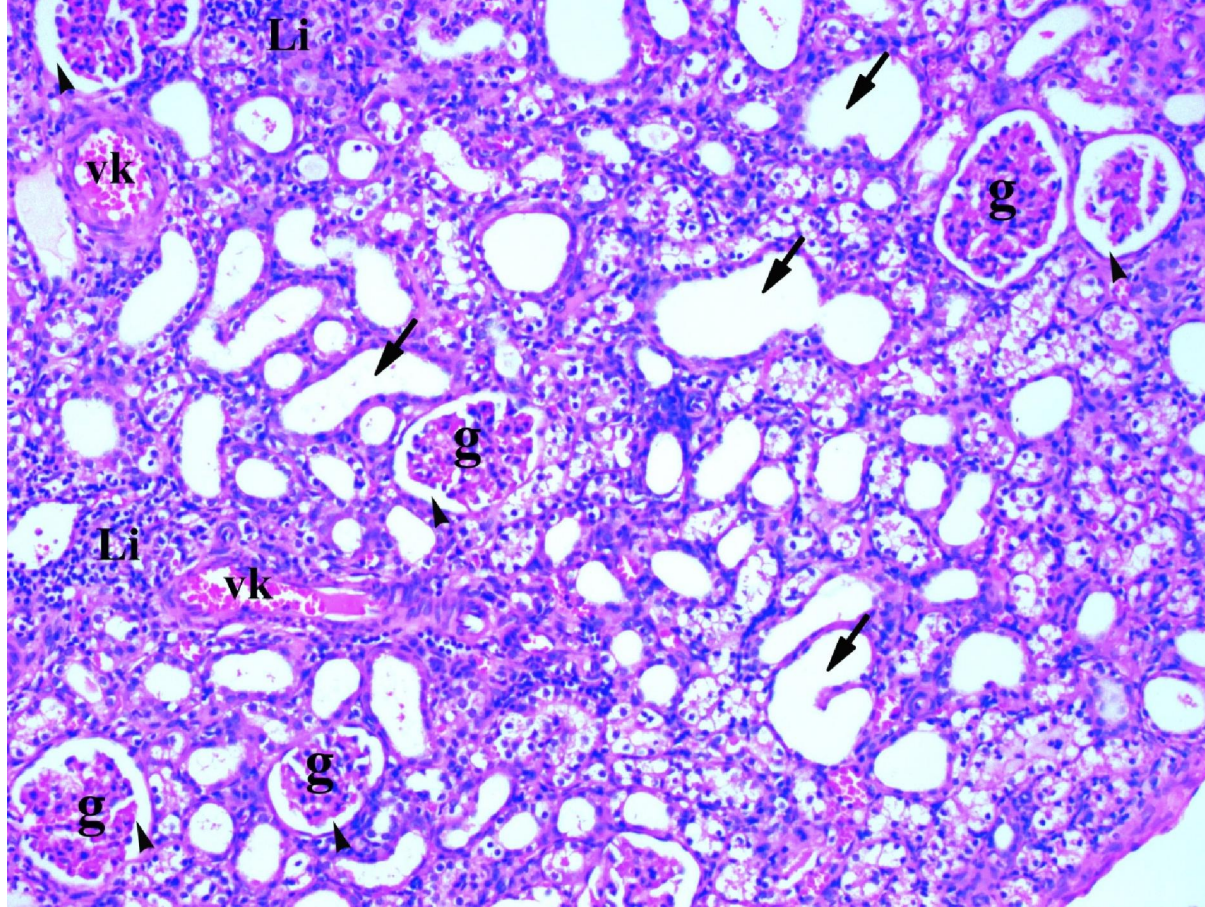
Şekil 9. Sağ kontrol (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; Dt: distal tübül; Pt: proksimal tübül)



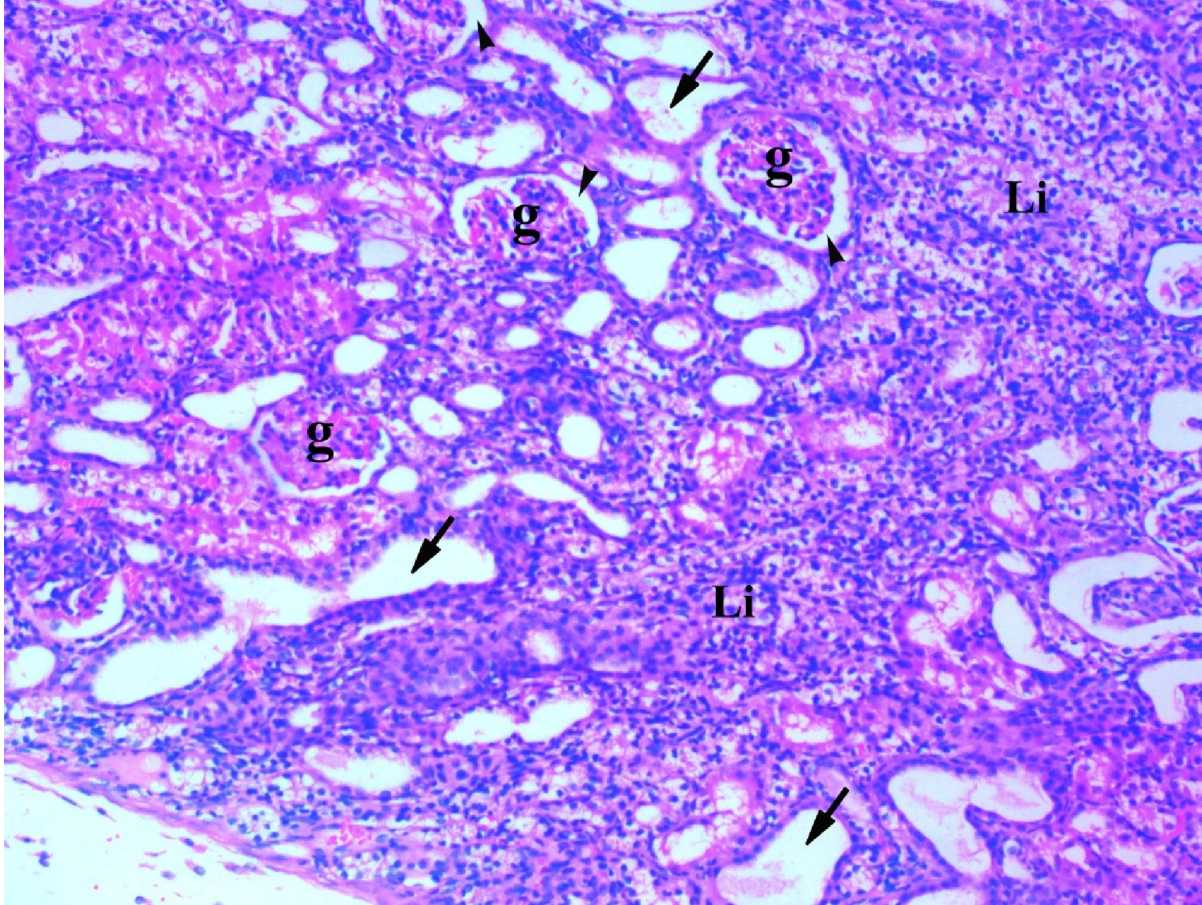
Şekil 10. Sağ ÜO1 (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Li: lenfoid infiltrasyon)



Şekil 11. Sağ ÜO1 Sugammadeks (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Li: lenfoid infiltrasyon; vk: vasküler konjesyon)



Şekil 12. Sağ ÜO3 (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Li: lenfoid infiltrasyon; vk: vasküler konjesyon)



Şekil 13. Sağ ÜO3 Sugammadeks (g: glomerül; ok başı: bowman boşluğu; ok: dilate tübüller; Li: lenfoid infiltrasyon)

Obstrüksiyon uyguladığımız sağ taraf böbrek dokularını incelediğimizde ise; glomerüler vakuolizasyon (GV) düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.003$). ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür ($p=0,020$, $p=0,003$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 9-13).

Sağ böbrek dokuları arasındaki tubüler dilatasyon (TD) karşılaştırıldığında da anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü), (Tablo 2, Şekil 9-13).

Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), obstrüksiyon uygulanan taraf böbrek dokularında, gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre VVH daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü), (Tablo2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO3S grubunda ÜO1 ve ÜO1S gruplarına göre VVH daha fazla tespit edilmiştir ($p=0,008$), (Tablo 2).

Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da benzer olarak sağ böbrek dokularını incelediğimiz gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü), (Tablo 2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında ÜO1 grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p=0,026$, $p=0,026$, $p=0,02$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 9-13).

Yine sağ taraf böbrek dokuları incelendiğinde, bowman space dilatasyon (BSD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,003$). ÜO3 ve

ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre BSD daha fazla görülmüştür ($p=0,002$, $p=0,001$, sırasıyla), (Tablo2, Şekil 9-13).

Tübüler hyalin silindirler (THS) obstrüksiyon uygulanan taraftaki gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre THS daha fazla görülmüştür ($p=0,012$, $p<0,0001$, $p=0,012$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo2, Şekil 9-13).

Lenfosit infiltrasyonu (Lİ) sağ taraf böbrek dokularının incelendiği gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre Lİ daha fazla görülmüştür ($p=0,002$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo2, Şekil 9-13).

Tübüler hücre dökülmesi (THD) de obstrüksiyon uygulanan gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü), (Tablo2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO3 ve ÜO3S gruplarında ÜO1 grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü), (Tablo2, Şekil 9-13).

Tablo 3. Oksidan durum parametre [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO1 (n=6)	Grup ÜO1S (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO3S (n=6)	P**
MDA (nmol/mg prot)	8,44 $\pm$ 1,43	19,22 $\pm$ 9,35	22,91 $\pm$ 7,68*	22,42 $\pm$ 8,96*	29,03 $\pm$ 17,02*	0.026
NO (IU/mg prot)	15,11 $\pm$ 4,58	11,69 $\pm$ 3,43	8,98 $\pm$ 3,02*	9,57 $\pm$ 3,60*	6,53 $\pm$ 2,64*	0.004

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

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında

Gruplar serum MDA enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.026$). MDA enzim aktivitesi ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.021$, $p=0,025$, $p=0,002$, sırasıyla), (Tablo 3).

Gruplar serum NO enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.004$). NO enzim aktivitesi ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında K grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0.005$, $p=0,011$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo 3).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, tek taraflı üreter obstrüksiyonu yaptığımız sıçanlarda erken ve geç dönemde yüksek doz sugammadexin böbrek dokusu üzerine etkilerini araştırdık.

Sugammadex, steroid yapıdaki NMBEİ' ların etkisinin geri döndürülmesinde kullanılan siklodekstrin türevi yeni jenerasyon bir geri döndürücü ajandır. Yüksek affinite ile lipofilik yapıdaki NMBEİ' ları içine alarak (moleküler enkapsülasyon) inklüzyon kompleksleri oluşturur. Böylece steroidal yapıdaki NMBEİ'nin reseptöre bağlanması engellenir. Suda çözünen bu kompleksin plazmaya geçişi difüzyonla olur ve serbest kan konsantrasyonundaki NMBEİ konsantrasyonu azalır (74-76). Sugammadex böbrek yoluyla temizlenir. Son dönem böbrek yetmezliğinde sugamadex atılımı yavaşlamasına rağmen rokuronyum bloğunun döndürülmesinde hızlı ve etkili bulunmuştur (77).

Lobaz ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada sugammadex ileri dönem böbrek yetmezliği olan hastada hızlı bir şekilde bloğu geri çevirmiştir (78). Yine başka bir çalışmada da sugammadex-rokuronyum kompleksi atılımı ileri dönem böbrek yetmezliğinde uzamış bulunmuştur (79).

İyi tolere edilmesine rağmen 2 mg/kg sugammadex kullanımının şiddetli böbrek yetmezlikli hastalarda sağlıklı hastalara oranla plazma klirensinin azaldığı Staals ve ark' larının yaptıkları çalışmalarda da görülmüş (77,79). Sugammadexin 4 mg/kg' lık dozunun kullanıldığı, 4 hafta süreyle, 35 şiddetli böbrek yetmezliği olan hastanın takip edilip değerlendirildiği başka bir çalışmada

da yine iyi tolere edildiği görülmekle birlikte; sugammadex komplekslerinin böbrek yetmezlikli hastalarda 7 güne kadar alınan kan örneklerinde saptandığı görülmüştür (80). Farklı olarak Yokota ve ark.'ları çalışmalarında rokuronyum-sugammadex kompleksinin 24 saat içinde idrarla atıldığını tesbit ettiklerini bildirmişlerdir (81).

Böbrek yetmezlikli hastalarla normal böbrek fonksiyonuna sahip hastaların karşılaştırıldığı 30 hastanın değerlendirildiği çalışmada 2 mg/kg sugammadex kullanılmış TOF ile monitorizasyon sonrasında ileri evre böbrek yetmezlikli hastalarda bloğun daha yavaş tersine döndürülmesi saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiş. Bu değişiklik renal atılımına değil de kompleksin bağlanması arasındaki süre farkına bağladıklarını belirtmişlerdir (77).

Biz de çalışmamızda tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturarak böbrek hasarı meydana getirdik ve 1 haftalık erken dönem ve 3 haftalık geç dönemde 96 mg/kg sugammadex uyguladığımız sıçanlarda ortaya çıkan histopatolojik değişiklikleri değerlendirdik.

Bostan ve ark. 36 tane sıçanı 6 gruba ayırarak; 16 mg/kg ve 96 mg/kg dozlarında sadece sugammadexin; sugammadex-rokuronyum etkilerinin ve sadece rokuronyumun sıçan böbrek histopatolojisi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini kontrol grubuyla da karşılaştırarak araştırmışlardır. İlaçların verilmesinden 72 saat sonra böbrek dokularında normal endotelial ve mezenkimal hücre tespit etmişlerdir. Hücre dejenerasyonu ve nekrozu sonucunda sitoplazmik vakuolizasyon, hücre ölümü ve Bowman kapsül dilatasyonu

izlemişler. 96 mg/kg sugammadeks verilen grup dışındaki tüm gruplarda proksimal ve distal tübüller normal tespit etmişler. Sugammadeks ve rokuronyumun beraber uygulandığı gruplarda inflamasyonun, lenfosit ve eozinofil ağırlıklı olmak üzere, daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Tübüler hyalin silindir oluşumu arasında fark saptanmadığını görmüşler. Sugammadeksin yüksek dozlarda biyokimyasal belirteçlerde (üre, kreatinin ve elektrolit) önemli değişiklik saptanmamış. Sugammadeks 96 mg/kg’ da daha erken spontan solunumun başladığı ve sugammadeksin her iki dozunun da etkin olduğu belirtilmiştir (71).

Bostan ve ark.’nın çalışmasına benzer olarak biz de çalışmamızda glomerüler vakuolizasyon (GV), tübüler dilatasyon (TD), vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), bowman space dilatasyon (BSD), tübüler hyalin silindirler (THS), lenfosit infiltrasyonu (Lİ), tübüler hücre dökülmesi (THD) parametrelerini değerlendirdik. 4 nokta skorlama sistemini kullandık. 0-3 arasında puan verildi. 0: herhangi bir değişiklik yok, +1: belirsiz değişiklik, +2: hafif değişiklik, +3: şiddetli değişiklik olarak puanlandırıldı (70,76). Hepsinde obstrüksiyon yapılan taraf böbrekte anlamlı farklılık saptandı. Obstrüksiyon yapılmayan taraftaki böbrek dokularında ise 3. hafta olan gruplarının hepsinde GV; kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. TD; ÜO1, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldü. THDN ise; ÜO1S ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldü.

Grande ve ark. deneysel böbrek yetmezliği oluşturulan sıçan böbreklerinde yaptıkları incelemede, birinci haftanın sonundan itibaren hafif derecede fibrozis

izlenmeye başlandığını ve ikinci hafta sonunda interstisyel fibrozisin belirginleştiğini ve iki haftanın sonunda da böbrek fonksiyonlarının hafif derecede bozulma olduğunu göstermişlerdir (83).

Dursun ve ark. deneysel üreter obstrüksiyonu oluşturdukları sıçanlarda serum üre ve kreatinin düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini görmüşler ve histopatolojik olarak tübüler lümende amorf döküntüler, hücre şişmesi, vakualizasyon, glomerüllerde nötrofiller, tubuluslerde dilatasyon, vasküler konjesyon parametrelerinde artış olduğunu göstermişlerdir (84).

Çalışmamızda, üreter obstrüksiyonu oluşturulan taraf böbrek dokularında ise bakılan tüm histopatolojik parametreler gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. GV ve THD; ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. TD, VVH, THDN, Lİ ve THS; tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. BSD; ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Dolayısıyla üreter obstrüksiyonu ile böbrek hasarlanmasını yeterli oranda sağladığımızı düşünmekteyiz.

Böbrek histopatolojisinin çalışılması sugammadexin esas olarak böbrekler yoluyla elimine olduğunu diğer çalışmalarda da göstermiştir (79, 85). Szenohradszky ve ark.'ları etkinin doza bağımlı olduğunu açıkça belirtmişlerdir (85). İlaç taşıyıcı kompleksine artan maruz kalma böbreklerde histopatolojik bozulmaya neden olabilir. Benzer şekilde Bostan ve ark.'ları çalışmalarında, artan sugammadex dozunun bu histopatolojik değişime neden olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ancak, çalışmalarında; yalnızca rokuronyum verdikleri sıçanların,

sadece sugammadeks verdikleri sıçanlara oranla daha belirgin histopatolojik değişiklikler oluşturduğunu görmüşler ve sugammadeksin böbrek üzerine hafif etkilerini rokuronyumun dejeneratif etkisinin arttırmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı zamanda serum üre, kreatinin, sodyum ve potasyum konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (71).

Çalışmamızda böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda geç dönemde daha belirgin olmak üzere sugammadeks uygulamasının histopatolojik değişime neden olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımız yüksek doz sugammadeks uygulayan Bostan ve ark.'larının çalışmalarını desteklemektedir. Böbrek yetmezliği süresi uzadıkça sugammadeksin histopatolojik hasar oluşturan etkisinin arttığını düşünmekteyiz.

Devarajan ve ark.' ları da çalışmalarında sugammadeks ve sugammadeks rokuronyum kompleksinin plazma proteini ve eritrositlere bağlanmadan bağımsız idrarla atıldığı sonucuna ulaşmışlardır (82).

Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri de lipid peroksidasyonudur (60). Membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan MDA spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun, derecesiyle iyi korelasyon gösteren en önemli göstergelerindendir (61,63).

Kronik inflamasyon, KBY hastalarında ve özellikle diyaliz tedavisi (HD, periton diyalizi-PD) alanlarda yaygın bir durumdur (86). İnflamatuvar hastalıklarda, aktif nötrofillerce aşırı miktarda üretilen SOR'un, doku hasarına yol

açtığı bilinmektedir (87). Eritrosit membranının aminofosfolipid organizasyonunu bozan MDA' nın da hücre hasarı oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (88).

Yapılan bir çalışmada, çalışmaya alınan 80 sıçandan yarısına tek taraflı üreter obstrüksiyonu uygulanmış, 2. ve 4. haftaların sonucunda böbrek dokuları çıkarılarak incelenmiş, 4 haftalık üreter obstrüksiyonu sonucunda oksidatif stresin ilerleyici olarak arttığı, antioksidanların da bununla birlikte azalış gösterdiği görülmüştür. MDA değerleri oksidatif stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonu açısından anlamlı yüksek saptanmıştır (89). Önceki diğer çalışmalarla da uyumlu olarak üreter obstrüksiyonuna bağlı oksidatif stresin yol açtığı renal fibrozis ve apoptozis görülmüştür (89-91).

Benzer olarak Grande ve ark.'ları da böbrek yetmezliği oluşturdukları sıçanlarda SOR aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilen MDA ölçümelerini yaparak anlamlı bir yükselme olduğunu göstermişlerdir (82).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak, gruplar kendi aralarında kıyaslandığında; MDA enzim aktivitesi ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında Kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulduk.

Çalışmamızda böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda geç dönemde daha belirgin olmak üzere sugammadex uygulamasının MDA enzim aktivitesi artışına neden olduğunu düşünmekteyiz. Böbrek yetmezliği süresi uzadıkça sugammadexin MDA enzim aktivitesi artışı oluşturan etkisinin arttığını düşünmekteyiz. Nitrik Oksit, NOS enzim aktivitesiyle oluşan lipofilik bir serbest radikaldir. Süperoksitin arttığı durumlarda süperoksitle reaksiyona girip

prooksidan olan peroksinitriti oluştururken bazı durumlarda da antioksidan gibi davranır ve hücreyi lipid peroksidasyonundan korur (65). NOS düzeyleri oksidatif stresin endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılabilecek bir göstergedir (92). NO, vazodilatasyon yaparak iskemi reperfüzyon hasarından da korur (93).

Aiello ve ark.'ları çalışmalarında artmış iNOS ve eNOS değerlerinin üremik hastalarda damar duvarından aşırı NO salınımını desteklediğini belirtmişlerdir (94). İn vivo NO düzeyleri HD hastalarında artmıştır. NO diyaliz komplikasyonlarından sorumlu olan bir sitotoksik molekül olmakla birlikte diyaliz alan kronik böbrek hastalarında NO ve kreatinin prognostik olarak takip edilebilecek parametrelerdendir (95).

Farklı olarak Kılıç ve ark.'ları yaptıkları çalışmada NO etkisinin değişkenlik gösterdiğini ve bunun NO' nun yararlı hemodinamik etkileriyle beraber böbrek ve diğer dokularda ortaya çıkan sitotoksisite arasındaki denge sonucunda ortaya çıktığını söylemişlerdir (96).

Bizim yaptığımız çalışmamızda da; NO enzim aktivitesi ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında Kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu.

6. SONUÇ

Yapılan deneysel çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile erken ve geç dönem böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yüksek doz sugammadeks kullanımının böbrek dokusu üzerine etkileri histopatolojik olarak karşılaştırıldığında;

1. Çalışmamızda böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda geç dönemde daha belirgin olmak üzere sugammadeks uygulamasının histopatolojik değişime neden olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımız yüksek doz sugammadeks uygulayan Bostan ve ark.'larının çalışmalarını desteklemektedir. Böbrek yetmezliği süresi uzadıkça sugammadeksin histopatolojik hasar oluşturan etkisinin arttığını düşünmekteyiz.
2. Çalışmamızda böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda geç dönemde daha belirgin olmak üzere sugammadeks uygulamasının MDA enzim aktivitesi artışına neden olduğunu düşünmekteyiz. Böbrek yetmezliği süresi uzadıkça sugammadeksin MDA enzim aktivitesi artışı oluşturan etkisinin arttığını düşünmekteyiz.
3. Yüksek doz sugammadeks uygulanması üreter obstrüksiyonu oluşturulan böbrekte erken ve geç dönemde daha belirgin olmak üzere belirgin histopatolojik hasara neden oldu. Ancak üreter obstrüksiyonu oluşturulmayan böbrekte yüksek doz sugammadeks uygulanmasının hafif decede histopatolojik hasara neden olduğu tespit edildi. Tek taraflı üreter obstrüksiyonu durumlarında güvenli olarak kullanılabileceği, ancak çift

tarafli ureter obstruksiyonu durumlarinda çok dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

4. İleri dönem böbrek yetmezliğinde daha belirgin olmak üzere MDA ve NO aktitesinin değiştiğini ve yüksek doz sugammadeks uygulanmasının oluşan oksidatif strese katkıda bulunabileceğini tahmin etmekteyiz.

Sonuç olarak

Yüksek doz sugammadeksin; tek tarafli ureter obstruksiyonu durumlarında güvenli olarak kullanılabileceği, ancak çift tarafli ureter obstruksiyonu durumlarında çok dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Demirel E, Ünal N. Kas Gevşeticiler ve Klinik Kullanımı. Öztamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. Anesteziye Güncel Konular 1. Baskı. Ankara Nobel Matbaacılık 2002; 125-159.
2. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology. Anest Analg 2007; 104: 477-8.
3. Tan X, He J, Cao X, et al. Effect of oral carbonic adsorbent (AST-120) on kidney of early stage chronic kidney disease sıçans. Ren Fail 2015; 37(2): 337-42.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalance of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038-47.
5. Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalance and factors associated with CKD: A population study from Beijing. Am J Kidney Dis 2008; 51: 373-84
6. Scott R. Kas Gevşeticiler. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia. Turan İÖ Editör. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi 2008; 176-200.
7. GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nöromusküler bloke edici ilaçlar. In: Klinik Anesteziyoloji Çeviri Editörü, Tulunay M, Cuhruk H. 4. Baskı, Ankara Güneş Kitabevi, 2008; 206-41.
8. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 168-81
9. Hall ZW, Sones JR. Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. Cell 1993; 72: 99-121.

10. Morgan EG, Michail MS, Murray M. Clinical Anesthesiology. 3.ed. McGraw-Hill; 2002. 178-98
11. Chinmuh L, Katz RL. Muscle relexant clinical and basic science update and commentary. Peroperative Medicine and Pain 2005; 24: 154-64.
12. Bowman WC. Non-relaxant properties of neuromuscular blocking dugs. Br J Anaesth 1982; 54:147-60.
13. Karşlı B, Bigat Z. Sinir-kas blok çeşitleri. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005;3: 131-35.
14. Özcengiz D. Kas gevşeticiler. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005; 3: 116-30.
15. Srivastav A, Hunter JM. Reversal of neuromuskuler block. Br J Anaesth 2009;103: 111-29.
16. Naguip M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuskuler pharmacology Anesth Analg 2007;104: 575-81
17. Booij LHDJ. Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. Anaesthesia 2009; 64 (Suppl. 1): 31-37.
18. Challa R, Ahuja A, Ali J. Cyclodextrins in drug delivery. AAPS Pharm Sci Tech 2005; 6:E329-57.
19. Naguib M. Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology. Anesth Analg 2007; 104: 575- 81.
20. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium- induced neuromuscular block by the

selective relaxant binding agent sugammadex. *Anesthesiology* 2006; 104: 667-74.

21. Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 277-86.

22. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, et al. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695-703.

23. Bom A, Epemolu A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Curr Opin Pharm* 2007; 7: 298-302.

24. Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins. The future of rapid neuromuscular block reversal? *Drug Future* 2003; 8: 347-54.

25. Jeevandra JM. Çev. İnanoğlu K. Fizyoloji ve farmakoloji. Klinik Anesteziyoloji; Miller R. (ed). Türkçe Çeviri 6. Basım. Güven Bilimsel; 2010; 859-79.

26. Fiekers JF. Concentration-dependent effects of neostigmine on the endplate acetylcholine receptor channel complex. *J Neurosci* 1985; 5(2):502-14.

27. Sayın M. Kas Gevşeticiler. Temel Anestezi. Keçik Y (Ed). Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2012. 145-51.

28. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatr Anesth* 2010; 20:591-604.

29. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(4):461-5.
30. Glinka L, Onichimowski D, Pawel S, Korecki A. Sugammadex-two years in clinical practice. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2010; 42th ed,3; 139-143.
31. Mirakhur RK, Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*; 2009; 64:45-54.
32. Erdogan H. Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Endotelin-A Reseptör Antagonisti BQ-123'ün Nitrik Oxit Üretimiyle İlişkili Koruyucu Etkisi (Tez). Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
33. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990;85:587-90.
34. Guyton AC. The kidneys and body fluids. In: Guyton AC (eds). *Textbook of Medical Physiology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1991; 273–353.
35. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Urinary System: Basic Histology*. 7th ed. Appleton&Lange, Lebanon 1992; 371-93.
36. Suyanı E. Deneysel Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Everolimus'un Oksidan-Antioksidan Sistem Ve Renal Histoloji Üzerine Etkileri (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.

37. Liu M, Agreda P, Crow M, et al. Effects of delayed rapamycin treatment on renal fibrosis and inflammation in experimental ischemia reperfusion injury. *Transplant Proceed* 2009; (41): 4065-71.
38. Moore KL. *The abdomen: Clinically Oriented Anatomy*. Üçüncü baskı. Satterfield TS (ed) Williams&Wilkins Baltimore 1992; 127-242.
39. Navar LG, Carmines PK, Mitchell KD. Renal circulation in: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Text book of nephrology*. Williams and Wilkins Baltimore, 1995; 41–54.
40. Junquera LC, Carnerio J, Kelly RO. (Çeviri editörü: Aytekin Y. *Temel Histoloji*) 8th ed, Barış Kitabevi/Appleton&Lange 1998; 363-77.
41. Berne RM, Levy MN. *Physiology*. 4th edition. Mosby, New York 1994; 677-87.
42. Guyton AC, Hall JE. *Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control: Textbook of Medical Physiology*. Dokuzuncu baskı. WB Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania 1996; 315-30.
43. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Temel patoloji*. Çevikbaş U (Çeviren) 5. Baskı. İstanbul: Nobel ve Yüce, 1995.
44. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 19th edition. Appleton&Lange Stamford, CT 1999; 409-686.
45. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ

- ed. Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Mosby 2007; 979-1000.
46. England BK, Mitch WE. Mechanisms of progression of renal insufficiency. In: Massry SG, Glassock RJ (eds), Textbook of Nephrology. 3rd ed, Volume 2. Baltimore, Williams and Wilkins 1995; 1261-69.
47. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC. Neutrophils and renal failure. Am J Kidney Dis 1999; 34: 384-99.
48. Eddy A. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 1996; 7(12): 2495-508.
49. Strong K. Plastic studies in abnormal renal architecture. Arch Pathol 1940; 29: 77-119.
50. Sheehan H, Davis J. Experimental hydronephrosis. Arch Pathol 1959; 68: 185-225.
51. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, et al. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: Effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. Kidney Int 1997; 51(3): 653-63.
52. Grande MT1, López- Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. Nat Rev Nephrol 2009; 5(6): 319-28.
53. Devlin MT. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. ROS. Wiley-Liss Inc. Publication: New York 2002; 590-593.

54. Reddy KK, Ramachandraiah T, Reddanna P, Thyagaraju K. Serum lipid peroxides and lipids in urban and rural men. *Arch Environ Health* 1994;49(2):123-7.
55. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress In The Pathogenesis Of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 612–28.
56. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem* 2006; 31; 51–56.
57. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, Ward PA. Ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 2002; 105 (2): 248–58.
58. Guo JP, Murohara T, Buerke M, Scalia R, Lefer AM. Direct measurement of nitric oxide release from vascular endothelial cells. *J Appl Physiol* 1996; 81(2): 774–9.
59. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996; 32(4): 743–51.
60. Özer Ç, Gönül B. Diyabetik Sıçanlarda Askorbik Asit Uygulamasının Karaciğerde Oksidan Olaylara Etkisi. *Gazi Medical Journal* 2006; 17: 196-199.
61. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(5):715-24.
62. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *Brit Med Bull* 1993; 49:494–505.

63. Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 3:30-39.
64. Samouilidou E, Grapsa E. Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation product in patients with end-stage renal failure. Blood Purif 2003; 21: 209-12.
65. Taccone-Gallucci M, Giardini O, Lubrano R and et al. Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure. Clin Nephrol 1987; 27: 238-41.
66. Dasgupto A, Hussaain S, Ahmad S. Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis. Nephron 1992; 60:56-59.
67. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. Ann Clin Biochem 2000; 37:581-7.
68. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney Int 1996; 49(2):314-26.
69. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1986; 250: H822-7.
70. Valdivielso JM, Lopez-Novoa JM, Eleno N, Perez Barriocanal F. Role of glomerular nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure. Can J Physiol Pharmacol 2000; 78(6):476-82.
71. Bostan H, Kalkan Y, Tomak Y, Tumkaya L, Altuner D, Yılmaz A, et al. Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block with Sugammadex and Resulting Histopathological Effects in Rat Kidneys. Ren Fail 2011; 33(10): 1019-24.

72. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hidroxy-nonenal. *Methods Enzymol* 1990; 186: 407-21.
73. Cortas NK, Wakid NW: Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36:1440-3.
74. Öztürk L, İzdeş S. Geriatrik Hastada Anestezik, Kas Gevşetici ve Kas Gevşeticilerin Etkisini Geri Döndüren İlaçların Güvenli Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2011; 4(1):25-34.
75. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapovich N, Stone JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium Org 9426 in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993; 77(6):1193-7.
76. Büyükköçak Ü. Sinir Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi ve Sugammadex. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2011; 4(2):58-66.
77. Staals L, Snoeck M, Driessen J, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008; 101:492–7.
78. Lobaz S, Sammut M, Damodaran A. Sugammadex rescue following prolonged rocuronium neuromuscular blockade with ‘recurrarisation’ in a patient with severe renal failure. *BMJ Case Rep* 2013. pii: bcr2012007603. doi: 10.1136/bcr-2012-007603.

79. Staals L, Snoeck M, Driessen J, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010; 104:31–39.
80. Panhuizen IF, Gold SJ, Buerkle C, Snoeck MM, Harper NJ, Kaspers MJ, et al. Hollmann. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4 mg /kg for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth* 2015; 114 (5): 777–84.
81. Yokota N, Burne-Taney M, Racusen L, Rabb H. Contrasting roles for STAT4 and STAT6 signal transduction pathways in murine renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 319–25.
82. Devarajan P, Tarabishi R, Mishra J, et al. Low renal toxicity of lipoplatin compared to cisplatin in animals. *Anticancer Res* 2004; 24(4):2193–200.
83. Grande MT, López-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(6):319-28.
84. Dursun KA, Akyol İ, Karademir K, Baykal KV, Erden D. Üreter Obstrüksiyonlarında Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü Ve Tedavide Verapamil ile Alfa Tokoferolün Yeri. *Türk Üroloji Dergisi* 2000; 26(4): 437-43.
85. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function

- or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77(5): 899-904.
86. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 8):16-24.
 87. Weiss SL. Tissue destruction by neutrophils. *N Eng J Med* 1989; 320:365-76.
 88. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radical Biol Med* 2000; 28: 1685-96.
 89. Zhou TB, Qin YH, Lei FY, Huang WF, Drummen GP. Association of prohibitin-1 and 2 with oxidative stress in rats with renal interstitial fibrosis. *Mol Biol Rep* 2014; 41:3033–43.
 90. Correa-Costa M, Semedo P, Monteiro AP, Silva RC, Pereira RL, Goncalves GM, et al. Induction of heme oxygenase-1 can halt and even reverse renal tubule-interstitial fibrosis. *PLoS One* 2010; 5(12): e14298. doi: 10.1371/journal.pone.0014298.
 91. Morisada N, Nomura M, Nishii H, Furuno Y, Sakanashi M, Sabanai K, et al. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation following unilateral ureteral obstruction in mice in vivo. *J Pharmacol Sci* 2010; 114(4):379-89.
 92. Lipinski B. Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease. Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2011; 1-9.

93. Murrell GA, Doland MM, Jang D, Szabo C, Warren RF, Hannafin JA:
Nitric oxide: An important articular free radical. J Bone Joint Surg Am
1996; 78:265-74.
94. Aiello S, Noris M, Remuzzi G. Nitric oxide/L- arginine in uremia. Miner
Electrolyte Metab 1999; 25: 4-6.
95. Meenakshi SR, Agarwal R. Nitric oxide levels in patients with chronic
renal disease. J Clin Diagn Res 2013; 7: 1288-90.
96. Kılıç I, Kılıç BA, Güven C, Demirpençe E, Akşit MA. Role of Nitric
Oxide in Hypoxia-Induced Changes in Newborn Rats. Biol Neonate 2000;
78:191-97.

8. ÖZET

TEK TARAFLI ÜRETER OBSTRÜKSİYONU İLE ERKEN VE GEÇ DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA YÜKSEK DOZ SUGAMMADEKS KULLANIMININ BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile erken ve geç dönem böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yüksek doz sugammadex kullanımının böbrek dokusu üzerine histopatolojik etkileri ve biyokimyasal açıdan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra, 30 adet sıçan, rastgele 5 gruba ayrıldılar: Grup K: Kontrol, Grup ÜO1: Üreter Obstrüksiyonu 1. Hafta Kontrol, Grup ÜO1S: Üreter Obstrüksiyonu 1. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadex, Grup ÜO3: Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta Kontrol, Grup ÜO3S: Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadex, Üreter obstrüksiyonu gruplarına ketamin anestezisi altında düşük abdominal insizyonla sağ üreter distaline ulaşp 2.0 mersilenle dikiş koyuldu.

Erken dönem için 1 hafta sonra, geç dönem için 3 hafta sonra ÜO1, ÜO1S, ÜO3, ÜO3S gruplarında bulunan sıçanlara intraperitoneal uygulanan 100 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer) enjeksiyonu ardından ÜO1S ve ÜO3S

gruplarına kuyruk veninden 26 G intraket ile damar yolunun açılmasından sonra 16 G kanül ile trakeostomi açıldı ve kuyruk veninden 1 mg/kg rokuronyum verildikten sonra sıçanlar ventilatöre bağlanarak PEEP: 2, tidal volüm ortalama 2.5-3 ml, frekans 70-100/dk ve oda havası veya FiO2: 1 olacak şekilde oksijen ile ventilasyon sağlandı. ÜO1S ve ÜO3S gruplarına sugammadex tek doz intravenöz 96 mg/kg olacak şekilde uygulandı. 30 dakikalık takip dönemi sonrasında intraperitoneal uygulanan ketamin(100 mg/kg) uygulaması sonrası abdominal aortadan alınan kan ile sıçanlar kurban edildi. Alınan kan örnekleri -20 derecede saklanarak serumda MDA ve NO çalışıldı. histopatolojik inceleme için böbrek dokuları çıkarıldı.

Bakılan histopatolojik parametrelerin hepsinde (GV, TD, VVH, THDN, BSD, THS, Lİ, THD) obstrüksiyon yapılan taraf böbrekte anlamlı farklılık saptandı. Obstrüksiyon yapılmayan taraftaki böbrek dokularında ise 3. hafta olan gruplarının hepsinde GV; kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. TD; ÜO1, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldü. THDN ise; ÜO1S ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldü.

Gruplar kendi aralarında kıyaslandığında; MDA enzim aktivitesi ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında C grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu.

Çalışmamızda, NO enzim aktivitesi ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında C grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu.

Çalışma sonucunda; yüksek doz sugammadexsin; tek taraflı üreter obstrüksiyonu durumlarında güvenli olarak kullanılabileceği, ancak çift taraflı üreter obstrüksiyonu durumlarında çok dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, Sugammadexs, Üreter obstrüksiyonu, MDA, NO

9. SUMMARY

THE EFFECTS OF HIGH DOSES SUGAMMADEX ON KIDNEY TISSUE OF THE RATS THOSE HAVE EARLY AND LATE PHASE RENAL FAILURE INDUCED BY UNILATERAL URETER OBSTRUCTION

This thesis is intended to study the histopathological and biochemical effects of high doses sugammadex on kidney tissue of the rats those have early and late phase renal failure induced by unilateral ureter obstruction.

After the Ethics Committee approval, 30 rats were randomly divided into 5 groups; Group C: Control, Group UO1: Ureteral Obstruction Week 1 Control, Group ÜO1S: Ureteral Obstruction Week-1 1 mg / kg rocuronium-96 mg/kg – Sugammadexs, Group UO3: Ureteral Obstruction Week 3 Control, Group ÜO3S: Ureteral Obstruction Week 3 1 mg/kg rocuronium- 96 mg/kg sugammadex. For the Ureteral Obstruction Groups; by reaching right ureteral distal under ketamine anesthesia with low abdominal incision, stitch was placed with 2.0 mersilene.

For the early period after 1 week, and for the late period after 3 weeks, for the rats in the UO1, UO1S, UO3 and UO3S groups, 100 mg/kg of ketamine (ketamine 50 mg/ml, Pfizer) was intraperitoneally applied. Following that, for the UO1S and UO3S groups, after opening the vascular access with the 26 G

intracath, tracheostomy was performed with 16G cannule. After giving 1 mg/kg rocuronium from tail vein, rats were connected to the ventilator and ventilation was provided with oxygen with PEEP:2, average tidal volume 2.5-3 ml, frequency of 70-100/min and room air or with FiO_2 :1.

For the UO1S ve UO3S groups, single intravenous dose of 96 mg/kg sugammadex were applied. After the follow-up period of 30 minutes, and after the intraperitoneal application of ketamine (100 mg/kg) the rats were sacrificed by taking their blood from the abdominal aorta. The blood samples are stored at -20 degrees and MDA and NO were studied in the serum. Kidney tissue was removed for histopathological examination.

In the histopathological examination of all parameters (GV, TD, VVH, THDN, BSD, THS, LI, THD), significant difference was observed for the kidney at the obstruction side. After 3 weeks, in the side of the all unobstructed groups' kidney tissues, GV was detected significantly more, compared to the control group. TD was observed more for the UO1, UO3 and UO3S groups compared to control group. And THDN was observed more for the UO1S and UO3S groups compared to control group.

When the groups were compared with each other; it is observed that MDA enzyme activities of UO1S, UO3 and UO3S groups were significantly higher than Group C.

In our study, NO enzyme activities of UO1S, UO3 and UO3S groups were significantly lower than the Group C.

In conclusion; it is thought that high doses of Sugammadex can be used safely in unilateral ureteral obstruction cases, on the other hand significant attention should be paid in bilateral ureteral obstruction cases.

Key words: Renal failure, Sugammadex, Ureteral Obstruction, MDA, NO

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Fikriye DOĞRUL

Doğum Tarihi : 20.02.1985

Doğum Yeri : İSTANBUL

Adres : Eryaman Evleri Yeşil Manolya Sitesi A10 Blok D:16
Eryaman/ANKARA

Telefon : 05306940354

e-mail : drfikriye@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

2011- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. (Araştırma Görevlisi)

2003-2009: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi/EDİRNE

1999-2003: Bayrampaşa Anadolu Lisesi, İSTANBUL

1995-1999: Kadri Yörükoğlu Orta Okulu, İSTANBUL

1991-1995: Dobruca İlkokulu, İSTANBUL

YABANCI DİLİ

İngilizce

KATILDIĞI KONGRE, TOPLANTI ve KURSLAR

1. Aile Hekimliği 1.Aşama Uyum Eğitimi, 2010
2. Periferik Sinir Blokları Kursu, 2013
3. XIII. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 2013
4. İletişim Becerileri Kursu, 2014
5. İleri Yaşam Desteği Kursu, 2014
6. TARK Ulusal Kongresi,2014
7. Mekanik Ventilasyon Kursu, 2015

11. GÜ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL ONAYI



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : 66332047-604.01.02/205-26355
KONU :

22/11/2013

Sayın

Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Fusun BOZKIRLI, Fikriye DOĞRUL, Mustafa ARSLAN, Hakan BOYUNAĞA, Şaban Cem SEZEN ve Ömer BAYRAK'tan oluşan, G.Ü.ET-13.078 kod numaralı ve "Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyonu ile Erken ve Geç Dönem Böbrek Yetmezliği Oluşturulan Sıçanlarda Yüksek Doz Sugammadex Kullanımının Böbrek Dokusu Üzerine Etkilerinin Araştırılması" 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-13.078 and entitled "The Effects of High Doses Sugammadex on Kidney Tissue of the Rats Those Have Early and Late Phase Renal Failure Induced by Unilateral Ureter Obstruction" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

Prof.Dr. Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI
KARARLARI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 22.11.2013		TOPLANTI SAYISI : 12	
ADI-SOYADI			
Prof.Dr.Leyla AÇIK (Başkan)		KATILDI	
Uzm.Dr.Seyda DİKER (Başkan Yrd.)		KATILDI	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU		KATILDI	
Prof.Dr.Tuncay PEKER		KATILDI	
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER		KATILDI	
Prof.Dr.Ezra AKKOL		KATILDI	
Yrd.Doç.Dr.İhsan YIKILGAN		KATILDI	
Yrd.Doç.Dr.Süleyman YEŞİL		KATILAMADI	
Dr.Kadir BAŞAR		KATILDI	
Sevim ÖNCE ERSANLI		KATILAMADI	

Prof.Dr.Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

L. AÇIK