



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

**YÜKSEK  
LİSANS  
TEZİ**

**DIYABETİK SIÇANLARDA GEÇİCİ HİPERGLİSEMİ  
DÖNEMİNDE SEVOFLURAN VE DESFLURANIN  
BEYİN DOKUSU OKSİDAN – ANTİOKSİDAN  
SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ALİCAN KAYA**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ŞUBAT 2016**



**DİYABETİK SIÇANLARDA GEÇİCİ HİPERGLİSEMİ DÖNEMİNDE  
SEVOFLURAN VE DESFLURANIN BEYİN DOKUSU OKSİDAN –  
ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Alican KAYA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞUBAT 2016**

Alican Kaya tarafından hazırlanan “Diyabetik Sıçanlarda Geçici Hiperglisemi Döneminde Sevofluran ve Desfluranın Beyin Dokusu Oksidan – Antioksidan Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Mustafa Kavutçu

Tıbbi Biyokimya, Gazi Üniversitesi

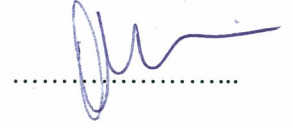
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



**Başkan:** Prof. Dr. Ayşe Bilgihan

Tıbbi Biyokimya, Gazi Üniversitesi

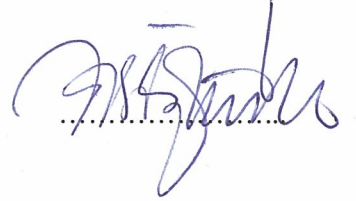
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



**Üye:** Prof. Dr. Hasan Serdar Öztürk

Tıbbi Biyokimya, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 29/02/2016

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Alican KAYA

29.02.2016

DİYABETİK SIÇANLARDA GEÇİCİ HİPERGLİSEMİ DÖNEMİNDE SEVOFLURAN VE  
DESFLURANIN BEYİN DOKUSU OKSİDAN – ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Alican KAYA

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2016

ÖZET

Bu tez çalışmasında desfluran ve sevofluranın, diyabet oluşturulan ratların hiperglisemi döneminde beyin dokusu oksidan – antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Wistar Albino cinsi 30 adet rat rastgele Kontrol, Diyabet kontrol, Diyabet, Diyabet-Desfluran ve Diyabet-Sevofluran olarak 5 gruba ayrıldılar. Diyabet gruplarına 55 mg/kg streptozotosin uygulandı. Kan şekeri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Diyabet grubuna 2.5 g/kg glikoz uygulandı. Sevofluran ve Desfluran gruplarına anestezi uygulamasından önce 2.5 g/kg glikoz uygulandı ve 2 saat boyunca minimum alveoler konsantrasyon 1 olacak şekilde, desfluran %6, sevofluran %2,3 oranında 4 L/dk oksijen ile karışım halinde uygulandı. 100 mg/kg ketamin enjeksiyonu ardından ratlar sakrifiye edildi. Ötenazi sonrasında beyin dokusu alınarak soğuk 0.154 M NaCl çözeltisi ile yıkanarak -80 °C de muhafaza edildi. Beyin dokuları homojenize edilerek süpernatantlarda CAT, GST, PON aktiviteleri ile TBARS seviyeleri ölçüldü. Diyabet kontrol grubu CAT, GST ve PON aktiviteleri ile TBARS seviyesi kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı. Desfluran grubu CAT, GST ve PON aktiviteleri ile TBARS seviyesi kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu, bunlardan yalnız CAT ve PON aktivitelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Sevofluran grubunda ise CAT, GST ve PON aktiviteleri ile TBARS seviyesi kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu, CAT aktivitesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Diyabet-desfluran ve Diyabet-sevofluran gruplarında ise CAT, GST, PON aktiviteleri ve TBARS değerlerinde kontrol grubuna göre azalmalar görüldü. Ayrıca, diyabet oluşturulan ratlarda, desfluran ve sevofluran uygulamasında, sevofluran uygulamasının desfluran uygulamasına göre antioksidan sistemi daha az etkilediği görülmektedir. Bu etkinin ise desfluranın kimyasal yapısından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bilim Kodu : 1010

Anahtar Kelimeler : Antioksidan, sevofluran, desfluran, beyin, diyabet, hiperglisemi

Sayfa Adedi : 67

Danışman : Prof. Dr. Mustafa Kavutçu

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SEVOFLURANE AND DESFLURANE ON RAT  
BRAIN TISSUE OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN DIABETIC RATS IN  
TEMPORARY HYPERGLYCEMIA PERIOD

(M. Sc. Thesis)

Alican KAYA

GAZI UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

February 2016

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the effects of sevoflurane and desflurane on oxidant-antioxidant system in diabetic rats brain tissue in temporary hyperglycemia period. 30 Wistar Albino rats were divided randomly into 5 groups: Control, Diabetic control, Diabetic, Diabetic-desflurane and Diabetic-sevoflurane. Diabet induced by streptozotocin at a dose of 55 mg/ kg. Rats were classified as diabetic if their blood glucose levels exceed 250 mg/dl. We injected 2,5 g/kg glucose on diabetic group and before the anesthetic exposure to sevoflurane and desflurane groups. We administered 6% desflurane and 2% sevoflurane mixtured by 4L/min oxygen during 2 hours. All rats received ketamin 100 mg/kg and then we took out these rats brain and measured levels of CAT, GST, PON enzyme activities and TBARS levels in brain tissue. In group Diabetic Control, CAT, GST and PON enzyme activities and TBARS level less than control group but these results were not statistically significant. In group Desflurane, CAT, GST, PON activities and TBARS level less than control group but only CAT and PON activities were statistically significant. In addition to in group Sevoflurane, CAT, GST, PON activities and TBARS level less than control group but only CAT activity was statistically significant. We determined that CAT, GST, PON activities and TBARS levels decrease when desflurane and sevoflurane administered on hyperglycemic diabetic rats. Desflurane is more harmful than sevoflurane on brain antioxidant system in hyperglycemia period of diabetic rats. We think this harmful effects source from the chemical structure of desflurane.

Science Code : 1010

Key Words : Antioxidant, sevoflurane, desflurane, brain, diabetes, hyperglycemia

Page Number : 67

Advisor : Prof. Dr. Mustafa Kavutçu

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hatalarımı ve eksiklerimi her zaman güler yüzle karşılayan ve doğruları gösteren, her konuda yardımsever olan çok değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Kavutçu' ya,

Daha iyi bir biçimde eğitimimizi tamamlamamız için her türlü konuda yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Bilgihan' a,

Eğitimim boyunca bilgi birikimleri ve deneyimlerinden yararlandığım Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma,

Ayrıca, tez çalışmalarım sırasında bıkmadan, usanmadan yardımcı olan çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ÇAVUNT BAYRAKTAR' a,

Beni bugünlere getiren ve her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım aileme,

Her zaman yanımda olmuş ve olacak olan arkadaşlarıma

en içten duygularıyla  
TEŞEKKÜR EDERİM...



## İÇİNDEKİLER

|                                              | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------|--------------|
| ÖZET .....                                   | iv           |
| ABSTRACT.....                                | v            |
| TEŞEKKÜR.....                                | vi           |
| İÇİNDEKİLER .....                            | vii          |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....                    | x            |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....                      | xi           |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                 | xii          |
| 1. GİRİŞ .....                               | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                      | 3            |
| 2.1. Diyabet .....                           | 3            |
| 2.1.1. Diyabetin epidemiyolojisi .....       | 3            |
| 2.1.2. Diyabetin tanısı.....                 | 4            |
| 2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması .....     | 6            |
| 2.1.4. Diyabetin komplikasyonları .....      | 10           |
| 2.1.5. Diyabetin beyin üzerine etkileri..... | 10           |
| 2.2. Anestezi .....                          | 11           |
| 2.2.1. Lokal ve rejyonel anestezi.....       | 11           |
| 2.2.2. İntravenöz anestezi .....             | 12           |
| 2.2.3. İnhalasyon anestezikleri .....        | 13           |
| 2.2.4. Sevofluran .....                      | 14           |

|                                                                  | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.2.5. Desfluran.....                                            | 17           |
| 2.3. Serbest Radikaller.....                                     | 20           |
| 2.3.1. Serbest radikal oluşumu ve reaktif oksijen türleri.....   | 20           |
| 2.3.2. Serbest radikal kaynakları .....                          | 23           |
| 2.3.3. Serbest radikallerin organizmaya etkileri .....           | 24           |
| 2.3.4. Antioksidan savunma sistemleri .....                      | 29           |
| 2.3.5. Antioksidanların sınıflandırılması.....                   | 30           |
| 2.3.6. Enzimatik antioksidanlar.....                             | 31           |
| 2.3.7. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....                     | 34           |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                          | 39           |
| 3.1. Deney Hayvanları, Gruplandırma ve Kullanılan Yöntemler..... | 39           |
| 3.1.1 Kullanılan cihazlar .....                                  | 40           |
| 3.2. Biyokimyasal Yöntemler ve Uygulamalar.....                  | 41           |
| 3.2.1. Total protein tayini .....                                | 41           |
| 3.2.2. Katalaz aktivitesi tayini .....                           | 42           |
| 3.2.3. Glutasyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi tayini.....       | 43           |
| 3.2.4. Paraoksonaz (PON) aktivitesi tayini.....                  | 44           |
| 3.2.5. TBARS miktar tayini.....                                  | 44           |
| 3.3. İstatistiksel Analiz .....                                  | 46           |
| 4. BULGULAR.....                                                 | 47           |
| 4.1. Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirilmesi.....            | 47           |
| 5. TARTIŞMA .....                                                | 51           |

|                              | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------|--------------|
| 6. SONUÇ.....                | 57           |
| KAYNAKLAR .....              | 59           |
| EKLER.....                   | 64           |
| EK-1 Etik Kurul Raporu ..... | 65           |
| ÖZGEÇMİŞ .....               | 67           |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                                                                             | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. UDF 2015 – 2040 Yılları Küresel Diyabet Tahminleri .....                                                                               | 3     |
| Çizelge 2.2. 20-79 Yaş Arası 2015-2040 Yılları Diyabetli İnsan Sayısı Karşılaştırması....                                                           | 4     |
| Çizelge 2.3. Diyabet Tanı Kriterleri.....                                                                                                           | 4     |
| Çizelge 2.4. Açlık Plazma Glikoz Testi ve Sonuçları .....                                                                                           | 5     |
| Çizelge 2.5. Oral Glikoz Tolerans Testi ve Sonuçları .....                                                                                          | 5     |
| Çizelge 2.6. HbA1c Testi ve Sonuçları.....                                                                                                          | 6     |
| Çizelge 2.7. Diyabetin Komplikasyonları .....                                                                                                       | 10    |
| Çizelge 4.1. Ortalama±Standart Sapma Olarak Rat Beyin Dokusu Antioksidan Enzim Aktiviteleri ve Lipid Peroksidasyonu (oksidan TBARS) Değerleri ..... | 47    |
| Çizelge 4.2. İstatistiksel Analiz (Student's t test).....                                                                                           | 47    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                  | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Sevofluranın Kimyasal Yapısı.....                                           | 14    |
| Şekil 2.2. Desfluranın Kimyasal Yapısı.....                                            | 17    |
| Şekil 2.3. Lipid Peroksidasyonu Süreci.....                                            | 26    |
| Şekil 2.4. Proteinlerin Serbest Radikal Bağımlı Oksidasyonu .....                      | 27    |
| Şekil 2.5. Pürin ve pirimidin bazlarına •OH radikalının etkisiyle oluşan ürünler ..... | 29    |
| Şekil 2.6. Antioksidan Sistemler ve Etkileri.....                                      | 29    |
| Şekil 2.7. Glutasyon Peroksidaz Çeşitleri .....                                        | 33    |
| Şekil 2.8. E vitamini yapısı .....                                                     | 35    |
| Şekil 2.9. E vitamininin antioksidan etkisi .....                                      | 36    |
| Şekil 3.1. Protein Standart Grafiği.....                                               | 42    |
| Şekil 3.2. MDA Standart Grafiği .....                                                  | 45    |
| Şekil 4.1. Tüm gruplara ait CAT aktiviteleri .....                                     | 48    |
| Şekil 4.2. Tüm gruplara ait GST aktiviteleri .....                                     | 48    |
| Şekil 4.3. Tüm gruplara ait PON aktiviteleri .....                                     | 49    |
| Şekil 4.4. Tüm gruplara ait TBARS değerleri .....                                      | 49    |

## KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

%

Yüzde

°C

Santigrat Derece

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

ADA

Amerikan Diyabet Cemiyeti

ALT

Alanin Aminotransferaz

APG

Açlık Plazma Glikozu

AST

Aspartat Aminotransferaz

ATM

Atmosfer

CO<sub>2</sub>

Karbondioksit

DM

Diabetes Mellitus

DNA

Deoksiribo nükleik asit

ER

Endoplazmik Retikulum

GDM

Gestasyonel Diabetes Mellitus

GSH-Px

Glutasyon Peroksidaz

GST

Glutasyon-S transferaz

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Hidrojen Peroksit

HbA<sub>1c</sub>

Glikolize hemoglobin

HPL

İnsan plasental laktojen

**Kısaltmalar****Açıklamalar**

|                         |                                             |
|-------------------------|---------------------------------------------|
| <b>IDF</b>              | Uluslararası Diyabet Federasyonu            |
| <b>MAK</b>              | Minimum alveolar konsantrasyon              |
| <b>MDA</b>              | Malondialdehit                              |
| <b>NAD<sup>+</sup></b>  | Okside nikotinamid adenin dinükleotid       |
| <b>NADH</b>             | Nikotinamid adenin dinükleotid              |
| <b>NO</b>               | Nitrik Oksit                                |
| <b>NOS</b>              | Nitrik oksit sentetaz                       |
| <b>OGTT</b>             | Oral glikoz tolerans testi                  |
| <b>OH<sup>•</sup></b>   | Hidroksil Radikali                          |
| <b>OSI</b>              | Oksidatif Stres İndeksi                     |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b> | Arteriyel karbondioksit basıncı             |
| <b>PIFE</b>             | Pentafluoroizopropenil florometil eter      |
| <b>PMFE</b>             | Pentaflorometoksi izopropil florometil eter |
| <b>PON</b>              | Paraoksonaz                                 |
| <b>RNA</b>              | Ribo Nükleik Asit                           |
| <b>ROS</b>              | Reaktif Oksijen Türler                      |
| <b>RNS</b>              | Reaktif Azot Türleri                        |
| <b>SOD</b>              | Süperoksit dismutaz                         |
| <b>SSS</b>              | Santral Sinir Sistemi                       |
| <b>STZ</b>              | Streptozotosin                              |
| <b>TAD</b>              | Total Antioksidan Durum                     |



**Kısaltmalar****Açıklamalar****TBARS**

Tiyobarbutirik asit reaktif maddeler

**TEMĐ**

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

**TOD**

Total Oksidan Durum

**UDF**

Uluslararası Diyabet Federasyonu

## 1. GİRİŞ

Diyabet, insülinin salınımı, insülinin etkisi veya her iki faktörde de bozukluk olması sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır [1].

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2014 yılına ait istatistik verilerine göre dünya nüfusunun % 8,3'ü diyabet hastasıdır ve bu oranın yaş ilerledikçe arttığı göz önüne alınırsa, cerrahide sık sık diyabetli hastaların sorunları ile karşılaşılabilineceği kabul edilmelidir. Diyabetlilerde oluşan akut hastalıklar, enfeksiyon, stres ve cerrahi girişimler gibi durumlar kan glikoz düzeyini arttırabilir. Bu nedenle, diyabeti ve getirdiği riskleri bilmek, oluşacak komplikasyonlara hazırlıklı ve çözümlerine donanımlı olmak gerekmektedir [2-3].

Diyabetin sistemik bir hastalık olması sebebi ile diyabetli hastaların cerrahi müdahalelere ihtiyaç oranı artmaktadır. Cerrahi işlem sırasında meydana gelen uyarılar ile hipotalamik – hipofizer hormon salınımı ve sempatik sistemi aktive etmesi, kortizon ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı arttırırken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımını azaltmaktadır. İnsülin seviyesinin azalması ile hastanın kan şekeri oranı artmakta ve vücutta çeşitli biyokimyasal reaksiyonların başlamasına neden olmaktadır [4].

Anestezik olarak ilk kullanılan inhalasyon anestezisi eter olmuştur. Daha sonra sırasıyla kloroform ve nitroz oksit genel anestezik olarak kullanılmıştır. Nitroz oksit, eter ve kloroformun popüleritesinden dolayı gölgede kalmıştır. Kloroforma bağlı kardiyak aritmiler, solunum depresyonu gibi sebeplerden dolayı çoğu hekim eter kullanımına tekrar dönüş yapmıştır. Daha sonra sırasıyla 1956'da halotan, 1960'da metoksifluran, 1973'de enfluran, 1981'de izofluran sentez edilip anestezide kullanılmaya başlamıştır. Sevofluran 1988'de sentezlenmiş, 1992'de klinikte uygulanmaya başlanmıştır. Desfluran ise 1992'de kullanıma girmiştir. Sevofluran ve desfluranın ülkemizde kullanıma girmesi ise sırasıyla 1992 ve 2001 yılından itibaren olmuştur ve günümüzde hala kullanılmaktadırlar [5].

Biz bu çalışmamızda genel anestezi­klerden olan sevofluran ve desfluranın diyabetik sıçanlarda akut hiperglisemi anında beyin dokusu oksidan-antioksidan sistem üzerine olan etkilerini inceledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Diyabet

Diabetes mellitus kelime anlamı akıp giden ballı idrar (yunanca diabet, akıp giden; mellitus ise bal anlamındadır) tanımının yansıttığı, yüksek kan şekerinin idrara geçerek tadını şekerleştirmesi yanı sıra, klinik belirtilere yol açtığı kronik hiperglisemi durumudur. [6]

#### 2.1.1 Diyabetin epidemiyolojisi

Çizelge 2.1. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2015 – 2040 Yılları Küresel Diyabet Tahminleri [7]

|                                              | 2015                | 2040                 |
|----------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Toplam Dünya Nüfusu                          | 7,3 Milyar          | 9 Milyar             |
| Yetişkin Nüfusu (20-79 Yaş)                  | 4,72 Milyar         | 6,16 Milyar          |
| Çocuk Nüfusu (0-14 Yaş)                      | 1,92 Milyar         |                      |
| <b>Diyabet (20-79 Yaş)</b>                   |                     |                      |
| Küresel Yaygınlığı                           | %8,8<br>(%7,2-11,4) | %10,4<br>(%8,5-13,5) |
| Diyabetli İnsan Sayısı                       | 415 Milyon          | 642 Milyon           |
| Diyabet Kaynaklı Ölümler (Milyon)            | 5 Milyon            |                      |
| <b>Hamilelikte Hiperglisemi (20-49 Yaş)</b>  |                     |                      |
| Canlı Doğan Etkilenenlerin Oranı             | %16,2               |                      |
| Canlı Doğan Etkilenenlerin Sayısı            | 20,9 Milyon         |                      |
| <b>Bozulmuş Glikoz Toleransı (20-79 Yaş)</b> |                     |                      |
| Küresel Yaygınlık                            | %6,7                | %7,8                 |
| Bozulmuş Glikoz Toleranslı İnsan Sayısı      | 318 Milyon          | 481 Milyon           |
| <b>Tip 1 Diyabet (0-14 Yaş)</b>              |                     |                      |
| Tip 1 Diyabetli Çocuk Sayısı                 | 542 000             |                      |
| Her Yıl Yeni Teşhis Edilenlerin Sayısı       | 86 000              |                      |

Yüksek gelirli ülkelerde yaklaşık %87-91 arası tip 2, %7-12 arası tip 1 diyabetli ve %1-3 arası diğer diyabet türlerine sahip insan olduğunu tahmin edilmektedir.

Tip 1 diyabet, tip 2 diyabete göre daha az yaygındır ve her yıl yaklaşık %3 oranında artmaktadır. En yüksek gelirli ülkelerde çocuklarda ve ergenlerde en çok görülen diyabet tipi tip 1 diyabettir.

Tip 2 diyabet ise daha sık görülen bir durumdur. Yaşlanan nüfus, artan kentleşme, fiziksel aktivitelerde azalma, artan şeker tüketimi ve az miktarda sebze ve meyve tüketimi gibi hızla artan sosyal ve kültürel değişikliklerle beraber tip 2 diyabette çoğu ülkede artmaktadır.

Çizelge 2.2. 20-79 Yaş Arası 2015-2040 Yılları Diyabetli İnsan Sayısı Karşılaştırması

| Sıra | Ülke      | 2015 Yılı Diyabetli Sayısı | 2040 Yılı Tahmini Diyabetli Sayısı |
|------|-----------|----------------------------|------------------------------------|
| 1    | Çin       | 109,6 Milyon               | 150,7 Milyon                       |
| 2    | Hindistan | 69,2 Milyon                | 123,5 Milyon                       |
| 3    | Amerika   | 29,3 Milyon                | 35,1 Milyon                        |
| 4    | Brezilya  | 14,3 Milyon                | 23,3 Milyon                        |
| 5    | Rusya     | 12,1 Milyon                | 20,6 Milyon                        |
| 6    | Meksika   | 11,5 Milyon                | 16,2 Milyon                        |
| 7    | Endonezya | 10 Milyon                  | 15,1 Milyon                        |
| 8    | Mısır     | 7,8 Milyon                 | 14,4 Milyon                        |
| 9    | Japonya   | 7,2 Milyon                 | 13,6 Milyon                        |
| 10   | Bangladeş | 7,1 Milyon                 | 12,4 Milyon                        |

### 2.1.2 Diyabetin tanısı

Çizelge 2.3. Diyabet Tanı Kriterleri

|                                                     |                  |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Açlık Plazma Glikozu                                | $\geq 126$ mg/dl |
| Rastlantısal Plazma Glikoz Testi                    | $\geq 200$ mg/dl |
| Oral Glikoz Tolerans Testi (2. Saat plazma glikozu) | $\geq 200$ mg/dl |
| HbA1c                                               | $\geq \% 6,5$    |

### Açlık plazma glikozu ve diyabet

Belirli bir açlık dönemi sonrası kandaki şeker miktarının ölçülen seviyesi açlık plazma glikozu seviyesini vermektedir. Sağlıklı bireylerde açlık döneminde insülin dışındaki hormonlar kan şekerini artırırken insülin kan şekerini düşürmektedir fakat diyabet hastalarında insülin hormonu iyi çalışmadığından kan şekeri yüksek çıkar.

Açlık kan şekerinin normal değeri sağlıklı kişilerde 70-100mg/dl arasındır. Diyabet tanısında bu değerin 126mg/dl ve üzeri olup olmadığına bakılmaktadır.

Çizelge 2.4. Açlık Plazma Glikoz Testi ve Sonuçları

| Sonuç      | Açlık Plazma Glikozu (APG) |
|------------|----------------------------|
| Normal     | < 100mg/dl                 |
| Prediyabet | 100 – 125 mg/dl            |
| Diyabet    | ≥ 126mg/dl                 |

### Rastlantısal plazma glikoz testi ve diyabet

Bu test günün herhangi bir saatinde, açlık veya tokluğa bakılmaksızın kan şekerinin ölçülmesine dayanmaktadır. Eğer bu ölçüm sonucu 200mg/dl ve üzeri çıkarsa diyabet tanısı koyulmaktadır.

### Oral glikoz tolerans testi ve diyabet

Yaklaşık 100 saatlik bir açlık dönemi sonrası glikoz içeren karışımın hastaya içirilip 2 saat sonraki kan şekeri seviyesine bakılarak yapılan bir testtir.

Çizelge 2.5. Oral Glikoz Tolerans Testi ve Sonuçları

| Sonuç      | Oral Glikoz Tolerans Testi |
|------------|----------------------------|
| Normal     | < 140mg/dl                 |
| Prediyabet | 140 – 199mg/dl             |
| Diyabet    | ≥ 200mg/dl                 |

### HbA1c testi ve diyabet

Hemoglobin A1c sıklıkla HbA1c olarak kısaltılır ve glikozillenmiş hemoglobin anlamına gelmektedir. Bu test son 3 aylık kan şekeri yüksekliği hakkında bilgi vermektedir.

Çizelge 2.6. HbA1c Testi ve Sonuçları

| Sonuç      | HbA1c       |
|------------|-------------|
| Normal     | < %5,7      |
| Prediyabet | %5,7 - %6,4 |
| Diyabet    | ≥ %6,5      |

#### **2.1.3 Diyabetin sınıflandırılması**

Diyabetin sınıflandırılması aşağıda belirtilmiştir [8-9].

1. Tip 1 Diyabet (Mutlak insülin eksikliğine yol açan  $\beta$ -hücre hasarı)
  - a) Otoimmün
  - b) İdiopatik
2. Tip 2 Diyabet (İnsülin Direnci)
3. Diğer Özel Tipler
  - a)  $\beta$ -hücre fonksiyonunun genetik defekti
    - MODY
      - HNF-1  $\alpha$  (MODY 3)
      - Glikokinaz enzim eksikliği (MODY 2)
      - HNF-4  $\alpha$  (MODY 1)
      - IPF-1 (MODY 4)
      - HNF-1 $\beta$  (MODY 5)
      - NeuroD1 (MODY 6)
    - Mitokondriyal DNA
    - Diğerleri
  - b) İnsülin etkisinin genetik defektleri
    - Tip A insülin direnci
    - Leprechaunism

- Rabson-Mendenhall Sendromu
  - Lipoatrofik diyabet
  - Diğerleri
- c) Ekzokrin pankreas hastalıkları
- Pankreatit
  - Travma/Pankreotektomi
  - Neoplazi
  - Kistik fibrozis
  - Hemokromatozis
  - Fibrokalkülöz pankreatopati
  - Diğerleri
- d) Endokrinopatiler
- Akromegali
  - Cushing Sendromu
  - Glikagonoma
  - Feokromositoma
  - Hipertiroidi
  - Somatostatinoma
  - Aldosteronoma
  - Diğerleri
- e) İlaç ya da kimyasal olarak indüklenen
- Vacor
  - Pentamidin
  - Nikotinik asit
  - Glikokortikoidler
  - Tiroidler
  - Diazoksid
  - $\beta$ -adrenerjik agonistler
  - Tiazid diüretikler
  - Dilantin
  - D-interferon
- f) Enfeksiyonlar
- Konjenital kızamıkçık
  - Sitomegalovirus



- Diğerleri
- g) İmmün diyabetin nadir görülen formları
  - Stiff-man Sendromu
  - Anti insülin reseptör antikor
  - Diğerleri
- h) Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar
  - Down Sendromu
  - Klinefelter Sendromu
  - Turner Sendromu
  - Wolfram Sendrom

### Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet, esas olarak endojen beta hücre antijenlerine karşı reaksiyon veren immün efektör hücrelerin neden olduğu adacık yıkımı ile gelişen, otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 diyabet en sık çocuklarda gelişir, ergenlikte belirgin hale gelir, yaşlanmayla birlikte ilerler. Tip 1 diyabet hastalarının çoğu yaşamını sürdürmek için insüline bağımlıdır. İnsülin olmazsa bu hastalarda ketoasidoz ve koma gibi ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir [10].

Tip 1 diyabetin klinik ortaya çıkışı ani olmakla birlikte, hastalık aslında beta hücrelerine karşı, hastalık belirgin hale gelmeden yıllar önce başlayan kronik otoimmün saldırının bir sonucudur. Tip 1 diyabetteki temel immün bozukluk, T hücrelerine karşı self toleransın kaybolmasıdır. Bu kayıp timüsteki self reaktif T hücrelerinin klonal eksilmesi kadar, düzenleyici T hücrelerinin işlevlerindeki bozukluk veya efektör T hücrelerinin düzenleyici hücreler tarafından baskılanmaya karşı direnç göstermesinin bir sonucudur. Böylece oto reaktif T hücreleri varlıklarını sürdürmekle kalmaz, kendi antijenlerine yanıt vermesi dengelenir [10].

### Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet, diyabetin en yaygın formudur. Tip 2 diyabetin erken safhaları insülinin hedef dokuları olan özellikle karaciğer, iskelet kasları ve adipositlerde insülin direnci ile karakterizedir. Bu dokulardaki insülin direnci karaciğer tarafından aşırı glikoz üretimi ve özellikle kaslar olmak üzere periferik dokularda bozulmuş glikoz kullanımı ile ilişkilidir [11].

Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin yetmezliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci mevcuttur [12].

### Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) ilk kez gebelik başlangıcında ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glikoz tolerans bozukluğudur [13]. Gebelik sırasında, büyüme hormonu ve kortizon düzeylerindeki artış, insan plasental laktojen hormonunun (HPL) varlığı, plasentadan insülinaz salınımı ve artmış östrojen ve progesteron düzeyleri nedeniyle insülin direnci görülme ihtimali artar.

Annenin artmış adipoz depoları, egzersiz kısıtlanması ve artmış kalori alımının da glikoz intoleransına katkısı vardır [14].

### 2.1.4 Diyabetin komplikasyonları

Akut, subakut ve kronik olmak üzere diyabetin komplikasyonları tabloda gösterilmiştir.

Çizelge 2.7. Diyabetin Komplikasyonları [15]

| Akut Komplikasyonlar                                                                                                                                                           | Subakut Komplikasyonlar                                                                                                                                                                                                               | Kronik Komplikasyonlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglisemi</li> <li>• Hiperglisemi</li> <li>• Diyabetik ketoasidoz</li> <li>• Hiperglisemik Hiperosmolar Nonketotik Durum</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kısıtlı eklem hareketi</li> <li>• Osteopeni</li> <li>• Katarakt</li> <li>• Büyüme geriliği</li> <li>• Pubertede gecikme</li> <li>• Emosyonel bozukluklar</li> <li>• Hiperlipidemi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Makroanjiopatik komplikasyonlar</li> <li>-Kardiyovasküler hastalıklar</li> <li>-Serebrovasküler hastalıklar</li> <li>-Periferik vasküler hastalıklar</li> <li>-Otonom nöropatiye bağlı gastroparazi</li> <li>• Mikroanjiopatik Komplikasyonlar</li> <li>-Diyabetik retinopati</li> <li>-Diyabetik nefropati</li> <li>-Nöropati</li> </ul> |

### 2.1.5 Diyabetin beyin üzerine etkileri

Ott ve arkadaşlarının 6330 kişi üzerinde yapmış olduğu tip 2 diyabet ile demans arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, insülin ile tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarında demans ile diyabet arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğu görülmüştür ve ek olarak bu ilişkinin eğitim seviyesi, sigara, vücut kütle endeksi, ateroskleroz varlığı, sistolik kan basıncı ve antihipertansif ilaçlardan bağımsız olduğu görülmüştür [16].

Hershey ve arkadaşlarının tip 1 diyabetli çocuklarda yaptığı araştırmalarda ciddi hipoglisemili çocuklardaki hipokampal hacimlerin artmış olduğunu gözlemlemiştir. Bu gözleme göre hipokampusun akut hipoglisemiye ne kadar duyarlı olduğunu gösterse de

uzun süreli tip 1 diyabetli çocuklarda hipokampal hacimlerde bir değişikliğe rastlanmamıştır [17].

Heijer ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı araştırmalar sonucu MRI da hipokampal ve amigdal atrofi görülme sıklığının diyabeti olmayanlara göre daha fazla olduğunu görmüşlerdir ve dahası diyabeti olmayan kişilerde MRI da amigdal atrofisi ile insülin direncinin ilişkisi olduğu görülmüştür [18].

## **2.2 Anestezi**

Genellikle cerrahi müdahalelerden önce uygulanan, bedenin tümünün ya da cerrahi işlem yapılacak belirli bir bölümünün ağrıya, acıya karşı duyarlı hâle gelmesini sağlayan işleme anestezi denir.

İnhalasyon anestezisi, lokal ve rejyonel anestezi ve intravenöz anestezi olmak üzere üç çeşit anestezi uygulaması vardır.

### **2.2.1 Lokal ve rejyonel anestezi**

Lokal anestezi sinir lifleriyle uygun konsantrasyonda temas ettiklerinde, bu sinir liflerindeki impuls iletimini reversibl şekilde bloke eden ilaçlardır. Lokal anestetik ilaçlar sadece sinir lifi değil, uyarılabilen tüm hücre membranlarını etkileyebilirler [5].

Modern lokal anestezinin başlangıcı, bir oftalmolojist olan Cari Koller'in 1884'te topikal kokain 'in gözde cerrahi anestezi oluşturduğunu göstermesi ile başlamıştır. Kokain 1885'te Gaedicke tarafından koka bitkisinden izole edilmiş ve daha sonra da 1860'da Albert Neimann tarafından pürifiye edilmiştir. Bir cerrah olan William Halsted tarafından 1884'te kokainin intradermal infiltrasyon ve sinir bloklarında (fasial sinir, brakial pleksus, pudental sinir ve posterior tibial siniri de içeren) kullanımını göstermiştir. August Bier'in 1898'de ilk spinal anestezisi uygulayan kişi olduğu kabul edilmektedir. Aynı zamanda 1908'de ilk rejyonel intravenöz anesteziyi (Bier blok) tanımlayan kişidir. 1904'te prokain Alfred Einhorn tarafından sentez edilmiştir ve bir yıl içinde de Heinrich Braun tarafından klinikte lokal anestetik olarak kullanılmıştır. Braun aynı zamanda lokal anestezinin etkisini arttırmak için ilk epinefrin ilave eden kişidir. Ferdinand Cathelin ve Jean Sicard 1901'de

kaudal epidural anesteziyi tanıtmıştır. Lumbal epidural anestezi ilk kez 1921'de Fidel Pages ve yine 1931'de Achille Dogliotti tarafından tanıtılmıştır. Takiben diğer lokal anestezikler de klinik kullanıma sunulmuştur [5].

### 2.2.2 İntravenöz anestezi

İntravenöz anestezikler, doza bağlı olarak santral sinir sistemi (SSS) depresyonu ile oluşan sedasyon ve hipnoz etkileri oluşturan ajanlardır. Bu anestezikler damar yolu ile verilerek genel anestezi sağlanmaktadır [5].

Intravenöz anestezi 1855'te Alexander Wood tarafından hipodermik şırınga ve iğnenin bulunmasını takiben gelişmiştir. İntravenöz anesteziideki ilk denemeler kloral hidrat (1872'de Oré tarafından), kloroform ve eter (1909'da Burkhardt) ile morfin ve skolpolamin (1916'da Bredenfeld) kombinasyonunun kullanımını içerir. Barbitüratlar 1903'te Fischer ve von Mering tarafından sentez edilmiştir. Anestezi indüksiyonu için kullanılan ilk barbitürat dietilbarbitürik asit (barbital)'tir, fakat 1927'de heksobarbitalin tanıtımına kadar barbitürat popüler bir indüksiyon ajanı olamamıştır. Tiyopental 1932'de Volwiler ve Tabern tarafından sentez edilmiş, ilk olarak klinikte John Lundy ve Ralph Waters tarafından 1934'te kullanılmış ve en popüler indüksiyon ajanı olarak da kalmıştır. Metoheksital klinik olarak ilk kez 1957'de V. K. Steeling tarafından kullanılmıştır ve halen indüksiyonda kullanılan bir diğer bir barbitürattır. Klordiazepoksidin 1957'de sentezinden itibaren benzodiazepinler—diazepam (1959), lorazepam (1971) ve midazolam (1976)—premedikasyon, indüksiyon, anesteziye ek olarak ve intravenöz sedasyonda yaygın olarak kullanılmışlardır. Ketamin 1962'de Stevens tarafından sentez edilmiştir ve klinik olarak ilk kez Corssen ve Domino tarafından kullanılmıştır; 1970'de ise piyasaya çıkmıştır. Ketamin minimal kardiyak ve solunumsal depresyon oluşturan ilk intravenöz ajandır. Etomidat 1964'te sentez edilmiş ve 1972'de kullanımı serbest bırakılmıştır; dolaşımsal ve solunumsal yan etkilerden nispeten yoksun olması nedeni ile başlangıçta kullanımına duyulan heves, tek dozdan sonra bile adrenal süpresyona yol açabildiğinin bildirilmesi ile azalmıştır. Propofol, diizopropilfenol'ün 1989'da piyasaya sürülmesi, kısa etki süresi nedeni ile gününbirlik anesteziide büyük bir avantaj yaratmıştır [5].

### 2.2.3 İnhalasyon anestezikleri

Hipodermik iğne 1885'e kadar keşfedilmediğinden ilk genel anestezikler inhalasyon ajanlarına yöneltildi. Eter 25 yaşında Prusyalı bir botanikçi olan Valerius Cordus tarafından ilk olarak 1540 yılında hazırlandı. Eter tıbbi kesim tarafından önemsiz amaçlar için kullanılırdı ve Crawford W. Long ve William E. Clark'ın birbirinden bağımsız olarak hastalarında uyguladıkları 1842 yılına kadar da insanlarda anestezik ajan olarak kullanılmamıştı. Bununla birlikte, bu araştırmacılar bu buluşlarını duyurmamışlardı. Bundan 4 yıl sonra, 16 Ekim 1846'da, Boston'da William T. G. Morton eter kullanarak ilan edilmiş ilk genel anestezi gösterisini yapmıştır [5].

Kloroform 1831'de von Liebig, Guthrie ve Souberian tarafından birbirlerinden bağımsız olarak hazırlanmıştır. İlk defa 1847 yılında Holmes Coote tarafından kullanılmış olmakla beraber, kloroform klinik uygulamayı hastasına doğum ağrısını gidermek için vermiş olan İskoç kadın hastalıkları ve doğum uzmanı sir James Simpson tarafından sunulmuştur [5].

Joseph Priestly, 1772'de nitroz oksidi tanıttı fakat ilk kez 1800'de Humphry Davy analjezik özelliklerini belirtti. Gardner Colton ve Horace Wellsinsanlar üzerinde ilk kez 1844'te nitroz oksidi anestezik olarak kullanmışlardır. Nitroz oksit, tek başına kullanıldığında asfiksi oluşturma eğilimi yaratması ve etki gücünün düşük olması nedeniyle ilk dönemlerin üç anesteziğinin en az popüler olanıydı. Nitroz okside olan ilgi, 1868'de Edmund Andrews'in ajanı %20 oksijen ile birlikte uygulaması ile yeniden canlandıysa da eter ve kloroformun popüleritesinden dolayı gölgede kalmıştır. Kloroform başlangıçta, birçok bölgede eterin popüleritesini baskılamışsa da kloroforma bağlı kardiyak aritmiler, solunum depresyonu ve hepatotoksite bildirimleri, daha sonraları giderek daha fazla hekimin etere dönmesine yol açmıştır [5].

1960'lı yılların erken dönemlerine kadar eter standart genel anestezik olarak kalmıştır. Eterin güvenilirliği ve popüleritesi ile rekabet eden tek inhalasyon anesteziği siklopropan olmuştur (1934'te tanıtılmıştır). Bununla birlikte her ikisi de yüksek oranda yanıcıydı ve o zamandan beri yerlerini parlamayan potent florlu hidrokarbonlar almıştır; bunlar halotan (1951'de geliştirildi; 1956'da piyasaya çıkarıldı), metoksifluran (1958'de geliştirildi;

1960'ta piyasaya çıkarıldı), enfluran (1963'te geliştirildi, 1973'te piyasaya çıkarıldı) ve izoflurandır (1965'te geliştirildi; 198'de piyasaya çıkarıldı) [5].

Yeni ajanlardan olan desfluran (1992'de piyasaya çıkarıldı) izofluranın birçok arzu edilen özelliklerine sahip olmasının yanında nitroz oksidin karakteristiği olan hızlı emilim ve atılıma da sahiptir. Bir diğer ajan olan sevofluranın kanda erirliği de düşüktür ancak, potansiyel olarak toksik yıkım ürünleri ile ilgili endişelerinden dolayı Amerika'da piyasaya çıkarılışı 1994'e kadar geciktirilmiştir [5].

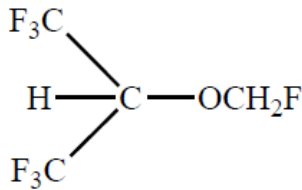
Solunum yolu ile alınan bu anestezi gaz ve buharlar; alveollere ve kana difüze olur, oradan beyne ulaşan anestezi miktarının belirli düzeylerinde genel anestezi meydana gelir [5].

#### 2.2.4 Sevofluran

Etil izopropil eterin yüksek flüorürlü bir türevi olan sevofluran ilk kez halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip bir inhalasyon anestezi ajanı bulma çabalarının bir parçası olarak 1960'da Regan Wallin tarafından sentez edilmiştir. 1990'da Japonya'da en popüler halojenlenmiş inhalasyon anesteziği haline gelmiştir. 1992'de ilacın lisansı alınmış, Japonya'daki klinik deneyimler, ABD ve Avrupa'daki klinik çalışmalar; ilacın birçok 17 özelliğini ortaya koymuş ve diğer inhalasyon anesteziklerine alternatif olabileceğini göstermiştir [19].

##### Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal formülü; florometil-2,2,2-trifloro-1-(triflorometil) etil eterdir.



Şekil 2.1. Sevofluranın Kimyasal Yapısı

Sevofluran, yanıcı ve patlayıcı olmayan, katkı maddesi ya da kimyasal stabilizörler içermeyen, berrak, renksiz, stabil bir inhalasyon için uçucu bir sıvı olan halojenli genel anestezi bir ilaçtır. Sevofluran; etanol, eter, kloroform ile homojen olarak karışabilir ve su içinde çok az çözünür. Normal oda aydınlatma koşullarında saklandığında sevofluran stabildir.

Kuvvetli asit ve yüksek sıcaklık ile herhangi bir bozulma göstermezken klinik ortamda bilinen tek bozunma reaksiyonu pentafluoroizopropenil florometil eter, (PIFE,  $C_4H_2F_6O$ ), ve eser miktarda pentaflorometoksi izopropil florometil eter, (PMFE,  $C_5H_6F_6O$ ), üreten  $CO_2$  emicilerle (soda kireci ve baralim) ile direk temasıdır [20].

#### Sevofluran'ın fizikokimyasal özellikleri

Sevofluranın fizikokimyasal özellikleri aşağıda belirtilmiştir [20].

Molekül Ağırlığı (g) : 200,05

Kaynama Noktası ( $^{\circ}C$ ) : 58,6

Buhar Basıncı (mmHg) ( $20^{\circ}C$ ) : 157

Buhar Basıncı (mmHg) ( $25^{\circ}C$ ) : 197

Buhar Basıncı (mmHg) ( $36^{\circ}C$ ) : 317

$37^{\circ}C$ ' de Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı: 47 – 54

$37^{\circ}C$ ' de Kan/Gaz Partisyon Katsayısı: 0,63 – 0,69

$37^{\circ}C$ ' de Beyin/Gaz Partisyon Katsayısı: 1,15

#### Sevofluranın organ ve sistemler üzerindeki etkileri

##### Solunum sistemi üzerine etkileri

Sevofluran solunumu baskılar ve bronkospazmı izofluran ile benzer ölçüde tersine çevirir [21].

##### Böbrekler üzerine etkileri

Sevofluran hafif derecede renal kan akımını düşürür [21].



### Karaciğer üzerine etkileri

Sevofluran portal ven kan akışını düşürür fakat hepatik arter kan akışını artırır. Böylece total hepatik kan akışı ve oksijen salınımı korunur [21].

### Nöromusküler etkileri

İnhalasyon indüksiyonundan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesini sağlar [21].

### Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Sevofluran, miyokardiyal kontraktileti deprese eder. Sistemik damar direnci ve arteriyel kan basıncını izofluran ya da desflurana göre daha hafif düşürür. QT aralığını uzatabilir [21].

### Beyin üzerine etkileri

İzofluran ve desflurana benzer şekilde normokarbide serebral kan akışını artırır ve intrakraniyal basıncı hafif derecede artırır. Fakat bazı çalışmalarda serebral kan akışında azalma gözlemlenmiştir. Yüksek konsantrasyonda sevofluran, serebral kan akışının oto regülasyonunu bozabilir. Böylece de hemorajik hipotansiyon sırasında serebral kan akışında düşüşe yol açabilir [21].

Aili Liu ve arkadaşlarının yaptığı sevofluranın hızlı beyin gelişimi döneminde hippocampal CA1 piramidal nöronlarının  $Ca^{+2}$  kanallarındaki etkisi çalışmasında; 1 haftalık Sprague-Dawley cinsi ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar kontrol grubu, 6 saatlik %2.1 sevoflurana maruz kalanlar ve 6 saatlik %3 sevoflurana maruz kalanlardır ve bu araştırma ratlar üzerinde patch clamp tekniği ile yapılmıştır. Sevofluranla anestezi sonrası 1 ve 2 haftalık ratlarda kalsiyum kanal akımı yoğunluğunda ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir [22].

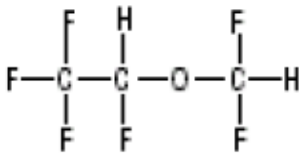
Acharya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yaşlı ratlarda sevofluran hızlı biçimde serebral kortekste kan damarlarında kan beyin bariyeri geçirgenliğini IgG nin beyin parankiması içine akmasının göstergesiyle azaltmaktadır [23].

### 2.2.5 Desfluran

Desfluran 1960'ların başlarında yeni ve daha iyi inhalasyon anestezikleri bulmak için yapılan çalışmalar sırasında Terrell ve arkadaşları tarafından I-653 orijinal adıyla sentezlenmiştir. Sentezindeki güçlükler ve 1 atm. e yaklaşan buhar basıncı nedeniyle geliştirilmesine 2 dekat kadar ara verilmiş, hastanede kalım süresinin azaltılmasının arzulanması ve gününbirlik hastaların artması üzerine 1988'den sonra desfluran üzerindeki çalışmalara yeniden başlanmıştır. Desfluran, diğer anesteziklerle karşılaştırıldığında, anestezi idamesinin daha hızlı kontrolü ve hızlı derlenme imkânı sunmaktadır [24].

#### Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal formülü 2-diflorometil-1,2,2,2-tetrafloroetil eter olan desfluran 23° C de hemen hemen kokusuz ve tatsız olup akışkan bir sıvıdır. Sulu çözücülerle karışım oluşturmayıp metanol, aseton, eter, kloroform, metilen klorid, asetonitril içeren organik çözücülerle karışabilmektedir [25].



Şekil 2.2. Desfluranın Kimyasal Yapısı

### Desfluran'ın fizikokimyasal özellikleri

Desfluranın fizikokimyasal özellikleri aşağıda belirtilmiştir [25].

Kaynama Noktası (°C) : 22.8

Buhar Basıncı (mmHg) (20°C) : 669

Buhar Basıncı (mmHg) (22°C) : 731

Buhar Basıncı (mmHg) (23°C) : 764

Buhar Basıncı (mmHg) (24°C) : 798

Buhar Basıncı (mmHg) (26°C) : 869

Molekül Ağırlığı (g) : 168,04

Yağ/Gaz Partisyon Kat sayısı: 19

Kan/Gaz Partisyon Kat sayısı: 0.45

Kan/Beyin Partisyon Kat sayısı: 1.3

### Desfluranın organ ve sistemler üzerine etkileri

#### Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Desfluranın doz artışı, arteriyel kan basıncında düşüşe yol açan sistemik vasküler dirençte azalma ile ilişkilidir. Düşük dozajda her zaman görülmeyen kalp hızı, santral venöz basıncı ve pulmoner arter basıncında hafif bir artış vardır. Desfluran konsantrasyonundaki hızlı yükselme geçici fakat zaman zaman özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda kalp hızı, kan basıncı ve katekolamin seviyesinde endişe verici yükselmelere neden olabilir [21].

#### Solunum sistemi üzerine etkileri

Desfluran tidal volümde azalma, solunum hızında artışa neden olmaktadır. Dinlenim  $\text{PaCO}_2$ 'sinde artışa neden olan total alveolar ventilasyonda düşüşe neden olmaktadır. Diğer modern volatil anestezikler gibi desfluran da artan  $\text{PaCO}_2$ 'ye ventuar cevabı baskılar. Desfluran indüksiyonu boyunca keskinliği ve hava yolu iritasyonundan dolayı tükürük salgısında artma, nefes tutma, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir [21].

### Nöromusküler etkileri

Desfluran, periferik sinir sistemi stimölasyonunda doza bağımlı olarak train-of-four ve tetanik yanıtı azaltmaktadır [21].

### Böbrekler üzerine etkileri

Desflurana maruz kalmanın neden olduğu önemli bir nefrotoksik etki bulunmamaktadır. Ancak kardiyak output azaldıkça diğerk tüm anesteziyelerde olduğu gibi idrar çıkışı ve glomerüler filtrasyonda düşüş beklenmektedir [21].

### Karaciğer üzerine etkileri

Karaciğer fonksiyon testleri genellikle desflurandan etkilenmez. İzofluran ve sevofluranda olduğu gibi hepatik oksijen salınımı korunur. Desfluran minimal metabolizmaya uğrar ve anestezi kaynaklı hepatit riski aynı şekilde minimal düzeydedir [21].

### Beyin üzerine etkileri

Desfluran doğrudan serebral damarlarda vazodilatasyona neden olur ve normokapni ve normotansiyonda serebral kan akışını hızlandırır, serebral kan hacmini ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında azalır. Böylece, desfluran kaynaklı hipotansiyon dönemlerinde (=60mm Hg ortalama arter basıncı), serebral kan akışı düşük serebral perfüzyon basıncına rağmen aerobik metabolizmayı korumak için yeterlidir [21].

Hoffman WE ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada desfluran beyin dokusundaki O<sub>2</sub> basıncını ve pH'ı arttırdığı gözlemlenmiştir [26].

### 2.3 Serbest Radikaller

1954'te Gerschmann ve arkadaşları oksijen kullanılırken oluşan bazı reaktif ürünlerin iyonize radyasyona benzer toksisiteye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Serbest radikal (SR) olarak adlandırılan bu ürünler fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen eşlenmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir [27].

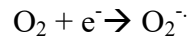
Bazı serbest radikaller normal metabolizma sırasında ortaya çıkar bazen de vücudun bağışıklık sistemi hücreleri virüs ve bakterileri nötralize etmek için serbest radikalleri oluşturur. Kirlilik, radyasyon, sigara dumanı ve herbisitler gibi çevresel faktörler de serbest radikal oluşumunu tetiklemektedir [28].

#### 2.3.1 Serbest radikal oluşumu ve reaktif oksijen türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden meydana gelen radikallerdir. Bunun nedeni ise oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronun eşlenmemiş olmasıdır. Bu sebepten dolayı da oksijen diğer serbest radikallerle kolaylıkla tepkimeye girer.

##### Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle  $O_2^{\cdot-}$  radikali meydana gelmektedir.



Moleküler oksijene bir elektron bağlanmasıyla oluşan süperoksit anyonu bir serbest radikal olmasına rağmen çok reaktif değildir. Süperoksit özellikle solunum zinciri ile mitokondri membranının içi ve çevresinde elektronca zengin ve oksijenli ortamda kendiliğinden oluşur. [29]

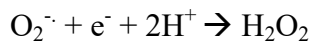
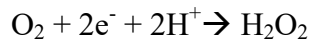
Süperoksit radikalleri başlıca şu yollarla oluşabilir: [30]

- 1- İndirgeyici özellikteki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri yükseltgenirken süperoksit radikali oluşur. Hidrokarbonlar, flavinler, tiyoller, katekolaminler, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler gibi biyolojik moleküller yükseltgenirken süperoksit oluşumuna neden olurlar.
- 2- Başta çeşitli dehidrojenazlar ve oksidazlar olmak üzere enzimlerin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir.
- 3- Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında kullanılan oksijene NADH dehidrojenaz ve koenzim A gibi elektron taşıyıcılarından elektron transferinden dolayı tüketilen oksijenin % 1–5 kadarı süperoksit oluşumuna neden olur.
- 4- Aktive edilen fagositik lökositler süperoksit üreterek fagozomlar içine ve bulundukları ortama verilirler. Anti bakteriyel etki için gerekli olan bu radikal üretimi daha reaktif türlerin oluşumunu da katalizler.

#### Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit bir serbest radikal değildir fakat yine de biyolojik membranlara nüfuz etme kabiliyeti ile oldukça önemlidir [29].

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksit anyonunun bir elektron alması sonucu peroksit molekülü meydana gelir. Peroksit molekülü de iki hidrojen atomuyla birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir [30].



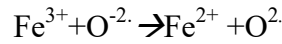
Hidrojen peroksitin oluşmasına diğer bir neden ise süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenen süperoksit radikali tepkimesidir [31].



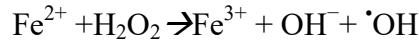
Hidrojen peroksit, süperoksit radikali ile Haber-Weiss döngüsü ile hidroksil radikali oluşturmaktadır. Ancak bu reaksiyon ortamdaki indirgeyici ajanlar olan demir ve bakır iyonları gibi geçiş metalleri varlığında olmaktadır [32].

#### Hidroksil radikali (OH $\cdot$ )

Canlı organizmalarda süperoksit radikali ve hidroksil radikali olmak üzere oksijenin suya indirgenme sürecinde oluşan iki büyük reaktif oksijen türü bulunmaktadır. Hidrojen peroksit ve demir iyonları varlığında Haber Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşmaktadır. Hidroksil radikali oluşumunda ilk aşama ferrik (Fe $^{+3}$ ) iyonun ferröz (Fe $^{+2}$ ) iyon formuna dönmesidir.



İkinci aşama ise Fenton reaksiyonudur:



Hidroksil radikali biyolojik sistemlerde çok kısa yarılanma ömürlü son derece güçlü bir oksidandır. Lipitler, proteinler, nükleik asitler, DNA gibi çoğu biyolojik molekülleri okside edebilen bir radikaldir [33].

#### Singlet oksijen

Singlet oksijen ilk defa 1924 yılında gözlemlenmiştir ve oksijenin daha reaktif formu olarak tanımlanmıştır [34].

Oksijen molekülünün daha reaktif bir türü olan singlet oksijen moleküler oksijenin enerji almasıyla oluşurlar. Klorofil a ve b, bilirübin, retinal, porfirin gibi biyolojik moleküller üzerine belirli dalga boyunda ışık gönderildiğinde de singlet oksijen oluşabilir. Bu nedenle göz retinası sürekli ve yoğun ışığa maruz kaldığından dolayı retinada bulunan retinal pigmenti singlet oksijen üretir. Bu durum gözde hasara neden olabilmektedir. Singlet

oksijen biyolojik olarak önemli proteinler, metiyonin, triptofan, histidin ve sistein gibi aminoasitlerin kalıntılarıyla reaksiyon vererek ciddi hasar oluşturabilirler [35].

### Nitrik oksit

15-20 yıl öncesine kadar nitrik oksidin (NO) basit bir atmosfer atığı olduğu düşünülmektedir. Ancak 1987 yılında, damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında nitrik oksit sentetaz (NOS) keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF' nin NO olduğu tespit edilmiştir [36].

Nitrik oksitin, üzerinde yük taşınamaması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması, hücreden hücreye hiçbir bariyerle karşılaşmadan kolaylıkla geçmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle bir radikal molekül olarak isimlendirilebilir. Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlı iken NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO, bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik haberci molekülü özelliği kazanmaktadır [36].

### **2.3.2 Serbest radikal kaynakları**

Serbest radikal kaynaklarının sınıflandırılması aşağıda belirtilmiştir [30-37].

#### **a) Biyolojik Kaynaklar**

- Aktifleşmiş fagositler
- İlaçlar: Aminotriazol, asetaminofen, bleomisin, doksorubisin, hiperbarik oksijen, klonazin, klosapin, 3,4 – metilendioksimetamfetamin, nitrofurantoin, siprofloksasin, siklosporin, trisiklik antidepresanlar, troglitazon.
- Radyasyon: Ultraviyole ışık, x-ray, gamma radyasyonu
- Alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu)
- Kirleticiler: Asbest lifleri, mineral tozlar, ozon, karbon monoksit, nitrik oksit, nitrojen dioksit, silika, bazı solventler, toksinler, hipoklorit, kükürt dioksit, yangın, parakuat, dikuat, plumbagin, juglone
- Stres: Streste artan katekolamin sonucu katekolaminlerin oksidasyonu.



b) İntrasellüler Kaynaklar

- Küçük moleküllerin oksidasyonu (tiyoller, hidrokarbonlar, katekolaminler, flavinler)
- Enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dehidrojenaz, hemoglobin)
- Mitokondriyal elektron transport zinciri
- Endoplazmik retikulum (ER) ve nükleer membran transport sistemi ( sitokrom P<sub>450</sub>, sitokrom b5)
- Peroksizomlar (oksidazlar, flavoproteinler)
- Plazma membranı ( lipooksijenaz, lipid peroksidasyonu, fagositlerde NADPH oksidaz)
- Oksidatif stres yapıcı durumlar ( iskemi, travma, intoksikasyon)

### 2.3.3 Serbest radikallerin organizmaya etkileri

ROS ve RNS'ler organizmada düşük konsantrasyonlarda yararlı etkilere sahiptir. ROS'lar hücrel cevap ve uyarı mekanizmalarında görev alırken, serbest radikaller sayısız enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyon için gereklidir. Serbest radikaller vücut için gerekli ve dengeli olduğu miktarı aşınca, yakın çevrelerindeki lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşerek dengeli hale gelir. Ancak bu esnada hücre yapı ve organellerinde bozukluklara neden olur. ROS'lar, mutasyonlara ya da kansere neden olacak şekilde nükleik asit fonksiyonunun bozulmasında, geri dönüşümsüz DNA hasarı oluşmasında, enzim aktivitelerinde değişikliklere, proteinlere zarar vererek, yeni immunolojik yapıların oluşması gibi organizmada çok sayıda zarara neden olmaktadır [38].

ROS'lar özellikle hücre membranındaki doymamış yağ asitlerine etki ederek lipid peroksidasyonunu oluştururlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan membran yapısındaki yağ asitleri zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlayarak membran lipid yapısını değiştiren ve dolaylı olarak da reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerinin yapı ve fonksiyonlarına zarar veren çok zararlı kimyasal bir zincir reaksiyonudur. Bu reaksiyon oto katalitik olarak bir kez başladığında zincirleme olarak devam eder ve eğer engellenmezse hücre membranını harap eder, organelleri parçalayarak lizozomal enzimlerin salınmasına ve otolize neden olur [38].

### Serbest radikallerin lipitlere etkisi

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en çok etkilenen yapı membran lipitleridir. Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona neden olurlar. Bunun sonucunda membran akışkanlığında bozulma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir [30].

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller ya da radikal olmayan türlerin lipitlerdeki C-C çift bağlarına saldırması olarak tanımlanır. Glikolipidler, fosfolipidler ve kolesterol potansiyel peroksidasyon modifikasyonlarının ve oluşacak zararların en iyi bilinen hedefleridir [30-39].

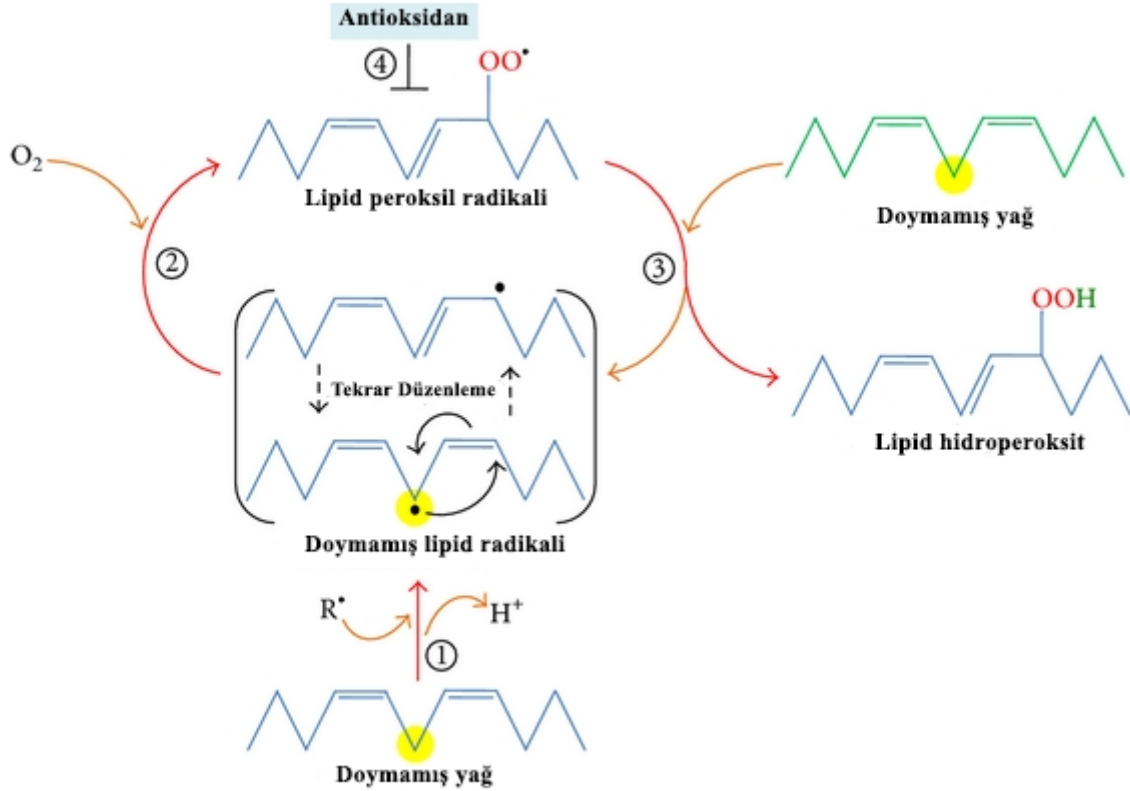
Lipitler ayrıca lipooksijenaz, siklooksijenaz, sitokrom P450 gibi enzimlerle oksitlenebilirler. Buna karşılıkta membran lipid peroksidasyonu, spesifik hücre metabolik koşulları ve tamir kapasitesine göre hücre ölümünü veya hücrenin yaşamasını indükleyebilir. Fizyolojik veya düşük lipid peroksidasyon oranı koşulları altında hücreler antioksidan sistem ya da hücre sinyal yolları aracılığıyla adaptif strese karşı canlılığını sürdürebilir. Buna karşılık orta veya yüksek lipid peroksidasyonu şartları altında ve oksidatif hücre tamiri şartlarını aşan durumlarda hücre apoptoz ya da nekroza gidebilir [30-39].

Lipid peroksidasyonu başlama, ilerleme ve sonlanma olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır [30-39].

Başlangıç aşamasında serbest radikallerin yağ asiti zincirinden bir hidrojen uzaklaştırması ile başlamaktadır. Hidrojen atomunun uzaklaşmasından dolayı karbon atomu üzerinde ortaklaşmamış bir adet elektron kalır ve böylece yağ asiti zinciri radikal haline döner ( $L\cdot$ ) [30-39].

İlerleme aşamasında oluşan lipid radikali hızlı biçimde oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksi radikaline döner ( $LOO\cdot$ ). Lipid peroksi radikali, diğer yağ asidi zincirlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasına yol açarken, kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksite dönüşür ( $LOOH$ ) [30-39].

Sonlanma aşamasında ise vitamin E gibi antioksidanlara H atomunu vererek radikal olmayan başka bir ürüne döner [30-39].



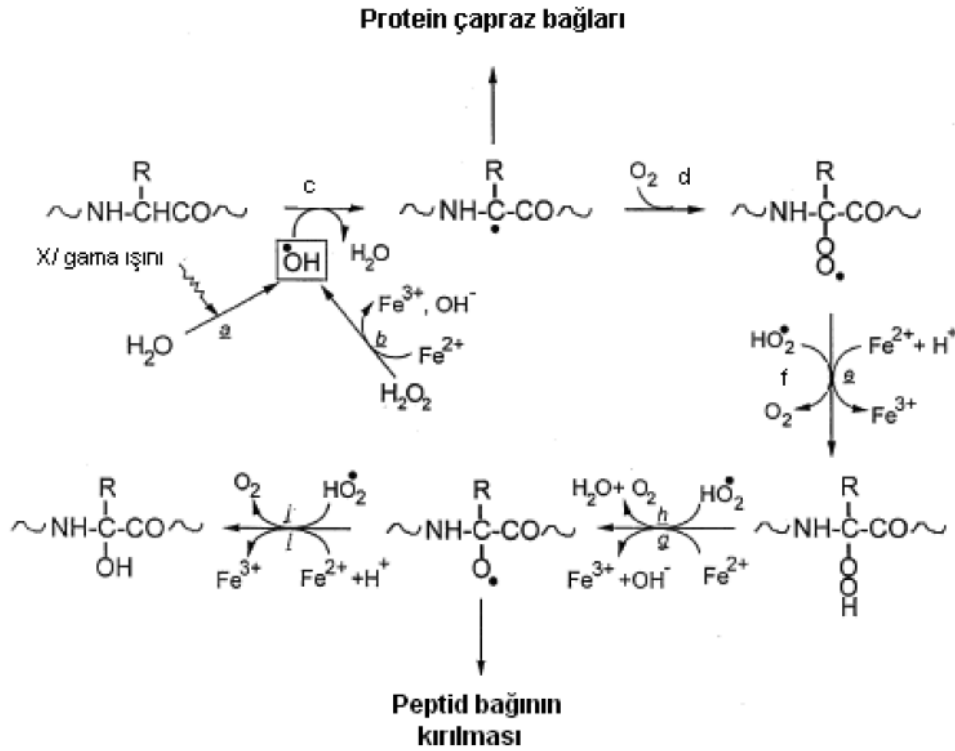
Şekil 2.3. Lipid Peroksidasyonu Süreci

Lipid peroksidasyonu veya doymamış yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyonu sonucu çeşitli oksidasyon ürünleri ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonunun birincil ürünü lipid hidroperoksitlerdir.(LOOH). İkincil ürünler ise lipid peroksidasyonu sırasında oluşan malondialdehit (MDA), propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenal gibi çeşitli aldehit ürünleridir [30-39].

#### Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri

Protein oksidasyonu, ROS ( $OH^\bullet$ ,  $H_2O_2$  gibi) ile doğrudan veya oksidatif stresin sekonder ürünleri ile reaksiyonu sonucu dolaylı olarak indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır [40].

Protein oksidasyonu birçok mekanizmayla gerçekleşebildiği ve amino açıl yan zincirlerinin hepsi oksidatif olarak modifiye olabildiği için çok farklı tipte oksidatif protein modifikasyonları vardır. Serbest radikal ya da radikal olmayan bir oksidan ile gerçekleşen oksidatif protein modifikasyonlarının biyokimyasal sonuçları; yan zincir gruplarının oksidasyonu, omurganın fragmentasyonu, yeni reaktif türlerin oluşumu (DOPA, peroksit), fazla miktarda radikal oluşumu ve zincir reaksiyonu şeklinde devam ettirilmesi, protein ya da amino asitlerde dimerleşme, çökelme, proteinin normal katlanmasının bozulması veya konformasyon değişimi, yapısal bozulmaya bağlı işlevsel kayıp, enzim gibi işlevsel proteinlerin çevirim sayısının değişmesi, gen düzenlenmesinin ve ifadesinin değişimi, hücre sinyal yollarında modifikasyon, apoptoz ve nekrozun uyarılması, çapraz bağlanmalar, yanlış katlanmalar, konformasyon ve hidrofobik yapıda değişiklikler ve proteolitik enzimlerde aktivite kaybı olarak sıralanabilir [40].



Şekil 2.4. Proteinlerin Serbest Radikal Bağımlı Oksidasyonu

#### Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi sonucunda çeşitli ürünler meydana gelmektedir. Oluşan bu ürünler diyabet ve diyabetin ileri safhada gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, sedef hastalığı, eklem romatizması, behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz

hastalıkları, kanser gibi birçok patolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Ancak bu hallerde serbest radikallerin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamaktadır.

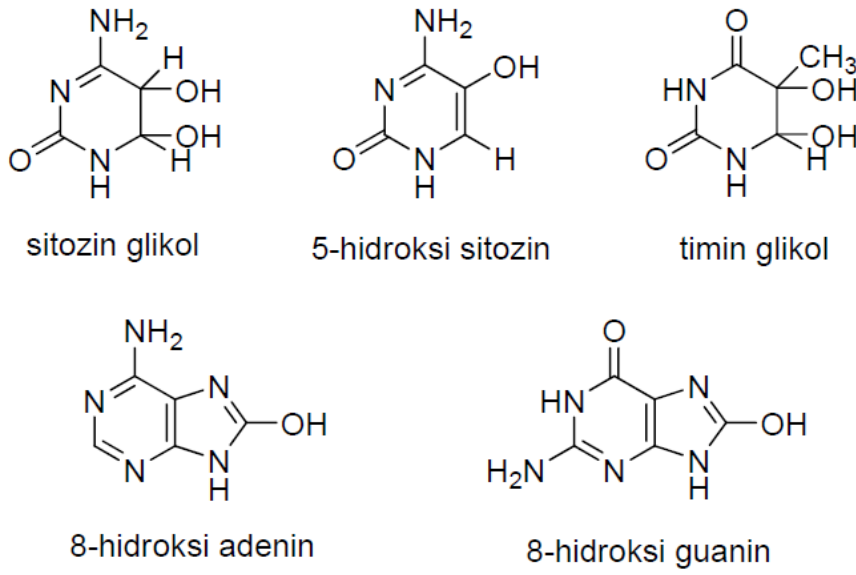
#### Serbest radikallerin nükleik asitlere ve DNA'ya etkileri

Hidroksil radikali mutagenез, karsinogenез, yaşlanma ve DNA hasarında rol oynamaktadır. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri nükleotidlerde modifikasyon, apürinik-apirimidinik değişimlerde, DNA tek zincir kırıklarında ve daha az sıklıkta DNA çift zincir kırıklarında hasarlara sebep olmaktadır [41].

Guanin imidazol halkasındaki C4, C5 ve C8 karbonlarıyla hidroksil radikali etkileşime girer ve DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksiguanin bu etkileşim sonucunda oluşmaktadır. Peroksinitritte guanin ile etkileşime girerek nitrözatif DNA hasarı belirteci olarak kabul edilen 8-nitroguanin oluşturmaktadır [41].

Tek zincir kırıkları ise hidroksil radikalının deoksiriboz ile etkileşimi ve peroksi radikalının fosfodiester bağlarını kırması sonucu oluşmaktadır [41].

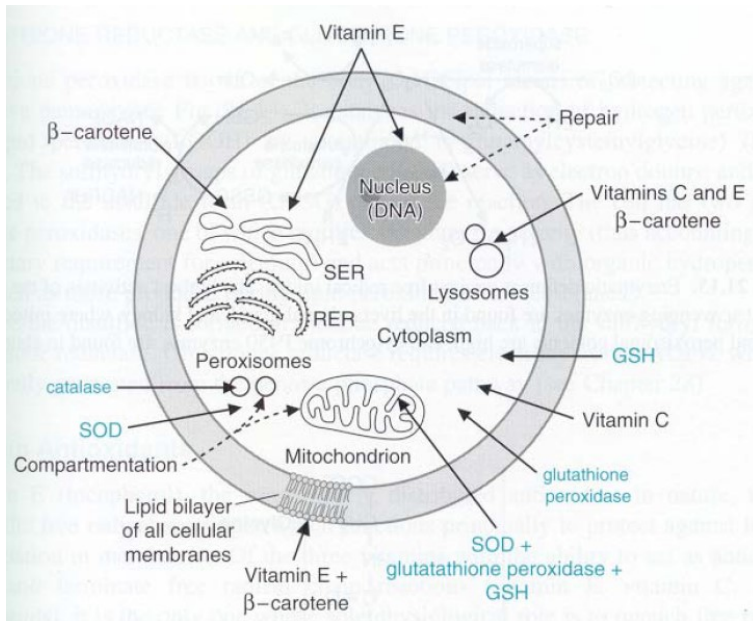
Oksidatif stres mitokondriyal DNA'ya zarar verebilir ve bu hasarın insan derisini de içeren çeşitli dokularda yaşlanma ve kanser oluşumu ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Mitokondriyal DNA, mitokondriyal solunum sonucu açığa çıkan reaktif oksijen türlerinden dolayı nükleer DNA'ya göre daha fazla oksidatif hasara maruz kalmaktadır [41].



Şekil 2.5. Pürin ve pirimidin bazıları üzerine •OH radikalının etkisiyle oluşan ürünler

### 2.3.4 Antioksidan savunma sistemleri

Organizmada, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların hasar oluşturuca etkilerine karşı birçok savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri ya da antioksidanlar olarak adlandırılırlar.



Şekil 2.6. Antioksidan Sistemler ve Etkileri

Antioksidanların etkilerini kısaca özetleyecek olursak [42];

1. Serbest radikal oluşumunun engellenmesi
  - a) Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırarak
  - b) Oksijeni uzaklaştırarak veya konsantrasyonunu azaltarak
  - c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak
2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi
  - a) Toplayıcı etki: Reaktif oksijen radikallerini etkileyerek onları tutmaya ve daha az reaktif başka moleküllere çevirmeye yönelik etki (enzimler).
  - b) Bastırıcı etki: Reaktif oksijen radikalleri ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olan etki (flavinoidler, vitaminler).
  - c) Onarıcı etki: Oksidatif hasar görmüş biyomolekülleri onarırlar.
  - d) Zincir kırıcı etki: Reaktif oksijen radikallerini ve zincirleme reaksiyon başlatacak olan diğer maddeleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (hemoglobin, seruloplazmin, mineraller, vitaminler).

### 2.3.5 Antioksidanların sınıflandırılması

Doğadaki antioksidanlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler [43-44].

1. Kaynaklarına Göre
  - a) Doğal (Endojen) Antioksidanlar:
    - Enzimler:
      - Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,
      - Süperoksit dismutaz (SOD),
      - Katalaz,
      - Glutasyon peroksidaz,
      - Glutasyon -S- transferaz,
      - Hidroperoksidaz
    - Enzim Olmayanlar:
      - Lipid fazda olanlar:  $\alpha$ - tokoferol (E-vitamini),  $\beta$ -karoten
      - Sıvı fazda olanlar: askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, serüloplazmin, transferrin, laktoferrin, miyogloblin, hemoglobin, metiyonin, ferritin, albümin, bilirübin, glutasyon

b) Eksojen olanlar (İlaçlar):

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (Tungsten, Allopürinol, Oksipürinol, Folik asit, Pterin aldehit),
- NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin, Lokal anestezikler, Kalsiyum kanal blokerleri,
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, Diphenyline iodonium),
- Rekombinant süperoksid dismutaz,
- Trolox-C,
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri(Desferroksamin, Serüloplazmin),
- Nötrofil adezyon inhibitörleri,
- Sitokinler,
- Barbitüratlar,
- Demir şelatörleri,
- Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları(DMSO, mannitol, albümin)

2. Çözünürlüklerine Göre

- a) Suda çözünenler: Glutasyon, C vitamini, ürik asit.
- b) Yağda çözünenler: A vitamini, E vitamini, ubikinonlar.

3. Yerleşimlerine Göre

- a) Hücre içinde bulunanlar
- b) Plazma ve diğer ekstrasellüler sıvıda bulunanlar

### 2.3.6 Enzimatik antioksidanlar

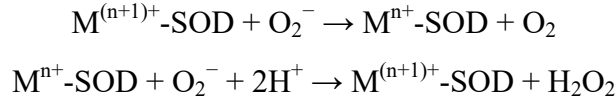
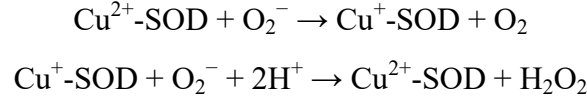
#### Süperoksit dismutaz (SOD)

1969 yılında McCord ve Fridovich bakır metabolizmasında bir protein keşfettiler. Aslında bu buldukları protein süperoksit dismutaz enzimi idi. Bu enzim süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden bir enzimdir [45].

Farklı genlerden evrimleşmiş birkaç çeşit SOD enzimi izoformu bulunmaktadır. Memeli formu olan çinko-bakır-SOD (CuZnSOD) hücre sitoplazmasında ve mitokondri iç membranında, manganez izozimi (MnSOD) mitokondri matriksinde ve ekstrasellüler formu (EC-SOD) formu bulunmaktadır. Bu üç enzim SOD1, SOD2, SOD3 olmak üzere üç farklı gen tarafından kodlanmaktadır. Son zamanlarda iki yeni SOD izozimi (Nikel içeren

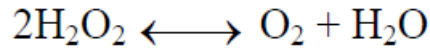


izozimler) Streptomyces ve birkaç prokaryotta daha bulunmuştur. Tüm SOD'lar için etki mekanizması aynıdır [45].



### Katalaz

Molekül ağırlığı 240 kDa civarında olan katalazın hidrojen peroksitin parçalanması ve alifatik alkollerin peroksidasyonu olmak üzere iki görevi bulunmaktadır [45].

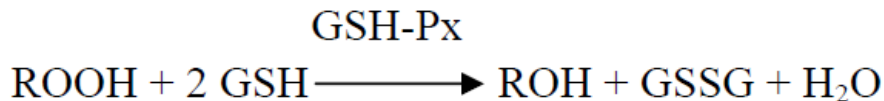
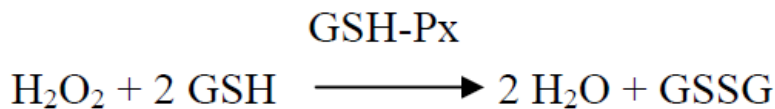


Katalaz üç farklı grupta sınıflandırılabilir [45].

- 1) Birinci grup olan Hem grubu katalaz (bildiğimiz katalaz enzimi) yapısında dört tane hem grubu bulundurur.
- 2) İkinci grup olan katalaz-peroksidazlar bakteri ve mantarlarda bulunmaktadır.
- 3) Üçüncü grup ise bazı bakteri türlerinde bulunan manganiz dimerlerinin hem grubu ile yer değiştirmesi sonucu oluşan homohegzametrik katalaz.

### Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz hidroperoksitlerin veya hidrojen peroksitin GSH tarafından indirgenmesini katalizler [28].



İnsan ve farede yedi çeşit glutatyon peroksidaz enzimi tespit edilmiştir.

| Enzim | Diğer Adı                                            | Tanımlanma Yılı | Selenosistein İçeriği | Referanslar               |
|-------|------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
| Gpx1  | Sitozolik Gpx                                        | 1957            | Var                   | Flohé(1988); Sunde (1994) |
| Gpx2  | GI-Gpx                                               | 1990            | Var                   | Chu ve ark. (1994)        |
| Gpx3  | Plazma veya Ekstrasellüler Gpx                       | 1986            | Var                   | Takahaski ve Cohen(1986)  |
| Gpx4  | Fosfolipid Hidroperoksit Gpx                         | 1985            | Var                   | Brigeliuss-Flohé(1994)    |
| Gpx5  | Epididimis Gpx benzeri protein                       | 1990            | Yok                   | Ghyselinck(1993)          |
| Gpx6  | Olfaktör Gpx benzeri protein                         | 1991            | Sadece İnsanda        | Dear ve ark.(1991)        |
| Gpx7  | Selenosistein içermeyen fosfolipid hidroperoksit Gpx | 2004            | Yok                   | Utomo ve ark.(2004)       |

Şekil 2.7. Glutatyon Peroksidaz Çeşitleri [46]

Selenyum bağlı ve selenyum bağlı olmayan olmak üzere glutatyon peroksidaz 2 gruba ayrılabilir.

### Gpx1

Selenyum bağlı üyelerden Gpx1 keşfedilen ilk glutatyon peroksidazdır ve tüm hücrelerde mevcut olduğu görülen sitozolik bir enzimdir. Gpx1 serbest hidroperoksitlerin substrat olarak kullanımını sınırlandırmakla görevlidir. Gpx1 aktivitesi stressiz koşullar altında hücre bütünlüğünü korumak için gerekli değildir, ancak oksidatif strese karşı koruyucu olarak önemli bir enzimdir [46].

### Gpx2

Bu enzim gastrointestinal glutatyon peroksidaz olarak bilinir (GI-Gpx). Gpx2 de homotetramerik bir yapıdadır ve kinetik özellikleri Gpx1 ile aynıdır. Görevi ise intestinal epiteli oksidatif hasarın etkilerine karşı korumaktır [46].

### Gpx3

Plazma glutatyon peroksidaz olarak bilinir. Northern analizleri bu enzimin en çok böbreklerden eksprese edildiğini göstermiştir. Meme dokusunda da Gpx3 için bir mRNA olduğu tespit edilmiştir ve bu enzimin süt içinde olduğu görülmüştür [46].

Gpx4

Bu enzim fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PH-Gpx) olarak bilinir. 1985 yılında domuz kalbinden pürifiye edilmiştir ve lipid peroksidasyonuna karşı hücreyi korumadan sorumludur. Gpx4 embriyonik gelişme ve spermatogenez için önemlidir ve ek olarak oksidatif strese karşı da koruyucu görevi vardır [46].

Gpx5

Bu enzim selenyum içermemektedir. Homotetramerik yapıdadır ve Gpx3 ile bağlantısı vardır. Epididimal Gpx olarak bilinmektedir. Bu enzim epididimis lümenine salgılanır ve spermin baş kısmı ile ilişkisi bulunmuştur. [46]

Gpx6

Bu enzim kendine ait cDNA'sı ve genomik sekansından dolayı tanımlanmıştır. Homotetramerik bir yapıdadır ve selenosistein içermektedir [46].

Gpx7

Sistein içeren bu enzim kültürlenmiş fare hücrelerinde tespit edilmiştir ve hidrojen peroksit'e karşı koruyucu bir görevi vardır. Monomerik bir yapıdadır ve Gpx4 ile bağlantısı bulunmaktadır [46].

### 2.3.7 Enzimatik olmayan antioksidanlar

Glutatyon (GSH)

Glutatyon (GSH), glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerini içeren bir tripeptiddir. GSH antioksidan savunma, hücre içi redoks homeostazı, sistein taşıyıcı / depolama, hücre sinyalizasyonu, enzim aktivitesi, gen ifadesi ve hücre farklılaşması / çoğalmasında önemli rol oynar [45]. GSH sitozolik GSH redoks döngüsünde substrat olarak rol alırken, ROS'a karşı direkt olarak da savunma yapabilir [47].

Glutatyon hidroksil ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen türlerinin temizleyicisi olmakla beraber, diğer serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreyi oksidatif hasarlara karşı korurlar. Proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak protein ve

enzimlerin inaktivasyonunu engellerler Ayrıca GSH, membran geçirgenliğinin sağlanması, protein konformasyonu ve enzim aktivitesinin ayarlanması gibi görevlerde de rol almaktadır [30].

### Vitamin E

E vitamini tokoferol yapısında olan çok güçlü bir antioksidandır. Tokoferoller yapısındaki metil gruplarının pozisyonuna göre birbirinden ayrılmaktadır.

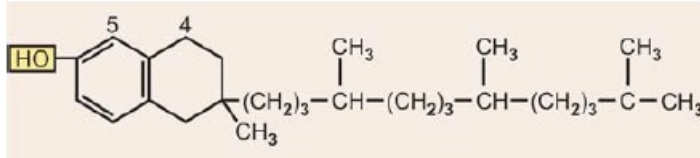
**$\alpha$ -tokoferol:** 5, 7, 8 trimetil tokol

**$\beta$ -tokoferol:** 5, 8 dimetil tokol

**$\gamma$ -tokoferol:** 7, 8 dimetil tokol

**$\delta$ -tokoferol:** 8 metil tokol

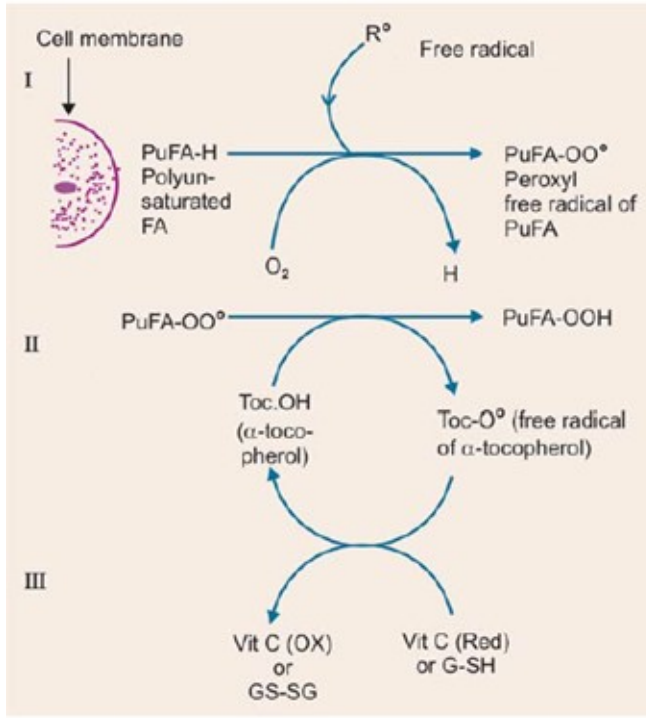
$\alpha$ -tokoferol en aktif E vitamini formudur.



Şekil 2.8. E vitamini yapısı

Pamuk yağı, mısır yağı, ayçiçek yağı, buğday tohumu yağı ve margarin E vitaminince en zengin kaynaklardır. Ayrıca soya, lahana, maya, marul, elma tohumu ve fıstıkta da bulunmaktadır.

E vitamini, membrandaki doymamış yağ asitleri üzerinde serbest radikaller ve onların peroksidatif etkilerini temizlerken aynı zamanda da membran bütünlüğünü korumaya yardımcı olmaktadır. Oluşan tokoferol-serbest radikal bileşiği (Toc.O•) göreceli olarak reaktif olmayan ve sonuçta radikal olmayan bileşikler oluşturur. Genellikle tokoferil radikali tekrar plazmadaki C vitamini ile  $\alpha$ -tokoferol haline döner veya glutatyona indirgenir.



Şekil 2.9. E vitamininin antioksidan etkisi

### Vitamin C

C Vitamini kapalı formülü  $C_6H_8O_6$  olan L-glikoz yapısına benzer bir enediol-laktonudur. Suda eriyebilen özellikte bir vitamin olan C vitamini, özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunmaktadır [49].

C vitamini güçlü bir antioksidandır ve hücreyi serbest radikallerin etkisinden korumaktadır. Hidrofobik formdaki koenzim Q10 azaldığında, C vitamini ile reaksiyona girerek tekrar düzenlenir [49].

C vitamini bir indirgen ve elektron vericisi olarak görev yapar. Serbest radikallerin temizlenmesi sırasında, serbest radikallere yüksek enerjili elektronlar vererek onların etkilerini nötralize eder ve bu işlem sırasında dehidroaskorbik asit formuna okside olur. Daha sonra tekrardan askorbik asit haline geri dönüş yaparak elektron vericisi olarak görevine devam eder [49].

LDL oksidasyonunu engeller. Bunu da LDL içindeki tiyobarbitürik asit reaktif seviyesini düşürerek yapmaktadır [49].

### Melatonin

Melatonin OH radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Pieri ve arkadaşlarının 1994 yılında OH radikale ek olarak peroksil radikalini ortadan kaldırılmasında melatonin ile trolox (suda çözünabilir E vitamini), vitamin C ve GSH karşılaştırması yapmıştır ve melatonin > trolox > vitamin C > GSH sonucuna varmıştır. Bu karşılaştırmada peroksil radikalini ortadan kaldırmada melatoninin troloxtan yaklaşık olarak iki kat daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır [50].

### Ürat

Ürat doğrudan oksijen radikallerinin temizleyicisidir ayrıca demir ve bakıra sıkıca bağlanabilme özelliği gösterir [51].

### Albümin

LOOH ve HOCl toplayıcısı olarak görev almaktadır [51].

### Bilirübin

Doymamış yağ asitlerini peroksidasyona karşı korur [51].

### Seruloplazmin

Ferroksidaz aktivitesi ile lipid peroksidazı  $Fe^{2+}$  yı  $Fe^{3+}$  ya yükseltgeyerek inhibe eder [51].

### Transferin ve laktoferrin

Serbest demiri bağlayarak oluşacak peroksidasyonların inhibisyonunda görev alır [51].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Deney Hayvanları, Gruplandırma ve Kullanılan Yöntemler

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 225-300 gr arasında değişen 30 adet, erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 20-21°C sıcaklıkta, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik tel kafeslerde tutularak beslenme ve su ihtiyaçları anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar normal diyet ve musluk suyu ile sağlandı.

Ratlar her grupta 6 tane olacak şekilde rastgele Kontrol (K), Diyabet-Kontrol (DK), Diyabet (D), Diyabet-Sevofluran (D-S) ve Diyabet-Desfluran (D-D) olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Diyabet oluşturmak için deney başlangıcında (ilk gün) dört grup rata (DK, D, D-S ve D-D) tek seferde intraperitoneal olarak 55 mg/kg streptozotosin enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. Streptozotosin enjeksiyonundan sonra, 4 hafta boyunca, diyabetin organlar üzerine kronik etkileri gözlenmesi için ratların bakımları sağlandı.

Otuz gün sonunda Kontrol ve DK grubunda bulunan ratlara intraperitoneal uygulanan 100 mg/kg ketamin enjeksiyonu ardından median diseksiyon yapıldı. Abdominal aortadan kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Ötenazi sonrasında beyin dokusu alındı.

D grubuna 30. gün 2.5 g/kg glikoz intraperitoneal uygulandı. Geri kalan iki rat grubuna (D-S ve D-D) anestezi uygulamasından önce 2.5 g/kg glikoz intraperitoneal olarak uygulandıktan sonra saydam yapılı gaz giriş ve çıkış deliği bulunan kapalı fanusta 2 saat boyunca anestezi verildi. Minimum alveoler konsantrasyon (MAK) ratlar için 1 olacak şekilde, desfluran %6, sevofluran %2,3 oranında kullanıldı. Anestezik gazlar fanusa basınçlı oksijen tankından gelen 4 lt/dk oksijen ile karışım halinde verildi. Fanus içindeki gaz konsantrasyonları sürekli olarak monitörize edildi. D, D-S ve D-D grupları 24 saat takip edildi ve intraperitoneal uygulanacak ketamin (100 mg/kg) ile supin pozisyonda operasyon masasına sabitlenerek abdomen %1'lik polivinil iodin ile temizlendikten sonra operasyon sahası steril örtü ile kapatıldı ve median laparotomi uygulandı. Abdominal aortadan alınan kan ile sakrifiye edildiler. Ötenazi sonrasında beyin dokusu bütünlük



bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Beyin dokusu sıvı azot içinde dondurulduktan sonra biyokimyasal inceleme için -80°C de saklandı.

Deneyde kullanılacak beyin dokuları 1/10 oranında soğuk serum fizyolojik içerisinde 1-2 dakika 4000 devirde Heidolph DIAX900 marka homojenizatör ile homojenize edildi. Ham homojenat 5000g'de soğutmalı santrifüj ile 20 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar alındı. Süpernatantlar enzim analizleri ve diğer analizler için ayrı ayrı eppendorf tüplerine konularak derin dondurucuda -80 °C' de analiz gününe dek saklandı. Beyin dokusu, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için oksidan olarak TBARS ve serbest radikal metabolizmasında görev alan enzimlerden, Katalaz (CAT), Glutatyon S Transferaz (GST) ve Paraoksonaz (PON) aktivitelerine bakıldı. Tüm analizler bir hafta içerisinde gerçekleştirildi.

### **3.1.1 Kullanılan cihazlar**

Hassas Terazı (Schimadzu, Libror, AEG 220)

Homojenizatör (Heidolph DIAX 900)

Vortex (Heidolph Reax 2000)

Santrifüj (Hermle Z 380 K)

Spektrofotometre (Schimadzu, UV 1601)

pH metre (Jenway)

Manyetik karıştırıcı, Otomatik ve cam pipetler

## 3.2 Biyokimyasal Yöntemler ve Uygulamalar

### 3.2.1 Total protein tayini

Süpernatantlardaki protein miktarı Lowry metoduna göre yapıldı [52].

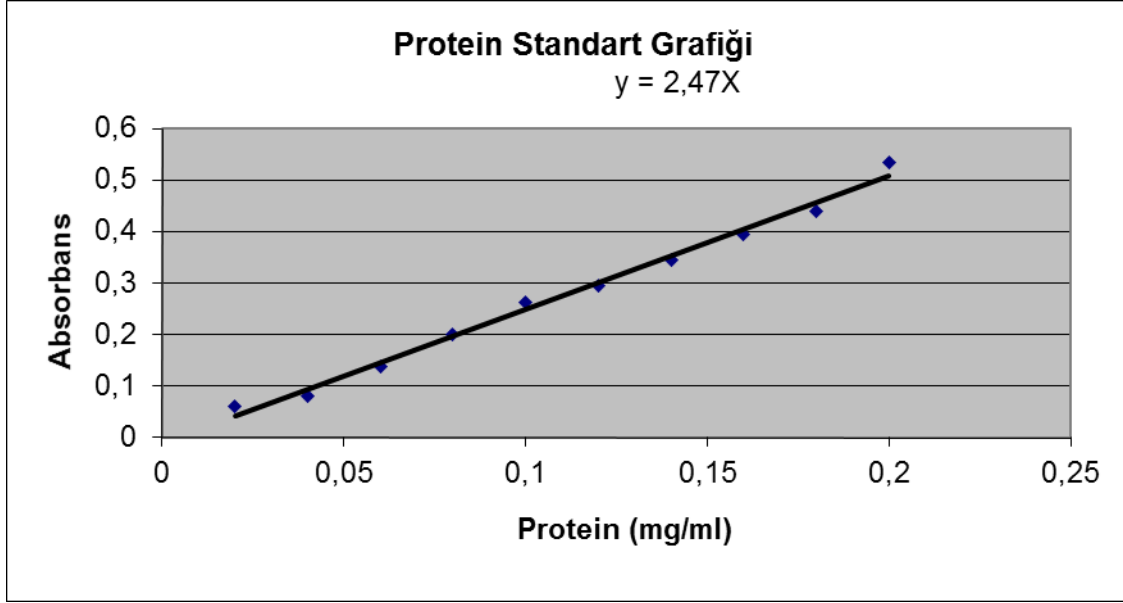
Metodun prensibi; alkali ortamda proteinler  $\text{Cu}^{2+}$  ile  $\text{Cu}^{++}$ -protein kompleksi oluşturarak fosfo molibdat-fosfo tungstat reaktifini (Folin-Ciocalteau-Phenol reaktifini) indirgeyerek mavi-mor renkli ürün oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Reaktifler:

- 1) A reaktifi: 0,5 gr  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ve 1 gr  $\text{Na}_3$ -Sitrata bir miktar distile suda çözüldükten sonra 100ml'ye tamamlandı.
- 2) B reaktifi: 20gr  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ve 4gr NaOH bir miktar distile suda çözüldükten sonra 1 L'ye tamamlandı.
- 3) C reaktifi: 50 ml B çözeltisi + 1ml A çözeltisi karışımı hazırlandı.
- 4) D reaktifi (Folin-Ciocalteau Çözeltisi): 10 ml Folin-Ciocalteau çözeltisi 10 ml distile su ile karıştırılarak hazırlandı.

Deneyin Yapılışı:

Kör ve numune tüplerine 2,5 ml C reaktifi, kör tüpüne 20µl distile su ve numune tüpüne 20µl süpernatant eklendikten sonra iyice karıştırılarak oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Kör ve numune tüplerine 250µl D reaktifi eklendikten sonra oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi ve 700 nm'de numunelerin absorbansları köre karşı okundu. Örneklerdeki protein miktarı protein standardı olarak BSA kullanılarak çizilen standart grafiğin eğiminden yararlanılarak hesaplandı.



Şekil 3.10: Protein Standart Grafiği

### 3.2.2 Katalaz aktivitesi tayini

Beyin dokusu numunelerindeki Katalaz aktivite tayini Aebi metoduna göre yapıldı [53].

Metodun prensibi; Katalaz enziminin katalizlediği  $H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$  reaksiyonu gereği parçalanmış  $H_2O_2$ 'nin 240 nm' deki absorbans değişiminin izlenmesine dayanmaktadır.

Reaktifler:

- 1) Fosfat Tamponu ( 50 mM, pH=7): Bir miktar distile suya 2,13 gr  $Na_2HPO_4$  + 1,36 gr  $KH_2PO_4$  eklendi ve suda çözdürüldükten sonra 500 ml'ye tamamlanarak tampon çözelti hazırlandı.
- 2) Tamponlanmış  $H_2O_2$  çözeltisi

Deneyin Yapılışı:

Tampon çözelti ile sıfır ayarı yapılmış spektrofotometreye içerisinde tamponlanmış  $H_2O_2$  çözeltisi absorbans aralığı 0,5-0,6 oluncaya kadar küvete eklendi ve absorbans değişimi 1 dakika boyunca takip edildi. Daha sonra numune eklendi ve küvet 2-3 kez altüst edilip karıştırılarak numunenin absorbans değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. Lineer olan bölgeden  $\Delta A/dak$  değeri bulunarak  $H_2O_2$ 'nin  $\epsilon$  değerinden ( $\epsilon$ : 0.04098 litre/mmol. cm) yararlanılarak katalaz aktivitesi hesaplandı. Sonuçlar IU/mg protein olarak verildi.

### 3.2.3 Glutasyon-S-Transferaz (GST) aktivitesi tayini

Glutasyon S Transferaz aktivitesi tayini Habig ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre çalışıldı. [54]



Bu reaksiyon sırasında oluşan DNPG bileşiği 340 nm’ de absorbans artışına neden olmaktadır.

Kullanılan reaktifler:

- 1) Fosfat Tamponu (100mM, pH=6): Bir miktar distile suya 0,213 gr Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + 1,156 gr KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> eklendi ve suda çözdürüldükten sonra 100 ml’ye tamamlanarak tampon çözelti hazırlandı.
- 2) CDNB (1-Kloro 2,4-Dinitrobenzen): 50,65 mg CDNB 10ml saf etanolde çözüldü.
- 3) GSH: 0,154 gr GSH alındı ve 10ml fosfat tamponunda çözdürülerek hazırlandı ve alüminyum folyoya sarılarak kullanılabilecek kadar buz içerisinde bekletildi.

Deneyin Yapılışı:

Spektrofotometre küvetine fosfat tamponu, CDNB, numune eklenip iyice karıştırıldı. 340 nm’ de suya karşı sıfır ayarı yapıldıktan sonra absorbans değişimi 1-3 dakika takip edildi. Daha sonra küvete redükte glutasyon (GSH) eklendi ve absorbans değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. 340 nm’ de ilk okunan absorbans değeri kör olarak alındı. Lineer olan bölgeden ΔA/dak değeri bulunarak GST aktivitesi DNPG’ un ε katsayısından yararlanılarak hesaplandı (ε: 10 Mm<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>). Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg. protein olarak verildi.

### 3.2.4 Paraoksonaz (PON) aktivitesi tayini

PON-1 enzimi aktivitesinin tayini Clement ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre çalışıldı [55].

Metodun prensibi: PON, paraoksonun p-nitrofenol ve asetik asite parçalanmasını katalizlemektedir. Reaksiyon sonucunda oluşan p-nitrofenol 405 nm’ de maksimum absorbans verir. Bu özellikten yararlanılarak PON aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçülür.

#### Kullanılan reaktifler

- 1) 100 mM Tris/HCl Tamponu pH: 8
- 2)  $\text{CaCl}_2$ : 2 mM  $\text{CaCl}_2$  tampon ile hazırlandı.
- 3) Paraokson ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$ ): 2.6 mM
- 4) %20’lik TCA

#### Deneyin Yapılışı:

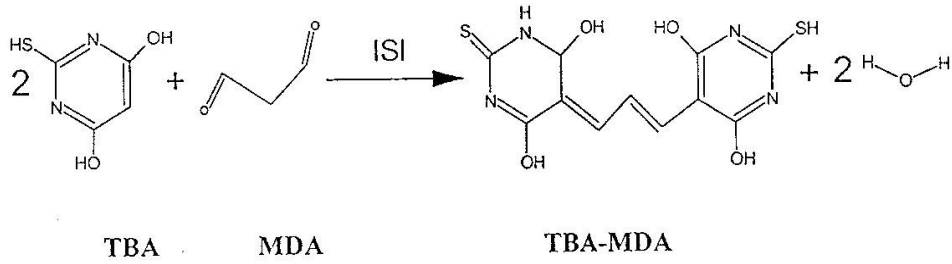
Numune tüplerine 100 mM pH: 8 olan Tris/HCl tamponu,  $\text{CaCl}_2$ , numune ve paraokson eklendi. Kör tüplerine ise bunların yanı sıra reaksiyonu durdurmak için TCA eklendi ve karıştırıldı. 25 °C’ de 30 dakika inkübe edildi. Numune tüplerine de TCA eklendikten sonra 5000 g’ de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. Kör ve numunelerin absorbansları 405 nm’ de distile suya karşı okutuldu.

PON aktivitesi deney sonucu oluşan p-nitrofenolün  $\epsilon$  katsayısından yararlanılarak hesaplandı ( $\epsilon$ : 17,000 L/mol. cm). Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg. protein olarak verildi.

### 3.2.5 TBARS tayini

TBARS tayini Van Ye TM ve arkadaşlarının tarif ettiği metoda göre çalışıldı [56].

Metodun prensibi: İki mol TBA (tiyobarbitürik asit) asidik ortamda ve 85-100 °C sıcaklıkta bir mol MDA ile birleşerek mor renkli TBA-MDA kompleksini oluşturur ve bu kompleksin verdiği absorbans 532 nm ’de spektrofotometrik olarak ölçülür.



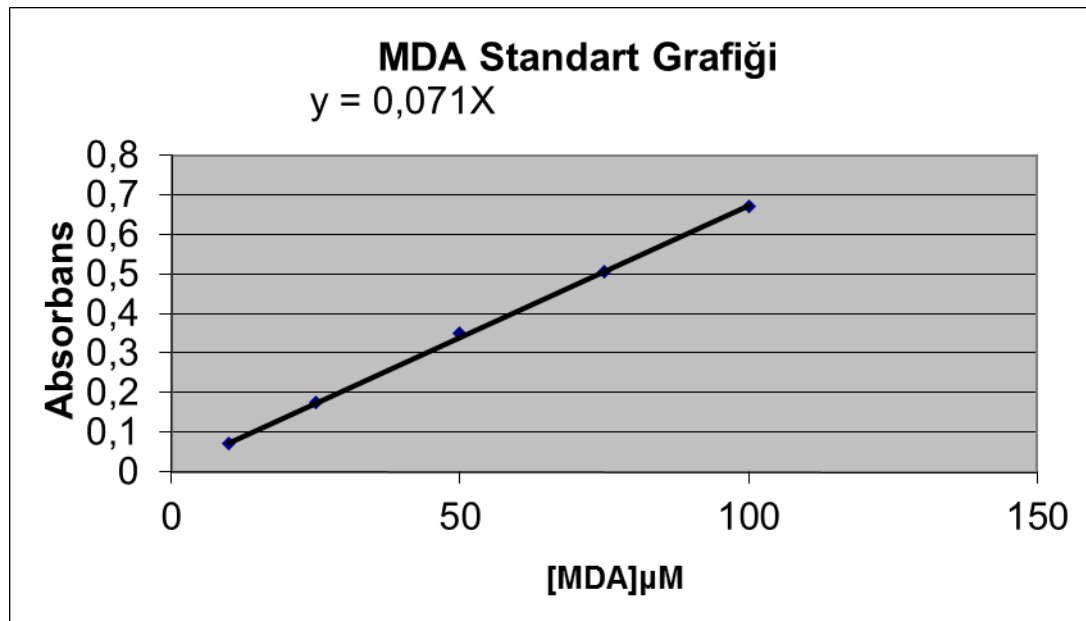
Kullanılan reaktifler:

- 1) Fosfat Tamponu: 100 mM, pH: 6 izotonik  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$
- 2) % 20' lik TCA çözeltisi
- 3) % 2' lik TBA çözeltisi

Deneyin Yapılışı:

Numune tüplerine tampon çözelti, etanol, TBA, TCA ve numune eklenirken, kör tüplerine TBA hariç diğerleri eklendi, 60 dakika kaynar su banyosunda (85-100 °C) bekletildikten sonra çeşme suyu altında soğutulurak 5000 g' de 10 dakika santrifüj edildi.

Süpernatantları ayrıldı. Daha sonra kör tüplerine TBA eklendi iyice karıştırıldı ve 532 nm.' de her bir tüpün absorbansı distile suya karşı okundu. Sonuçlar MDA standartı olarak kullanılan 1,1,3,3-Tetraetoksi propanla çizilen standart grafiğin eğiminden yararlanılarak nmol/mg. protein olarak verildi.



Şekil 3.2: MDA Standart Grafiği

### 3.3 İstatistiksel analiz

Araştırmanın verileri SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilks testleri ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Buna ek olarak normal dağılıma uyan ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ANOVA, normal dağılıma uymayanlarda ise Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Üçlü gruplar arasında saptanan farkın hangi gruptan olduğunu bulmak için gruplar ikili ikili karşılaştırılmış ve Bonferoni düzeltmesi yapılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki korelasyon incelenirken normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson Korelasyonu, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyonu kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Bulgular ve istatistiksel değerlendirilmesi

Deney sonuçlarına ait veriler Çizelge 4.1’de ortalama±SD olarak; ayrıca grafik olarak Şekil 4.1 - 4.4 te görölmektedir. İstatistiksel Değerlendirme sonuçları ise Çizelge 4.2’de görölmektedir.

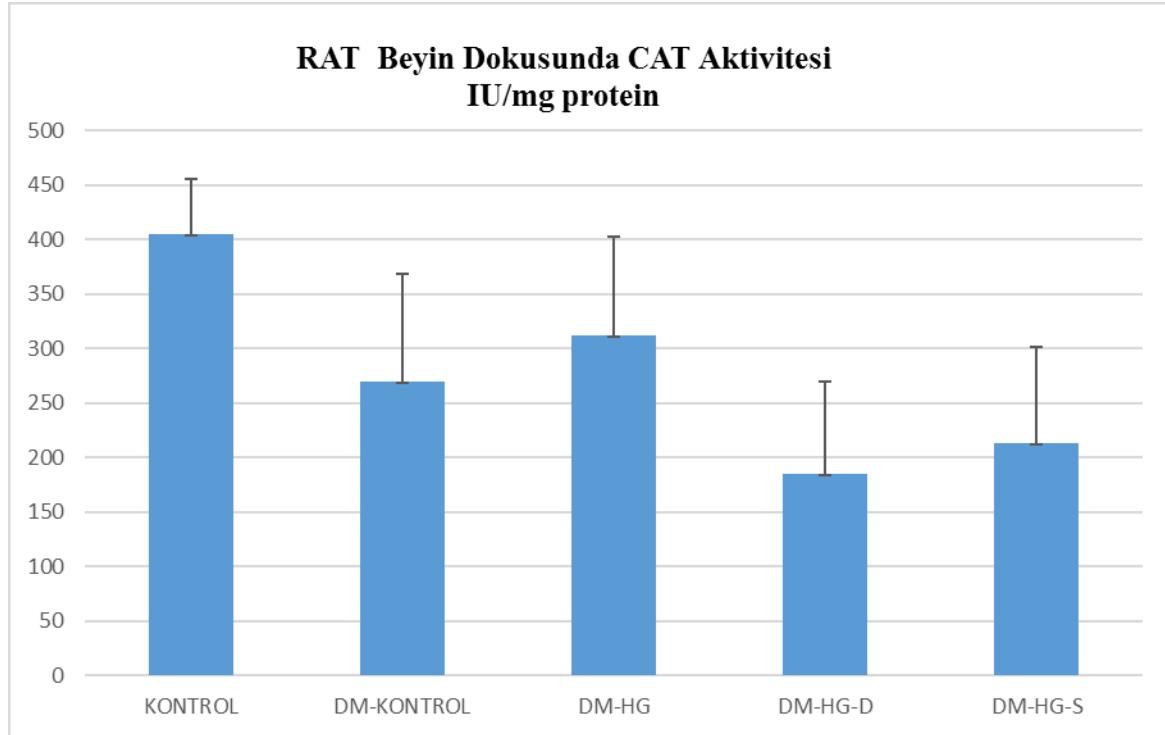
Çizelge 4.1. Ortalama±Standart Sapma Olarak Rat Beyin Dokusu Antioksidan Enzim Aktiviteleri ve Lipid Peroksidasyonu (oksidan TBARS) Değerleri

| GRUPLAR    | CAT<br>(IU/mg pr) | GST<br>(IU/mg pr) | PON<br>(IU/mg pr) | TBARS<br>(nmol/mg pr) |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| 1. Kontrol | 405,3±49,9        | 4,58±0,92         | 324,4±88,0        | 12,4±4,88             |
| 2. D-K     | 269,8±99,0        | 4,42±0,99         | 402,1±88,6        | 12,7±4,4              |
| 3. DM      | 312,1±90,2        | 4,7±0,49          | 377,7±70,3        | 13,5±2,73             |
| 4. D-D     | 184,6±84,8        | 3,52±0,16         | 160,3±21,1        | 8,82±1,84             |
| 5. D-S     | 213,0±88,3        | 4,04±1,19         | 267,4±47,4        | 9,9±3,7               |

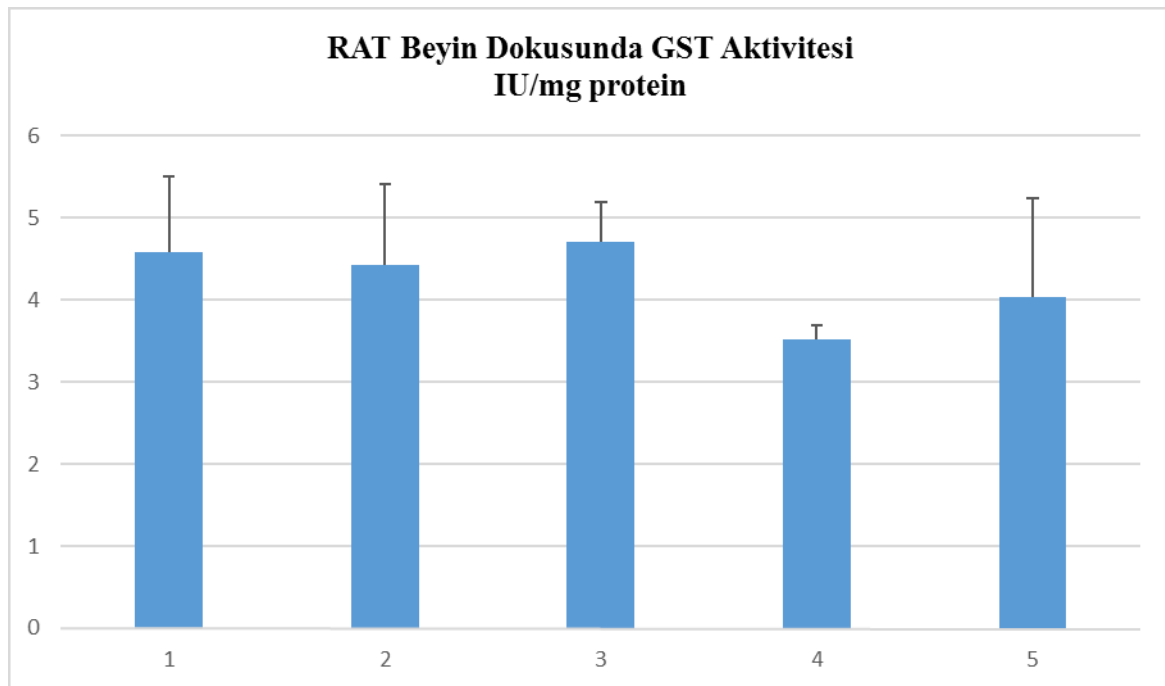
Çizelge 4.2. İstatistiksel Analiz (Student’s t test)

| Grup Karşılaştırmaları | CAT    | GST    | PON    | TBARS  |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|
| 1-2                    | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 1-3                    | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 1-4                    | p<0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| 1-5                    | p<0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 2-3                    | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| 2-4                    | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| 2-5                    | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| 3-4                    | p>0,05 | p<0,05 | p<0,05 | p<0,05 |
| 3-5                    | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |
| 4-5                    | p>0,05 | p>0,05 | p<0,05 | p>0,05 |

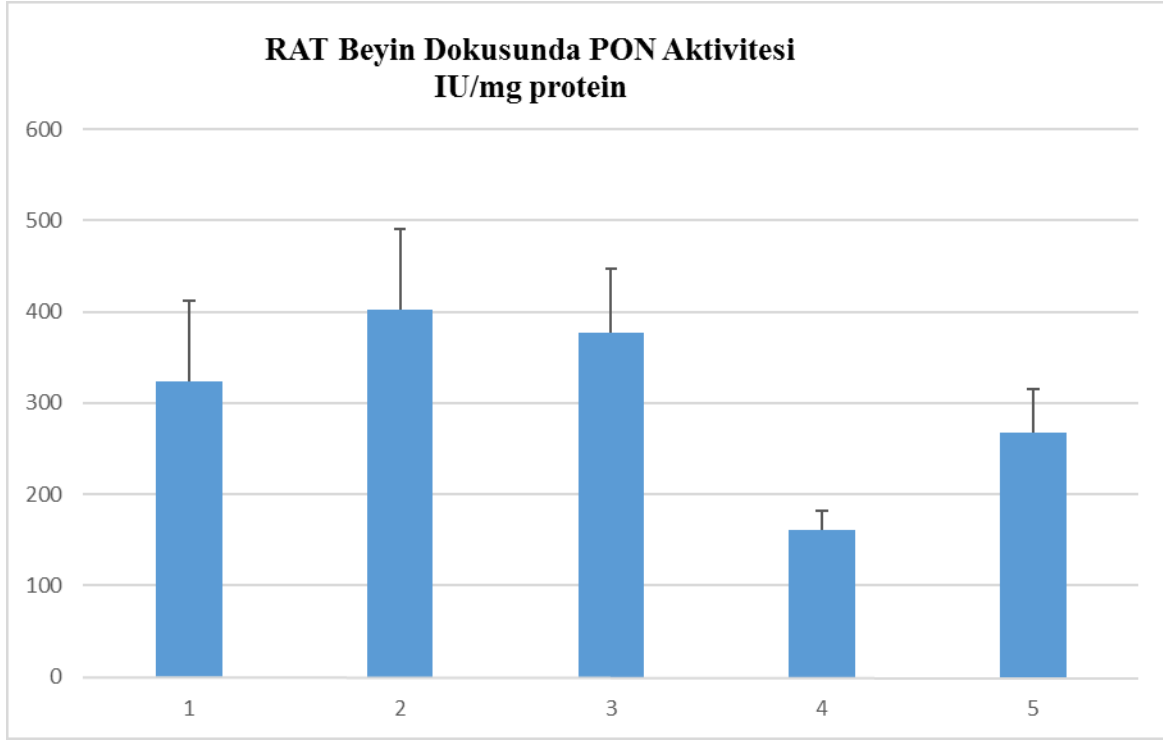




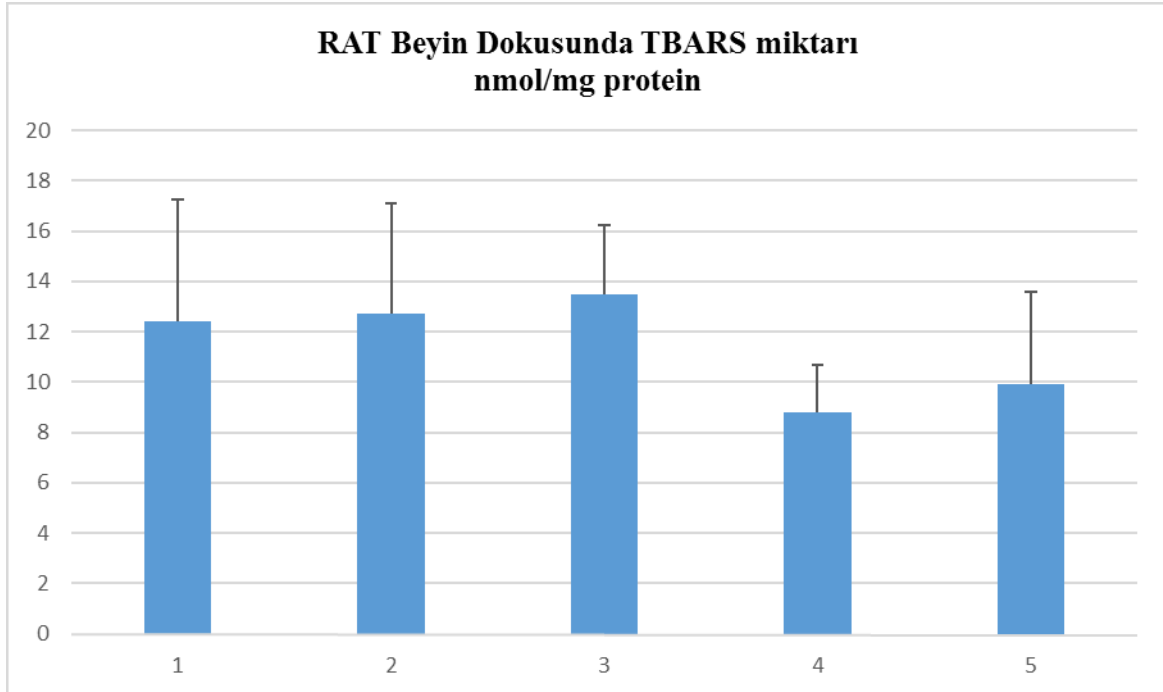
Şekil 4.1. Tüm gruplara ait CAT aktiviteleri



Şekil 4.2. Tüm gruplara ait GST aktiviteleri



Şekil 4.3. Tüm gruplara ait PON aktiviteleri



Şekil 4.4. Tüm gruplara ait TBARS değerleri

Rat beyin dokusuna ait CAT aktiviteleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile desfluran ve sevofluran grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlı olarak azalmış ( $p<0,05$ ) fakat, diyabet kontrol ve diyabet grupları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Buna ek olarak diyabet-kontrol ile diyabet, desfluran ve sevofluran grupları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. Aynı şekilde diyabet grubu ile desfluran ve sevofluran grupları karşılaştırıldığında değerlerde azalma görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu, ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1).

Rat beyin dokusuna ait GST aktiviteleri karşılaştırıldığında diyabet grubu ile desfluran grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır ( $p<0,05$ ), enzime ait diğer tüm grup içi karşılaştırmalarda değerlerde farklılık gözlense de bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu, ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2).

Rat beyin dokusuna ait PON aktiviteleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile desfluran grubu arasındaki azalma, diyabet kontrol grubu ile desfluran ve sevofluran grupları arasındaki azalma, diyabet grubu ile desfluran ve sevofluran grubu arasındaki azalma ve desfluran ile sevofluran grubu arasındaki artma istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Kontrol grubu ile diyabet kontrol grubu arasındaki artma, kontrol grubu ile diyabet grubu arasındaki artma, kontrol grubu ile sevofluran grubu arasındaki azalma, diyabet kontrol grubu ile diyabet grubu arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamsız bulundu, ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.3).

Rat beyin dokusuna ait TBARS değerleri karşılaştırıldığında diyabet grubu ile desfluran grubu arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) iken diğer TBARS değerlerine ait grup içi karşılaştırma değerleri arasında farklılık gözlense de bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu, ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.4).

## 5. TARTIŞMA

Diyabet başta hiperglisemiye neden olan glikoz metabolizma bozukluğu olmak üzere bir dizi anormallikle seyreden kronik sistemik bir hastalıktır [57].

Deneysel olarak diyabet, spontan olarak, diyetle, kimyasal ajanlarla, cerrahi yolla, transgenik veya virüs aracılığı ile oluşturulabilmektedir [58, 59]. Kimyasal ajanlarla oluşturulan diyabet modelleri diğer deneysel modellere göre daha ucuz, daha kolay geliştirilebilir. Ayrıca pankreastaki beta hücrelerini tahrip ederken alfa ve delta hücrelerine zarar vermemektedir. Alloksan ve streptozotosin sıklıkla deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan kimyasal ajanlardır [59]. Streptozotosinin diyabetojenik doz aralığı alloksan kadar dar olmadığından dolayı biz çalışmamızda streptozotosin ile diyabet oluşturmayı tercih ettik.

Cerrahi müdahale gibi akut stresler diabetik hastalarda insüline zıt etki yapan hormonların (katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu, kortizol) salgılanmasını arttırmaktadırlar. Katekolaminlerin artışı ile glikojenoliz artar, insülin sekresyonu suppresyona uğrar, dokularda insülin sensitivitesi azalır. Adrenal korteksten kortizol üretiminin artması, hepatik glikojenolizisin artmasına ve dokuların insüline olan cevabının azalmasına neden olmaktadır [60]. Bu sebeplerden dolayı da hastada hiperglisemi görülebilmektedir.

Sevofluran ve desfluran anestezide sık kullanılan volatil anesteziklerdendir ve yapılan çeşitli çalışmalarda bu iki anestezik ajanın oksidan ve antioksidan sistemlerde değişikliklere neden olduğu görülmüştür [61].

Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polimorfonükleer nötrofillerde 1 saatlik sevofluran uygulamasının hücre içi  $H_2O_2$ , süperoksit ve nitrik oksit seviyesini arttırdığı ve hücre içi glutatyonun azaldığını gözlemlemişlerdir ve sonuç olarak polimorfonükleer nötrofillerde sevofluranın hücre içi GSH seviyesini azaltmasının sevofluran kaynaklı apoptoz için önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir [62].

Yalçın ve arkadaşlarının elektif sezeryan girişimlerinde sevofluran ve desfluranın genel anestezi boyunca oksidatif stres üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada postoperatif total oksidan durum (TOD) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) preoperatif döneme göre oldukça düşük olduğu görülmüş ve ek olarak sevofluran grubunda postoperatif dönemde lipit

hidroperoksit (LOOH) seviyesi preoperatif döneme göre azaldığı görülmüş ve sonuç olarak oksidatif strese sevofluranın desflurana göre daha olumlu olduğunu ifade etmişlerdir [63].

Aynı grubun diğer bir araştırmalarında ise sevofluran ve desfluran grupları arasında, hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamamışlardır. Grup içi karşılaştırmalarda ise sevofluran grubunda operasyon öncesi ve sonrası total antioksidan durum (TAD), total oksidan durum (TOD), oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyeleri ve paraoksonaz aktiviteleri arasında fark saptayamamışlardır. Desfluran grubunda ise TAD, TOD, ve paraoksonaz aktiviteleri arasında fark bulunmazken, operasyon sonrası OSİ düzeyinde anlamlı bir artış olduğu tespit etmişlerdir [64].

Lipid peroksidasyonu hücresel oksidatif durumun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda MDA oluşur ve bu da tiyobarbitürik asit reaktif maddeler olarak ölçülmektedir. MDA, lipid peroksidasyonu şiddetiyle artar. Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılabilir [65, 68]. Desfluranın veya sevofluranın kullanıldığı çalışmalarda MDA düzeylerinin değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir [66, 68-72].

Köksal ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomi süresince hastalarda sevofluran ve desfluranın lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini araştırmışlar ve desfluran grubunda plazma malondialdehit seviyesi sevofluran grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve sonuç olarak desfluranın sevoflurana göre daha sistemik ve bölgesel lipid peroksidasyonuna neden olabileceğini bildirmişlerdir [66].

Sato ve arkadaşlarının yaptığı in vivo çalışmada gine pigler hava, %0,5 halotan ya da %1,2 sevoflurana maruz bırakılmıştır. Lipid peroksidasyonu ve karaciğer hasarı, anestezi uygulanmasından 12 saat sonra tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri ve serum transaminaz (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)) aktivitesi ölçülerek bakılmış ve hem halotan hem de sevofluranın tiyobarbitürik asit reaktif ürünlerini arttırdığı görülmüş. Bu ekip sonuç olarak sevofluranın potansiyel olarak lipid peroksidasyonuna neden olduğu kanısına varmışlardır [67].

Türkan ve arkadaşlarının in vivo desfluran ve sevofluranın rat dokularında oksidatif ve antioksidan etkilerini araştırdıkları çalışmada, bir gruba %8'lik sevofluran diğer gruba %4'lük desfluran ve kontrol grubundaki sıçanlara da sadece hava verilerek sevofluran ve desfluranın sıçanlarda karaciğer, akciğer, böbrek ve beyin dokusu üzerine olan oksidatif

stres etkilerini ölçmüşler. 4 saatlik sevofluran ve desfluran uygulamasından sonra MDA, SOD, ve GSH-Px seviyeleri ölçülmüş. Sevofluran grubunda kontrole göre karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda, desfluran grubunda ise karaciğer dokusunda MDA seviyesinde düşme görülmüş. Sevofluran grubuna kıyasla desfluran grubunda akciğer ve karaciğer grubunda MDA seviyesinde önemsiz bir artma gözlemlenmiştir [68]. Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da sevofluran grubunda kontrol, diyabet kontrol ve diyabet gruplarına göre TBARS değerlerinde bir azalma görülürken desfluran grubunda da beyin dokusunda TBARS değerlerinde azalma görülmüştür ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Dikmen ve arkadaşları ratlarda desfluran ve sevofluranın serbest radikallere etkilerini araştırmışlar ve sevofluran grubunda, desfluran grubuna göre CAT, SOD, GST, GSH-Px ve MDA seviyelerini daha yüksek saptamışlardır [69]. Akın ve arkadaşlarının çeşitli anesteziik maddelerin serum antioksidan seviyeleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada Dikmen ve arkadaşlarının [69] çalışmasına benzer şekilde sevofluran grubundaki MDA seviyesi desfluran ve propofol grubuna göre yüksek çıkmıştır ve sonuç olarak sevofluranın antioksidan sistemi aktive ettiği ve desfluranın oksidan ve antioksidan sistem üzerinde bir değişikliğe yol açmadığı kanısına varmışlardır [70]. Buna karşın Türkan ve arkadaşlarının ratlardaki çalışmasında MDA düzeylerinin, hem desfluran hem de sevofluran gruplarında karaciğer, böbrek ve beyin dokularında azalma, akciğer dokularında ise artma görülmüştür [68]. Türkan ve arkadaşlarının [68] çalışmasına ek olarak Sıvacı ve arkadaşlarının laparoskopik cerrahi altında volatil anesteziiklerin serbest radikallerle birlikte sitotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmada sevofluran grubunda herhangi bir değişiklik gözlemlenmezken, desfluran grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir [71]. Bizim çalışmamızda da Dikmen [69] ve Akın'ın [70] çalışmasına benzer şekilde ratların beyin dokularında sevofluran grubunda desfluran grubuna göre CAT, GST, TBARS seviyeleri yüksek saptandı ancak bu yükselmenin istatistiksel açıdan önemsiz bir yükselme olduğu görüldü.

Allaouchiche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MDA ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) seviyesi desfluran uygulanmasından sonra artmıştır fakat sevofluran uygulamasında önemli bir değişiklik görülmemiş [72].

Literatür ile uyumlu olarak diyabet oluşturduğumuz ratlarda (sevofluran ve desfluran uygulanan diyabetli ratlar hariç) TBARS miktarının diyabet oluşturulmayan ratlara göre

arttığını tespit ettik ancak bu artmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir. TBARS miktarı desfluran ve sevofluran gruplarında kontrol grubuna göre belirgin şekilde azalmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Desfluran grubunun TBARS miktarı diyabetik rat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Bu sonuçlara göre diyabette hiperglisemi döneminde beyinde artan lipid peroksidasyonuna, uyguladığımız inhalasyon ajanlarından desfluran ve sevofluranın antioksidan enzim aktivitesini azaltıcı bir etkisi olduğunu fakat sadece desfluranın istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğunu saptadık.

Katalaz, esas olarak peroksizom denen hücre organellerinde bulunan ve  $H_2O_2$ 'nin su ve oksijene dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. Volatil anesteziklerin CAT düzeyine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; Dikmen ve arkadaşları [69] CAT düzeylerinde artış, Watanabe ve arkadaşları [73] ise azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Watanabe ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kontrol grubuna göre desfluran ve sevofluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma görülmüştür. Sonuç olarak kontrol ve diğer gruplara kıyasla sevofluran ve desfluran gruplarında uygulanan volatil anesteziklerin beyinde katalaz aktivitesinde düşüşe neden olduğunu saptadık.

GST enzimi kimyasal ve çevresel kaynaklı birçok metabolitin ve ek olarak anesteziklerin detoksifikasyonunda rol oynayan bir enzimdir. Sevofluran ve desfluran ile yapılan çalışmalarda; Dikmen ve arkadaşlarının [69] GST düzeylerini yüksek, Watanabe ve arkadaşlarının [73] düşük, bizim çalışmamızda da hiperglisemi grubuna göre desfluran grubunda GST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşme gözlemledik.

Paraoksonaz enzimi (PON), PON1, PON2 ve PON3 üyelerinden oluşan antioksidan bir enzimdir. PON1 enzimi karaciğerde, PON3 böbreklerde ve PON2 enzimi ise beyin, karaciğer, böbrek, testis gibi birçok dokuda ekspresedir. Hipergliseminin oksidatif strese zemin hazırladığı düşünülürse diyabetli olgularda paraoksonazın rolü ortaya çıkmaktadır [74].

Yaşar ve arkadaşlarının yapmış olduğu klinik çalışmada sevofluran uygulanan hastalarda PON-1 düzeyinin anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. [75] Çalışmamızda desfluran ve sevofluran gruplarındaki PON enzim aktivitesindeki değişimlerde kontrol grubuna göre sadece desfluran grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak diyabet

kontrol ve diyabet grubu karşılaştırmalarında hem sevofluran hem desfluran gruplarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kopprasch ve arkadaşlarının (76) yaptığı Bozulmuş Glukoz Toleranslı, yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabetli ve normal bireyler üzerindeki çalışmada PON aktivitesi kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

Nair ve arkadaşlarının [77] 370 kişi üzerinde yaptıkları klinik çalışmada Tip 2 DM' li kişilerde PON-1 aktivitesini kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır. Ancak tip 1 DM'li hastalarda PON-1 aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim saptamamışlardır. Parmaksız ve ark. (78) STZ ile diyabet oluşturdıkları sıçanlarda aminoguanidinin serum PON aktivitesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada diyabetik grupta serum PON aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığını saptamışlardır.

PON enzim aktivitesinin diyabetlilerde azaldığı [75, 77, 78] veya değişmediği [76, 77] yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Literatürde diyabette desfluran ve sevofluranın beyin ve antioksidan sistem üzerine etkilerinin incelenmiş olmasına rağmen desfluran ve sevofluran uygulamalarının diyabette hiperglisemi döneminde beyin üzerine etkilerinin incelenmesi ile ilgili bir çalışma bulunmadığından yaptığımız çalışma sonucunda sevofluran ve desfluran uygulamasında PON enzim aktivitesinde literatürle benzer şekilde azalma görüldü.





## 6. SONUÇ

Yapılan deneysel çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulamalarının beyin dokusu üzerine etkileri karşılaştırıldığında:

1. Diyabet kontrol grubunda, kontrol grubuna göre CAT, GST, PON aktivitelerinde ve TBARS değerlerinde istatistiksel açıdan önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır.
2. Diyabet grubunda, kontrol grubuna göre CAT, GST, PON aktivitelerinde ve TBARS değerlerinde istatistiksel açıdan önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır.
3. Diyabetik ratlara sevofluran ve desfluran verildiğinde kontrol grubuna göre CAT, GST ve PON aktiviteleri ile TBARS değerlerinde baskılanma görüldü.

Sonuç olarak volatil anesteziklerden olan desfluran ve sevofluran diyabet oluşturulan ratlarda hiperglisemi döneminde beyin dokusunda antioksidan aktivitesini düşürmektedir ve volatil anestezik olarak sevofluran uygulamasının daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak beyin dokusunda oksidan ve antioksidan sistem üzerine sevofluran ve desfluran uygulama çalışmalarının yetersiz olması sebebiyle bu konu üzerine daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna varıldı.



## KAYNAKLAR

1. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu (2013). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Türkiye Diyabet Vakfı, 3, 20.
2. International Diabetes Federation (2014). IDF Diabetes Atlas (6th Edition). 1.
3. İnternet: Bahçecik, N. Diyabet ve Akut Durumlar. *Diyabet Hemşireliği Derneği Kitabı*, Bölüm 11. URL : [http://www.tdhd.org/dhd\\_kitap/11blm.pdf](http://www.tdhd.org/dhd_kitap/11blm.pdf), Son Erişim Tarihi : 16.01.2016.
4. Kavaklı, B., Ekmekçioğlu, Y.A., ve Tuncer, K. (1994). Diyabet ve Cerrahi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Tıp Dergisi*, 5, 514-519.
5. Morgan, E., Mikhail, MS., Murray, MJ. (2008). Klinik Anesteziyoloji (çev. Tulunay M ve Cuhruk H.) (Dördüncü Baskı). (Eserin orijinali 2005'te yayımlandı), Güneş Tıp Kitabevleri, 2,3.
6. Bilous R., Donnelly R. (2013). Diyabet El Kitabı (çev. Dinçdağ N.) (Dördüncü Baskı). (Eserin orijinali 2010 yılında yayımlandı), İstanbul Tıp Kitabevi, 3.
7. International Diabetes Federation (2015). IDF Diabetes Atlas (7th Edition). 50-52.
8. American Diabetes Association (2011). Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*, 34, 11-61.
9. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu (2013). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Türkiye Diyabet Vakfı,3, 20
10. Kumar, V., Abbas, K. A., Aster, J. C. (2013). Robbins Temel Patoloji (çev. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U) (Dokuzuncu Baskı). (Eserin orijinali 2013 yılında yayımlandı), Nobel Tıp Kitabevi, 741-766.
11. Dey, L., Attele, A. S., ve Yuan, C.S. (2002, November). Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative Medicine Review*, 7(1), 45-58.
12. Kahn, C.R., Weir, C.G., King, L.G., Jacobson, A.M., Moses, A.C., ve Smith R.J. (2007). Joslin's Diabetes Mellitus (14th Edition), 333.
13. American Diabetes Association (2002, January). "Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, 25(1), 5-20.
14. Karakurt, F., Çarlıoğlu, A., Kasapoğlu, B., ve Gümüş, İ.İ. (2009, Mart). Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 26, 134-138.
15. Neşe, A. Ç., ve Ovayolu, N. (2006). Diyabetik Ayak ve Bakımı. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(2), 91.

16. Ott, A., Stolk, R. P., Hofman, A., Harskamp, F., Grobbee, D. E., ve Breteler, M. M. B. (1996). Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*, 39, 1392–1397.
17. Hershey, T., Perantie, D. C., Wu, J., Weaver, P. M., Black, K. J., ve White, N. H. (2010, January). Hippocampal Volumes in Youth With Type 1. *Diabetes*, 56, 236-241.
18. Heijer, T., Vermeer, S. E., Dijk, E. J., Prins, N. D., Koudstaal, P. J., Hofman, A., ve Breteler, M. M. B. (2003, November). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46, 1604–1610.
19. Mukul, ÖE. (2007). *Desfluran ve Sevofluran ile Uygulanan Düşük Akımlı Anestezinin Derlenme Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması*, Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastahanesi, II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul.
20. Baxter Healthcare Pty Ltd. (2010). Sevloflurane Product Information, Baxter Healthcare Pty Ltd., 1,2.
21. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick J. (2013). Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology (5th Edition), The McGraw-Hill Companies, 170,171,172.
22. Liu, A., Li, Y., Tan, T., ve Tian, X. (2014, February). Early exposure to sevo fl urane inhibits Ca (2+) channels activity in hippocampal CA1 pyramidal neurons of developing rats, *Brain Research.*, 1557, 1-11.
23. Acharya, N. K., Goldwaser, E. L., Forsberg, M. M., Godsey, G. A., Johnson, C. A., Sarkar, A., Demarshall, C., Koscuik, M. C., Dash, J. M., Hale, C. P., Leonard, D. M., Appelt, D. M., ve Nagele, R. G. (2015, September). Sevoflurane and Isoflurane induce structural changes in brain vascular endothelial cells and increase blood-brain barrier permeability : Possible link to postoperative delirium and cognitive decline, *Brain Research*, 1620, 29–41.
24. Yıldırım, G.B. (2002). Yeni İnhalasyon Anesteziklerinden Desfluran. Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Dergisi, 13(3), 213-215.
25. Baxter Healthcare Pty Ltd. (2009). Suprane Product Information, Baxter Healthcare Pty Ltd., 1.
26. Hoffman, W. E., Charbel, F. T., Edelman, G., ve Ausman, J. I. (1998,November). Thiopental and desflurane treatment for brain protection, *Neurosurgery*, 43(5), 1050-1053.
27. Derviş, E. (2011). Oral Antioksidanlar, *Dermatoz*, 2(1), 263-267.
28. Kaur, C., ve Kapoor, H. C. (2001, June). Antioxidants in fruits and vegetables - The millennium's health. *International Journal of Food Science and Technology*, 36(7), 703–725.

29. Nordberg, J., ve Arnér, E.S.J. (2001, August). Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287–1312.
30. Kayış, T. (2010). Diazinon'un Subletal Konsantrasyonlarının *Pimpla turionellae* L.'nin Eşey Oranı ve Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 8,9.
31. Manahan, S.E. (2003). Toxicological Chemistry and Biochemistry (3rd Edition), CRC Press, 242.
32. Kehrer, J. P. (2000). The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*, 149(1), 43–50.
33. Lipinski, B. (2011). Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011, 1–9.
34. Zhao, L. (2001, February). Singlet Oxygen. The University of Iowa Department of Radiology, 1–10.
35. Parmaksız, İ., Şahin, Ş., Ortak, H., ve Benli, İ. (2013, Ağustos). Behçet Hastalarında Bazı Antioksidan Enzim Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi. Proje, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, 24.
36. Türköz, Y., ve Özerol, E. (1997). Nitrik Oksit ' in Etkileri ve Patolojik Roller. *Turgut Özel Tıp Merkezi Dergisi*, 4(4), 453-461.
37. Mercan, U. (2004). Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1-2), 91-96.
38. Tabakoğlu, E., ve Durgut R. (2013). Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. *Adana Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 3(1), 69-75.
39. Ayala, A., Muñoz, M. F., ve Argüelles, S. (2014, March). Lipid Peroxidation : Production , Metabolism , and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-31.
40. Büyükgüzel, E. (2013). Protein Oksidasyonun Biyokimyasal ve Moleküler Mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 3(1), 40–51.
41. Dasgupta, A., ve Klein, K. (2014, February). Chapter 1 - Introduction to Free Radicals and the Body's Antioxidant Defense. *Antioxidants in Foods, Vitamins and Supplements*, 1–18.
42. Yeloğlu, İ. (2012). Karayosunlarının Antioksidan Etkilerinin Araştırılması, Bitirme Tezi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 28,29.
43. Bilge, M. (2004, Ağustos). L-Karnitin Verilen Sıçan Karaciğer Dokularında Antioksidan Enzim Aktivitelerinin ve Oksidan Parametrelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 19,20.

44. Gürsoy, F. (2005). Etanolün İndüklediği Karaciğer Hasarında Matriks Metalloproteinazların Rolü ve Antioksidanların Etkisi, Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 22,23.
45. Turrens, J. F. (2010, June). Superoxide Dismutase and Catalase. *Comprehensive Toxicology*, 3, 219–227.
46. Burk, R.F., ve Hill, K.E. (2010, June). Glutathione Peroxidases. *Comprehensive Toxicology*, 229–242.
47. Antmen, E. Ş. (2005). Beta Talasemide Oksidatif Stres, Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 16.
48. Aoyama, K., ve Nakaki, T. (2014, November). Disorders of Glutathione Metabolism. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (5th Edition). Elsevier Inc., 687.
49. Dasgupta, A., ve Klein, K. (2014, February). Antioxidant Vitamins and Minerals. *Antioxidants in Foods, Vitamins and Supplements*, 277–294.
50. Reiter, R. J. (1997).Antioxidant actions of melatonin. *Advances in Pharmacology*, 38, 103–117.
51. Jaeschke, H. (2010). Antioxidant Defense Mechanisms. *Comprehensive Toxicology*, 332.
52. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., ve Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
53. Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105(1), 121-126.
54. Habig, W.H., Pabst, M.J., ve Jakoby, W.B. (1974). Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.
55. Clement, E., Richter, R., Seidel, S., Costa, L., ve Motulsky, A. (1989). Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/arylesterase. *Analytical Biochemistry*, 180, 242-247.
56. Van Ye, T.M., Roza, A.M., Pieper, G.M., Henderson, J., Johnson, J.P., ve Adams, M.B. (1993). Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphological damage. *Journal of Surgical Research*, 55(5), 553-558.
57. T.C Milli eğitim Bakanlığı (2012). Metabolik/Endokrin Sistem Hastalıklarında Anestezi. Anestezi ve Reanimasyon, Ankara, 3.
58. Srinivasan, K., ve Ramarao, P. (2007, March). Animal models in type 2 diyabetes research: an overview. *The Indian Journal of Medical Research*, 125, 451-472.

59. Öntürk, H., ve Özbek, H. (2007). Deneyisel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 17(4), 231-236.
60. Özyazar, M. (1997, Aralık). Diyabet ve Cerrahi. *İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu*, 4, 145.
61. Erbaş, M., Demiraran, Y., Yıldırım, H.A., Sezen, G., İskender, A., Karagöz, İ., ve Kandiş, H. (2015, February). Comparison of effects on oxidant/antioxidant system of sevoflurane, desflurane and propofol infusion during general anesthesia. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 65(1), 68-72.
62. Wong, C. H., Liu, T.-Z., Chye, S.-M., Lu, F.-J., Liu, Y.-C., Lin, Z.-C., ve Chen, C.-H. (2006). Sevoflurane-induced oxidative stress and cellular injury in human peripheral polymorphonuclear neutrophils. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 44(8), 1399–1407.
63. Yalçın, Ş., Aydoğan, H., Yuce, H. H., Kucuk, A., Karahan, M. A., Vural, M., Camuzcuoğlu, A., ve Aksoy, N. (2013, July). Effects of sevoflurane and desflurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 125(15), 467-473.
64. Yalçın, Ş., Aydoğan, H., Serdaroğlu, H., Yıldız, S., Büyükfırat, E., Karahan, M.A., Bilinç, H., Taşkın, A., Terzi, A., ve Aksoy, N. (2012). Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy for Gallstones. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 32(1), 112-119.
65. Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 7(3), 30-39.
66. Köksal, G.M., Sayılğan, C., Aydın, S., Uzun, H., ve Öz, H. (2004, March). The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *European Journal of anaesthesiology*, 21(3), 217-220.
67. Sato, N., Fujii, K. ve Yuge, O. (1994). *In Vivo* and *In Vitro* Sevoflurane-Induced Lipid Peroxidation in Guinea-pig Liver Microsomes. *Pharmacology & Toxicology*, 75(6), 366–370.
68. Turkan, H., Aydın, A., Sayal, A., Eken, A., Akay, C., ve Karahalil, B. (2011, June). Oxidative and Antioxidative Effects of Desflurane and Sevoflurane On Rat Tissue In Vivo. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 62(2), 113-119.
69. Dikmen, B., Unal, Y., Pampal, H.K., Nurlu, N., Kurtipek, Ö., Canbolat, Özoğul, C. ve Kavutçu, M. (2007, January). Effects of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 294(1), 31–36.
70. Akın, M., Ayoglu, H., Okyay, D., Ayoglu, F., Gür, A., Can, M., ve Turan, I. (2015). Effects of various anesthesia maintenance on serum levels of selenium, copper, zinc, iron and antioxidant capacity. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 65(1), 51–60.



71. Sıvacı, R.Kahraman, A., Serteser, M., Şahin, D.A., ve Dilek, O.N. (2006, March). Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clinical Biochemistry*, 39(3), 293-298.
72. Allaouchiche, B., Debon, R., Goudable, J., and Chassard, D., ve Duflo, F. (2001, October). Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesthesia and Analgesia*, 93(4), 981-985.
73. Watanabe, H., Kamagata, C., Tsuboko, Y., ve Sakamoto, A. (2012). Volatile and Intravenous Anesthesia Alter Rat Liver Proteins: Proteomic Time Course Analysis of Rat Liver Proteins. *The Open Proteomics Journal*, 5, 8-16.
74. Uysal, S., Akyol, S., Hasgöl, R., Armutcu, F., ve Yiğitoğlu M.R. (2011). Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi*, 28(3), 136-141.
75. Yaşar, D., Yaşar, M.A., Erhan, Ö.L, Özer, A.B., Demirel, İ., Çağlar Toprak, G., İlhan, F., ve Gülcü F. (2006). Sevofluranın Böbrek ve Karaciğer Toksisitesinin Belirlenmesinde, Paraoksonaz ve B2-Mikroglobulinin Yeri. *Fırat Tıp Dergisi*, 11(2), 126-129.
76. Kopprasch, S., Pietzsch, J., Kuhlisch, E., ve Graessler, J. (2003, January) Lack of Association between Serum Paraoxonase 1 Activities and Increased Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels in Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4),1711–1716.
77. Nair, S.P., Shah, N.C., Taggarsı, A., ve Nayak, U. (2011, September). PON I and its association with oxidative stress in type I and type II diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5(3), 126-129.
78. Parmaksız, İ., Atak, P.G., Yavuz, D.G., ve Şirikçi, Ö. (2011, Aralık). Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda aminoguanidinin serum paraoksonaz aktivitesi üzerine etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 36(4), 329-333.

## **EKLER**

## EK-1 Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/06/2015-74943



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı**



Sayı : 66332047-604.01.02-  
Konu : Değerlendirme ve Onay

**Sayın Doç. Dr. Mustafa ARSLAN**  
**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi**

Daha önce onay alan, G.Ü.ET-14.077 kod numaralı "**Streptozotosin ile diabet oluşturulan sıçanlarda geçici hiperglisemi anında sevofluran ve desfluranın karaciğer ve böbrek üzerine etkileri**" adlı çalışmanız hakkında vermiş olduğunuz bilâ tarihli dilekçeniz incelenmiş olup,

Çalışmada alınan akciğer, kalp ve beyin dokusunda oksidan ve antioksidan parametrelerin araştırılması planlanmakta olduğundan, yardımcı araştırmacı (Biyokimya) olarak dahil edilmesini talep ettiğiniz Alican KAYA hakkındaki talebiniz Başkanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

**e-imzalıdır**  
**Prof. Dr. Leyla AÇIK**  
**Kurul Başkanı**

Ankara  
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63  
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://dhek.gazi.edu.tr/

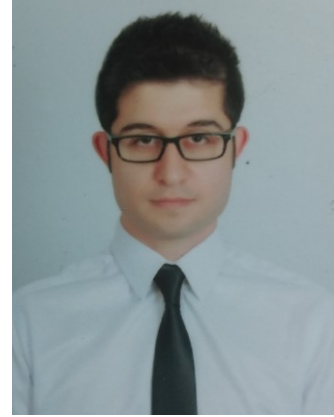
Bilgi için :Nursel Güner  
Genel Evrak Sorumlusu  
Telefon No:202 20 57

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KAYA, Alican  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : ANKARA 07/09/1990  
Medeni hali : Bekar  
Telefon : 0553 222 87 86  
E-mail : alican.m.d@gmail.com



### Eğitim

| Derece        | Eğitim Birimi                         | Mezuniyet tarihi |
|---------------|---------------------------------------|------------------|
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya ABD | Devam Ediyor     |
| Lisans        | Gazi Üniversitesi – Biyoloji          | 2012             |
| Lise          | Anıttepe YDA Lisesi                   | 2008             |

### Yabancı Dil

İngilizce

### Sertifikalar

Pedagojik Formasyon – Gazi Üniversitesi (2011-2012)

Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu – Gazi Üniversitesi GÜDAM (2014)



*GAZİ GELECEKTİR..*



