

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜGE KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. YUSUF ÜNAL

ANKARA ARALIK 2017

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜGE KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. YUSUF ÜNAL

ANKARA Aralık 2017

Kabul ve Onay**i****İçindekiler**

T.C.	1
TEZ DANIŞMANI.....	1
TEZ DANIŞMANI.....	2
TABLolar.....	9
ŞEKİL ve RESİMLER.....	9
1. GİRİŞ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.Sinir Kas Kavşağı ve Nöromusküler İletim.....	12
Şekil 1. Nöromusküler Ünite.....	13
2.1.1 Nondepolarizan Nöromusküler Blok.....	14
Klinik;.....	14
2.1.1.1.Rokuronyum.....	15
Şekil 2. Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı.....	16

2.1.2.	<i>Nöromusküler Bloğun Sonlandırılması.....</i>	17
2.1.2.1.	<i>Sugammadeks Sodyum (ORG-25969).....</i>	17
	<i>Şekil 3. Sugammadeks</i>	18
2.2.	<i>Böbrek 2.2.1. Anatomi.....</i>	22
2.2.2.	<i>Böbrek Kan Akımı</i>	22
2.2.3.	<i>Böbreğin Fizyolojisi.....</i>	23
2.2.4.	<i>Böbreğin Fonksiyonları.....</i>	24
2.2.4.1.	<i>Glomerüler Filtrasyon</i>	24
2.2.4.2.	<i>Su ve Elektrolit Dengesinin Ayarlanması</i>	25
2.2.4.3.	<i>Arteriyel Kan Basıncının Ayarlanması</i>	26
2.2.4.4.	<i>D Vitamini Sentezinin Düzenlenmesi.....</i>	26
2.2.4.5.	<i>Eritrosit Yapımının Ayarlanması</i>	26
2.2.4.6.	<i>Glukoneogenez.....</i>	27
2.2.4.7.	<i>Metabolik Artıkların Atılımı</i>	27
2.3.	<i>Böbrek Yetmezliği.....</i>	27
2.3.1.	<i>Akut böbrek yetmezliği.....</i>	28
2.3.2.	<i>Kronik böbrek yetmezliği.....</i>	28

2.4.Üriner Obstrüksiyon	29
2.4.1.Üriner obstrüksiyona bağlı oluşan anatomik değişiklikler	29
2.4.2. Unilateral Üreter Obstrüksiyonunda böbrekte oluşan mikroskopik değişiklikler	29
2.5. Sıçanlarda KBY Modelleri.....	30
2.5.1. Toksik modeller.....	30
2.5.2. Cerrahi modeller	30
2.5.2.1. Sıçanlarda Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyon Modeli.....	31
2.6. Serbest Radikaller	31
2.7. Nitrik Oksit (NO [•]).....	31
2.8. Malondialdehid (MDA)	32
2.9. Böbrek Yetmezliği ve Lipid Peroksidasyonu	33
2.10. Böbrek Yetmezliği ve NO.....	33
3 GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Kullanılan Yöntemler.....	34
3.3. Biyokimyasal İnceleme	37
MDA tayini:.....	37

3.4.	<i>İstatistik Yöntem</i>	38
5.	<i>TARTIŞMA</i>	54
6.	<i>SONUÇ</i>	64
7.	<i>KAYNAKLAR</i>	65
8.	<i>ÖZET</i>	78
9.	<i>SUMMARY</i>	81
10.	<i>ÖZGEÇMİŞ</i>	84
	<i>ÖĞRENİM DURUMU</i>	84
	<i>YABANCI DİLİ</i>	84
	<i>KATILDIĞI KONGRE, TOPLANTI ve KURSLAR</i>	84

SİMGE ve KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Sch: Süksinilkolin

NMBEİ: Nöromusküler bloke edici ilaç

IV: İntravenöz

PTC: Post-tetanik sayım

TOF: Dörtlü uyarı dizesi

EKG: Elektrokardiyografi

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

Cl⁻: Klor

Ca⁺⁺: Kalsiyum

ADH: Antidiüretik hormon

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

PAF: Platelet aktive edici faktör

NO•: Nitrik oksit

SOR: Serbest oksijen radikalleri

O₂• -: Süperoksit radikali

H₂O₂: Hidrojen peroksit

OH•: Hidroksil radikali

NOS: Nitrik oksit sentetaz

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz

nNOS: Nöronal nitrik oksit sentetaz

iNOS: Uyarılabilir nitrik oksit

MDA: Malondialdehit

TBA: Tiobarbitürikasit

Grup K: Kontrol grubu

Grup ÜO: Üreter obstrüksiyonu 3. hafta kontrol grubu

Grup ÜO3: Üreter obstrüksiyonu 3. hafta- sugammadeks+ rokuronyum sonrası 3. gün grubu

Grup ÜO7: Üreter obstrüksiyonu 3. hafta – sugammadeks+ rokuronyum sonrası 7. gün grubu

AD: Anabilim dalı

H&E: Hematoksilen&Eozin

GV: Glomerüler vakualizasyon

TD: Tubüler dilatasyon

VVH: Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi

THDN: Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz

BSD: Bowman kapsül dilatasyon

THS: Tubüler hyalin silindirler

Lİ: Lenfosit infiltrasyonu

THD: Tubüler hücre dökülmesi

NMB: Nöromusküler blokaj

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

TABLÖLAR

Tablo 1: Sol böbrek dokusu histopatolojik bulgular

Tablo 2: Sağ böbrek dokusu histopatolojik bulgular

Tablo 3: Oksidan durum parametreleri

Tablo 4: Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda üre ve kreatinin bulguları

ŞEKİL ve RESİMLER

Şekil 1: Nöromüsküler Ünite

Şekil 2: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı

Şekil 3: Sugammadeks

Şekil 4: Sol böbrek kontrol grubu histopatolojisi

Şekil 5: Sol böbrek üreter obstrüksiyonu 3.hafta kontrol grubu histopatolojisi

Şekil 6: Sol böbrek Üreter obstrüksiyonu 3. hafta- sugammadeks+ rokuronyum sonrası 3. gün grubu histopatolojisi

Şekil 7: Sol böbrek Üreter obstrüksiyonu 3. hafta – sugammadeks+ rokuronyum sonrası 7. gün grubu histopatolojisi

Şekil 8: Sağ böbrek kontrol grubu histopatolojisi

Şekil 9: Sağ böbrek üreter obstrüksiyonu 3.hafta kontrol grubu histopatolojisi

Şekil 10: Sağ böbrek Üreter obstrüksiyonu 3. hafta- sugammadeks+ rokuronyum sonrası 3. gün grubu histopatolojisi

Şekil 11: Sağ böbrek Üreter obstrüksiyonu 3. hafta – sugammadeks+ rokuronyum sonrası 7. gün grubu histopatolojisi

Resim 1: Sıçanlardan doku örneklerinin alınması

Resim 2: Sıçanların sakrifiye edilmesi

1.GİRİŞ

Nöromusküler bloke edici ajanlar, günümüzde endotrakeal entübasyonu ve mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak amaçlı ve farklı pek çok cerrahi uygulamada nöromusküler blokajı devam ettirmek için rutin olarak kullanılıyorlar. Fakat endotrakeal entübasyonu kolaylaştırma amaçlı yaptığımız nöromusküler blokaj; tam paralizi söz konusu olduğu için zor maske, zor ventilasyon ya da zor entübasyon durumlarında ya da ekstübasyon aşamasında kas gevşeticinin vücuttan uzaklaştırılması basamaklarından herhangi birinde sorun olduğunda hastanın oksijenasyonu üzerine olumsuz sonuçlar doğurabilecek düzeyde ventilasyon işini bozabilir (1).

Ajan sayısı nedeniyle depolarizan kas gevşeticilerin aksine, nondepolarizan kas gevşeticilerde geniş bir seçenek alanı vardır. Nondepolarizan kas gevşeticiler kimyasal olarak yapısal özelliklerine göre veya eşdeğer dozlarında etki sürelerine/etki başlangıçlarına göre sınıflandırılabilirler (2). Nondepolarizan nöromusküler blokajın yeterli düzeyde geri çevrilmesi kötü hasta çıkışlarına engel olmak için gereklidir. Kas gücünün tam olarak iyileşmiş olması ve nöromusküler bloker ajanların rezidü etkileri kaldıysa bunların da farmakolojik olarak tamamen geri çevrilmiş olması gereklidir. Bu amaçla kas gevşeticilerin etkisini geri çevirmek için antagonize edici ajanlar geliştirilmiştir. İdeal bir kas gevşetici antagonist (tersine çevirici ajan) hızlı derlenme sağlamalıdır. Kas gevşetici uygulandıktan sonraki herhangi bir zamanda, yüzeysel ya da derin her seviyedeki bloğu tamamen ortadan kaldıracak şekilde Antikolinesteraz ilaçlarla karşılaşılacak yan etkiler olmadan ve hızlı bir şekilde nöromusküler blokajı geri döndüren ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (2). Yakın zamanda siklodekstrin ile yapılan çalışmalar sonucunda yeni bir kas gevşetici antagonist gama-siklodekstrin derivativesi olan sugammadex kullanıma girmiştir (1,3). Ancak böbreklerden atılımı ve ileri böbrek yetmezliğinde önerilmemesi bu yan etkiler üzerine çalışma yapmayı gerektirmiştir.

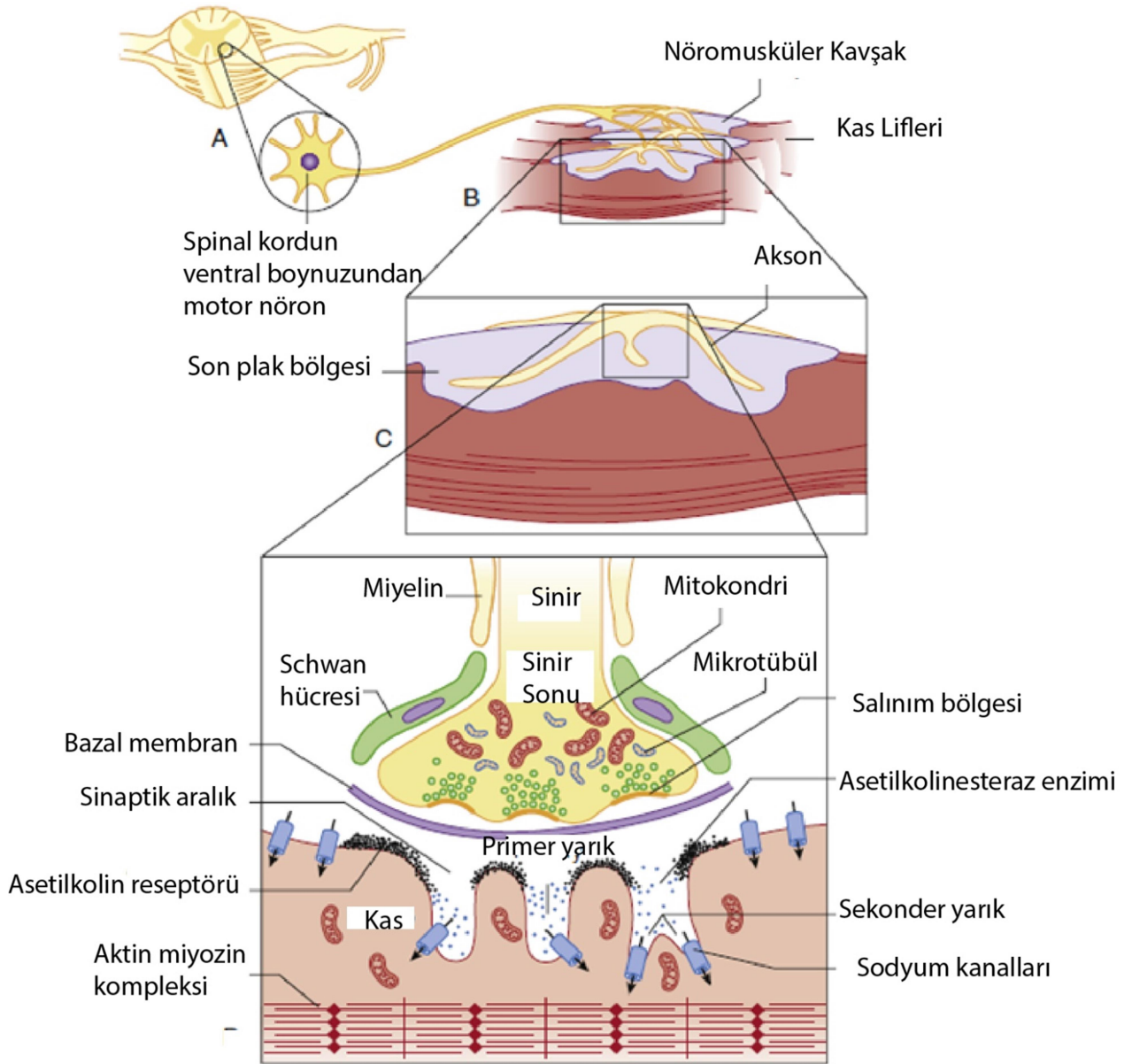
Böbrek hastalıkları; böbrek hastalıkları dünyada birçok ülkede ölümün ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Pratiğimizde karşılaşma olasılığımız gün geçtikçe artan KBH dünyada da büyük bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. 2014 yılında Amerika’da erişkinlerin %10’dan fazlasının veya 26 milyondan fazla insanın kronik böbrek hastası olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayıdan daha fazla milyonlarca kişide akut böbrek hasarı veya daha az şiddetteki böbrek işlev bozukluğu bulunmaktadır (4,5).

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

1. GENEL BİLGİLER

2.1.Sinir Kas Kavşağı ve Nöromusküler İletim

İskelet kası lifleri omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken alan büyük miyelinli sinir lifleri tarafından innerve edilirler. Her sinir lifi kasın ortasına girdikten sonra dallanır ve üç ile birkaç yüz arasında değişen sayıda iskelet kası lifini uyarır (6). Her sinir ucu, kas lifinin ortasına yakın bir yerde kas lifiyle sinir kas kavşağı denilen bir bağlantı yapar. Sinir sinyali tarafından kas lifinde başlatılan aksiyon potansiyeli, kas lifinin uçlarına doğru her iki yönde yayılır. Kas liflerinin yaklaşık yüzde ikisinin dışında, her kas lifinde bir kavşak vardır. Sinir lifi kas lifinin yüzeyine doğru giren ama kas lifinin hücre zarının dışında uzanan bir dallanmış sinir uçları kompleksi oluşturur. Bu yapının tamamına motor son plak denir. Bu yapı, kenidisini çevresindeki sıvılardan yalıtın bir ya da daha çok Schwan hücresi ile kaplanmıştır. Akson sonunun karşısındaki kas lifinde içeriye doğru girinti yapmış zara sinaptik oluk ya da sinaptik çukur; sinir ucuyla lif zarı arasındaki boşluğa sinaptik aralık ya da sinaptik yarık denir. Bu aralık 20-30 nm genişliğindedir. Oluğun tabanında, sinaptik transmitterin etki edebileceği yüzey alanine artıran, subnöral yarıklar denilen, kas lifi zarının yaptığı çok sayıda küçük kıvrımlar vardır. Akson ucunda, uyarıcı bir transmitter olan asetilkolinin sentezi için gerekli enerji kaynağı olan adenosin trifosfatı (ATP) sağlayan çok sayıda mitokondri bulunur. Asetilkolin kas lifini uyarır. Asetilkolin sinir ucunun sitoplazmasında sentezlenir, fakat hızla birçok küçük sinaptik veziküle emilir; tek bir son plağın sinir uçlarında normalde yaklaşık 300.000 adet vezikül vardır. Sinaptik aralıkta, sinaptik veziküllerden salıverilen asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enzimi bulunur(7).



Şekil 1. Nöromusküler Ünite

2.1.1 Nondepolarizan Nöromusküler Blok

Sinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli asetilkolin salınımına neden olur. Salınan asetilkolin kas lifi zarındaki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanır. Erişkin memeli iskelet kasında nikotinik asetilkolin reseptörü pentamerik bir komplekstir; 2 α altünitesi, bir β , δ ve ϵ altünitesine bağlıdır. Bu altüniteler birleşip hem bir kanal oluşturur hem de asetilkolin veya diğer agonist-antagonistlerin bağlanabileceği alanlar bulundurur. α altünitelerine bağlanan 2 asetilkolin molekülü reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olur ve kanalı açar. Eğer bir nondepolarizan nöromusküler blokör (yarışmacı antagonist) asetilkolin reseptör altünitesine bağlanırsa 2 agonist birden bağlanamamış olur ve nöromusküler geçiş inhibe olur (1,8). Blokajın derinliğini, sinaptik aralıktaki ilaç konsantrasyonu artışı ve reseptöre karşı ilacın afinitesindeki yükseklik belirler.

Nöromusküler blokajın geri döndürülmesinde teorik olarak 3 temel mekanizma vardır; 1- Presinaptik asetilkolin salınımında artış, 2- asetilkolinesteraz enzim aktivitesinde azalma, bu iki mekanizma sonucunda etki alanındaki asetilkolin miktarı artar ve yarışmacı inhibitörlere karşı asetilkolinin reseptöre bağlanma sıklığında artış görülmüş olur. 3- Etki alanında nöromusküler blokör konsantrasyonunda azalma, post sinaptik reseptörleri serbest bırakmış olur. Agonist ve antagonistler arasındaki bu yarışın sonucu, ilaçların göreceli yoğunluklarına ve bağlanma karakterlerine bağlıdır (9-12).

Nondepolarizan kas gevşeticinin etkisinin ortadan kalkıp, iletimin yeterli hale geldiğini gösterebilmek için bazı bulgular değerlendirilir (10,13).

Klinik;

Solunumla ilişkisiz parametreler;

Gülümseyebilmek

Dili sürekli ağız dışında tutabilmek

Elle kavramayı 5 saniye sürdürebilmek

Başı en az 5 saniye süre ile yukarıda tutabilmek

Bacağı en az 5 saniye süre ile yukarıda tutabilmek

Konuşabilmek

Yutkunabilmek

Solunumla ilgili parametreler;

Yeterli tidal volüm

En az 15-20 ml/kg vital kapasite

20-25 cmH₂O değerindeki negatif basınç sağlayan inspirasyon gücü

Uyarılmış cevaplar;

Tek seğirmenin kontrol yüksekliğine dönmesi

Yüksek frekansta stimülasyona karşı devamlı tetanik cevap alınması Dörtlü uyarı oranının %90'ın üzerine çıkması

2.1.1.1.Rokuronyum

Pankuronyum ve vekuronyumda steroid çekirdeğin A halkasında bulunan asetil esterleri rokuronyumda yoktur. 2 ve 16. Konumdaki piperidin dışında dönümsel yer değişme ile oluşan bileşik vekuronyum ve pankuronyumdan daha hızlı etki başlangıç süresine sahiptir. Vekuronyum ve pankuronyumdaki kuarterner nitrojene bağlı metil grubu yerine rokuronyumda bir alil grubu vardır. Bunun sonucu olarak rokuronyum, vekuronyumdan 6, pankuronyumdan ise 10 kat daha az potenttir. A halkasına asetil ester yerine hidroksi grubun bağlı olması rokuronyumu çözeltide daha stabil hale getirir. Oda sıcaklığında

Çocuklarda 0,6 mg/kg rokuronyum (60 saniye) hızlı trakeal entübasyon için 0,1 mg/kg vekuronyumdan (100 saniye) veya 0.5 mg/kg atrakuryumdan (180 saniye) daha iyi bir koşul sağlar (26).

Rokuronyum az bir miktarı ($\approx$ %10) üre ile olsa da primer olarak karaciğerde elimine edilir (27).

2.1.2. Nöromusküler Bloğun Sonlandırılması

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

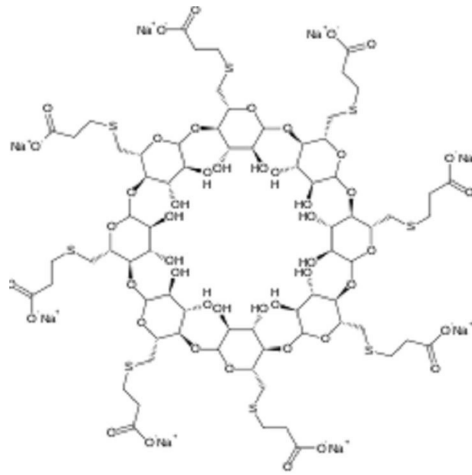
Günümüzde kolinesteraz inhibitörlerinin yanında selektif antagonist ajanlar da kullanıma girmiştir.

2.1.2.1. Sugammadeks Sodyum (ORG-25969)

Sugammadeks modifiye bir γ -siklodekstrindir ve nöromuskuler blokör ilacın üzerini kaplama yöntemiyle inaktivasyonunu sağlayan ilk selektif kas gevşetici bağlayan ilaçtır. (su- “sugar” şeker, gammadeks- γ -siklodekstrinin yapısal molekülüdür.) Rokuronyum ve vekuronyum nedenli nöromuskuler blokajı geri döndüren bu yöntem klinik uygulama olarak ilk defa 2008 yılında başlamış, bugün ise pediyatrik ve erişkin anesteziinde dünya çapında çoğu ülkede kullanılabilmektedir. Sugammadeks ve rokuronyum/vekuronyum kompleksi nöromusküler blokajın her seviyesinde oluşur ve antikolinesteraz ilaçlarla karşılaştırıldığında çok daha hızlı bir farmakolojik geri dönüşe neden olur. Bu nedenle sugammadeks postoperatif rezidüel nöromusküler blokajı belirgin olarak azaltmıştır (3).

3 doğal anmodifiye siklodekstrin, altı,yedi ve sekiz halkalı oligosakkaridazlar sırasıyla α -, β -, ve γ -siklodekstrinlerdir (28,29). Üç boyutlu yapıları kesik koni veya ortası delik lokma tatlısına benzer. Hidrofobik kavite ve polar hidroksil gruplarının varlığı nedeniyle hidrofilik dış yüzeyi olan bir yapısı vardır. Hidrofobik etkileşimler lipofilik molekülleri siklodekstrinin kavitesi içinde tutar, böylece suda çözünebilen bir konuk-konak bileşiği oluşur.

Sugammadex bu halka yapısı üzerine kurulmuştur ama modifiye bir γ -siklodekstrindir. γ -siklodekstrinin kavitesi α ve β siklodekstrinlerin kavitelerinden büyük olmasına rağmen rokuronyum molekülünün daha büyük rijit yapısına uyum sağlayamaz. Bu nedenle rokuronyumun dört steroidal halkasıyla daha iyi uyum sağlamak üzere sekiz yan zincir eklenerek kavite genişletilmiştir. Dahası rokuronyumun pozitif yüklü kuarterner nitrojeniyle oluşacak elektrostatik bağı güçlendirmek için bu yan zincirlerin sonuna negatif yüklü karboksil gruplar eklenmiştir (29,30).



Şekil 3. Sugammadex

Rokuronyum-sugammadeks kompleksinin kararlılığını intermoleküler (van der Waals) güçlerle termodinamik (hidrojen bağları) ve hidrofobik etkileşimlerin kombinasyonu sağlar (29-31). Sugammadeks steroidal nöromusküler blokör ilaçlarla (rokuronyum ve vekuronyum) 1:1 oranında rijit kompleksler oluşturur (29). Pankuronyuma da az miktarda bağlanma afinitesi vardır ama bu ilişki belirgin bir klinik etki görmek için çok düşüktür. Sugammadeksin vekuronyuma ilgisi rokuronyuma olandan 2,5 kat daha azdır ama yine de sıkı bir bileşik oluşturacak kadar yüksektir. Sugammadeks-rokuronyum hızlı bağlanması sonucunda serbest rokuronyumlar plazmadan çıkarılmış olur. Bu da etki yeri olan nöromusküler kavşaktaki rokuronyum moleküllerinin oluşan konsantrasyon farkı nedeniyle plazmaya hareketine neden olur, ki plazmada onları da bağlayacak serbest sugammadeks molekülleri vardır. Rokuronyum nöromusküler kavşakta bağlandığı yerlerden ayrıldıkça nöromusküler blokaj hızlıca geri çevrilir. Sugammadeks uygulanması rokuronyumun (serbest formları ve sugammadekse bağlı formları) total plazma konsantrasyonunda artışla sonuçlanır (32). Selektif bağlayıcı ajan olarak davranan ve kolinerjik yolda (kolinesteraz, nikotinik veya muskarinik reseptörler) direkt veya indirekt etkisi olmayan sugammadeks, antikolinerjik ilaç birlikte kullanımını saf dışı bırakmıştır.

Sugammadeks sağlıklı erişkin gönüllülerde (nöromusküler blokaj olmadan) 0.1-8.0 mg/kg doz aralığında uygulandığında dozla doğru orantılı farmakokinetik sergilemiştir: 18 L hacim dağılımı, 100 dakika eliminasyon yarı ömrü, dozun %80'inin 24 saatte idrarla atıldığı 120 ml/dk hızında plazma klerensi (33).

Sugammadeks tarafından kaplanmak rokuronyumun farmakokinetiğini değiştirir. Sugammadeksin klerensinin rokuronyuma göre 3 kat daha yavaş olması farmakokinetikleri arasındaki temel farklılıktır (33). Azalmış klerensin nedeni rokuronyum-sugammadeks kompleksi için biliyer bir atılım yolunun olmaması v ek olarak kompleksin büyük boyutlarının renal atılımı da engellemesidir (34).

0.6 mg/kg rokuronyum uygulanmasından 3 dakika sonra 8 mg/kg sugammadeks uygulaması ile 2 dakika içinde TOF oranının 0,90'a kadar düzeldiği görülmüştür (plaseboda ise 52 dakika). Sugammadeks dozu 4 mg/kg'a azaltıldığında 0,90 TOF oranına 4 dakikadan az bir sürede ulaşılmıştır (33). Rokuronyum 0,6 mg/kg verilmiş TOF yanıt sayısı 2 olan cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada 4 mg/kg dozunda sugammadeks uygulamasının median iyileşme süresi 1,1 dakikadır (35).

Hızlı seri anestezi indüksiyonu ve trakea entübasyonundan sonra hızlıca spontan solunuma dönüş hem rokuronyum (1 mg/kg)-sugammadeks (16 mg/kg) kombinasyonu hem de süksinilkolin (1 mg/kg) uygulanarak sağlanabilir. Trakeal entübasyon-spontan solunum arası geçen median süre süksinilkolin ile 406 sn, rokuronyum-sugammadeks ile 216 sn'dir (36).

Sugammadeks ilaca karşı hipersensitif olan hastalarda kontraendikedir. Diğer bildirilen yan etkileri: öksürme, kımıldanma, parosmi (anormal koku duyusu), idrarda artmış n-asetil-glukozaminidaz seviyesidir. Sugammadeks uygulamasından sonra oluşan öksürme ve kımıldanma kas gevşemesi ile maskelenmiş yetersiz anestezi düzeyine bağlı olabilir.

Siklodekstrinler, sugammadeks gibi, başka molekülleri içine alarak kompleks oluşturma yetenekleriyle bilinirler. Bu özelliği nedeniyle rokuronyum ve vekuronyum dışında başka ilaçlarla da ilişki kurabilirler. Teorik olarak 2 önemli ilaç etkileşimi oluşabilir: Birincisi sugammadeks steroidal nöromusküler blokör ilaçlar dışında endojenöz veya farmasötik molekülleri de kaplama yeteneğine sahiptir, bu da kaplanan moleküllerin etkilerinde azalmaya neden olur. Preklinik çalışmalarda 500 mg/kg/gün dozuna kadar başka steroidal bileşenlerle sugammadeksin ilişkisi gözardı edilebilir düzeydedir (37). İkincisi sugammadeksin başka bir moleküle afinitesi çok yüksek olursa, bu molekül sugammadeks ile kompleks oluşturmuş olan rokuronyum/vekuronyumun yerine geçerek

nöromusküler blokajın yeniden oluşmasına neden olur. İki ilaç etkileşimi de klinik uygulamada güvenlik çıkarımları yaptıracak potansiyeldedir (38). 300 bileşenin (perioperatif dönemde sıkça kullanılan ilaçları da içeren) sugammadeksle olası bir yer değiştirme ilişkisine girmesi yönünden aranması için bir modelleme yaklaşımı geliştirilmiştir. Bu incelemede sugammadeksle olası bir yer değiştirme ilişkisine girebilecek 3 bileşen bulunmuştur: Toremifen, fusidik asit ve flukloksasilin. Ancak klinik olarak sugammadeksin bu ilaçlarla birlikte uygulanmasıyla ilgili bir nöromusküler blokajın yeniden oluşması durumu saptanmamıştır (38).

Reentübasyon gereken ve ekstübasyon öncesi sugammadeks kullanılan hastalar özel dikkat gerektirirler. Çünkü dolaşımda kalabilecek sugammadeks molekülleri yeniden uygulanacak rokuronyum veya vekuronyumla reaksiyona girebilir. Bu ortamda, nöromusküler blokajın yeniden oluşturulabilmesi için iki alternatif strateji vardır. Sugammadeks uygulamasından sonraki ilk 24 saatte, şu an için önerilen rokuronyum veya vekuronyum yerine steroid yapıda olmayan bir nöromusküler bloker ilaç kullanılmasıdır. Bu koruyucu yaklaşımın temelinde sugammadeksin maksimum klerens zamanı bulunur. Ancak prelinik ve klinik çalışmalarla 24 saatten önce rokuronyum ve vekuronyum yeniden uygulamasıyla da güvenli nöromusküler blokaj yeniden oluşumunun sağlandığı gösterilmiştir (39). Sağlıklı gönüllülerde yapılan model tabanlı çalışma sugammadeksle nöromusküler blokaj geri döndürüldükten 5-60 dk içinde uygulanan yüksek dozda rokuronyumun tam nöromusküler blokaj oluşturduğunu göstermiştir ($T_1=0$), (40). Sugammadeksle geri dönüşümden sonra 1,2 mg/kg rokuronyum uygulamasıyla etki başlama süresi 3 dakika olan, hızlı bir nöromusküler blokaj ($T_1=0$) oluşturulmuş. Sugammadeks uygulamasından 30 dk sonra 1,2 mg/kg rokuronyumla oluşan nöromusküler blokajın başlama süresi 1,5 dk'dır.

2.2. Böbrek

2.2.1. Anatomi

Böbrekler retroperitoneal organlar olup paravertebral alanda yerleşmişlerdir. Oblik pozisyonda psoas kasının dış yanında bulunurlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola nazaran biraz daha aşağıdadır. Böbreğin uzun eksenini ormalde ortalama 12-14 cm olup kişilerin beslenme durumuyla ilgili olarak çok farklılık gösterir. Sağ böbreğin boyu sola nazaran biraz daha kısadır. Böbreklerin ağırlığı ortalama 140-170 gr 'dır (41). Böbrekler ön yüzde, periton aracılığıyla intraperitoneal organlarla komşuluk yapar. Sol böbrek üstte sürrenal gland, üst dışta dalak, üst içte mide, hilus bölgesinde pankreas kuyruğu ve altta ince ve kalın barsakla komşuluk yapar. Sağ böbrek üstte sürrenal gland, üst içte karaciğer, hilusta duodenum ve altta kalın barsakla komşuluk yapar (41,42).

Böbrekler uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısmında korteks, iç kısmında medulla denilen iki ana bölgeye ayır edilir (43).

Renal hilusta arter ve venle birlikte renal pelvis yer alır. Renal pelvis major ve minor kaliksler açılır. Minor kaliksler birleşerek üst, orta ve alt major kalikslere ve bunlar da renal pelvis açılırlar (41,44). Renal pelvis tamamen intrarenal veya kısmen ekstrarenal durumda olabilir, alt orta tarafta üreterle devam ederek oluşan idrarı alt üriner sisteme boşaltırlar (45-47).

2.2.2.1. Böbrek Kan Akımı

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

Böbreğe gelen kanın büyük bir çoğunluğunu renal korteks almaktadır. Böbrek medullasına giden kan, peritübüler kapiller sistemin özelleşmiş bir kısmı olan vaza rekta tarafından sağlanır. Bu damarlar medullada Henle kıvrımlarına paralel olarak derinlere

ilerler ve sonra kortekse dönerek venöz sisteme dökülürler. Vaza rektalar böbreklerin yoğunlaştırılmış idrar yapmasında önemli rol oynarlar (43, 48).

2.2.2.2. Böbreğin Fizyolojisi

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi olan nefron her bir böbrekte 1 000 000 -1 200 000 kadar bulunur (41, 49). Böbrek hasarı, hastalık veya yaşlanma ile nefron sayısı giderek azalır. 40 yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yıl için % 10 azalır. Her nefronun; kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü toplayıcı tübül olmak üzere iki ana bölümü vardır.

Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg) sahip olmakla beraber, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerüler kapillerler epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerüller bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerüler kapillerden filtre olan sıvı önce bowman kapsülü içine ve ardından da böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar. Sıvı proksimal tübülden inen henle kıvrımına akar. Her kıvrımın bir inen bir de çıkan kolu vardır. Çıkan kolun sonundaki duvarında plak içeren kısma makula densa denir. Bu kısım nefron fonksiyonunun kontrolünde rol oynar. Sıvı makula densadan distal tübüle ulaşır. Distal tübülü birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül izler. Sıvı buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek, medullada seyreden ve medüller toplayıcı kanal denilen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar sonunda papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar (43). Böbreklerin süzme fonksiyonu; glomerüler filtrasyon, maddelerin böbrek tübüllerinden kana geri Emilimi ve kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu işlemleri sonucunda gerçekleştirilmiş olur.

2.2.2.3. Böbreğin Fonksiyonları

Böbreklerin temel fonksiyonu suyun ve elektrolitlerin fazlasını idrarla vücut dışına atmaktır. Böylece plazma hacmini, elektrolit dengesini ve bunlara bağlı olarak kan basıncını düzenler. Vücuttaki sodyum (Na^+), potasyum (K^+), klor (Cl^-), bikarbonat, hidrojen, kalsiyum (Ca^{++}), fosfat gibi elektrolitlerin plazma düzeylerinin ayarlanmasında birincil derecede etkilidir. Böbrekler su ve elektrolit dengesini sağlamanın yanı sıra, metabolik atıkların, yabancı maddelerin ve diğer solüt yüklerin idrar yoluyla atılmasını da sağlar. Tüm bu işlevleri filtrasyon, reabsorbsiyon, sekresyon yaparak yerine getirir (41, 50).

2.2.2.4. Glomerüler Filtrasyon

İdrar oluşumu glomerüler filtrasyon ile başlar. Glomerüler filtrat kan plazmasına çok benzemekle birlikte protein içeriği çok azdır. Peptit hormonlar gibi küçük proteinler filtrata geçerken, albumin gibi büyük plazma proteinleri ve globulinler filtrasyon bariyerinden geçemezler. Kandaki birçok düşük molekül ağırlıklı madde serbestçe filtre edilir. Serbestçe filtre edilebilen maddeler arasında; sodyum, potasyum, klor ve bikarbonat gibi iyonlar, glukoz, üre, nötral organikler, aminoasitler, insulin ve antidiüretik hormon (ADH) gibi peptidler vardır (46).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH); birim zamanda filtre edilen hacim olarak tanımlanır. Sağlıklı, genç erkek erişkinde, GFH 180 L/gün' dür; bu da 125 mL/dk' ya tekabül eder. İnsanlarda ortalama plazma hacmi yaklaşık 3 litredir, günde plazma hacminin 60 katı kadarı böbrek tarafından filtre edilir (41, 42).

2.2.2.5. Su ve Elektrolit Dengesinin Ayarlanması

Böbrekler, toplam vücut su miktarında değişiklik oluşturmada su alımına idrarla su atılımında değişiklik oluşturmak suretiyle vücut su dengesini ayarlarlar. Su da olduğu gibi, böbrekler değişken oranlarda mineralleri atabilirler, alımı ve atılımı dengeleyebilirler. Proksimal tübüllerde özellikle su, glikoz, küçük molekül ağırlıklı proteinler ve bazı iyonlar geri emilirler. Bu geri emilim su ile birlikte olduğu için buradaki ozmolarite izotoniktir. Henle kulpu primer idrarın hipertonic durumdaki sekonder idrara dönüşmesinde kilit rol oynar. Henle kulpu inen ince kolunun suya geçirgen olması, sodyum ve diğer solütlere orta derecede geçirgen olması, çıkan kalın kolun suya geçirgen değilken diğer solüt yüklere geçirgen olması, böbrek medullasının derinliklerinde ultrafiltrata göre çok daha hipertonic bir ortam oluşturulmasını sağlar. Bu sayede difüzyon ve aktif taşıma ile elektrolit değişimi de kolaylaştırılmış olur. Suyu karşı geçirgenliği olmayan çıkan kalın koldan kortekse gidildikçe ise daha hipotonik bir ortam oluşur (41, 51). Distal tübülden çok yoğun ortama doğru aktif bir sodyum iyonu taşınması sağlanabilir. Bu mekanizma, su emilim ve atılımında oldukça önemlidir. Renin, aldosteron, anjiyotensin ve vazopressin gibi hormon ve mediatörlerle kontrol edilen bu sistem, asit baz dengesinin, sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde yani homeostaz sağlanmasında etkilidir (52).

2.2.2.6. Arteriyel Kan Basıncının Ayarlanması

Kan basıncı, kan hacmine bağlıdır. Böbrekler de su ve hacim dengesinin idamesini sağlayarak, kan hacmi ayarlanmasına ve kan basıncı regülasyonuna da katkıda bulunurlar (41).

2.2.2.7. D Vitamini Sentezinin Düzenlenmesi

D vitamini sentezinin son aşaması böbreklerde olur. D vitamininin aktif formu olan kalsitrol (1,25-dihidroksikolekalsiferol-aktif D₃ vitamini) böbreklerde proksimal tübüllerde, 25-hidroksikolekalsiferolden sentezlenir. Kalsitrol kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi ve kemik yapılar da depolanması için gereklidir. Sentez hızının ayarlanması, kalsiyum ve fosfor dengesini kontrol eden hormonlar tarafından düzenlenir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda D vitamini sentez eksikliğine bağlı kalsiyum depolanmasında bozukluk olacağı için anormal kemik formasyonları görülür (41, 50, 53).

2.2.2.8. Eritrosit Yapımının Ayarlanması

Eritropoetin, kemik iliğinde eritrosit üretiminin kontrolünde görev alan peptid hormondur. Ana kaynağı böbrekler olmakla birlikte az miktarda karaciğerde de sentezlenir. Eritropoetin, böbreklerin interstisyumunda bulunan hücre grubundan salgılanır. Böbreklerde parsiyel oksijen basıncındaki azalma eritropoetin salgılanmasını uyarır. Eritropoetin kemik iliğini uyararak eritrosit üretimini arttırır. Böbrek hastalıklarında eritropoetin yapımı ve salgılanması bozulur, kemik iliği aktivitesi azalır ve anemi gelişir (50).

2.2.2.9. Glukoneogenez

Karbonhidrat alımın yetersiz olması ya da kesilmesi durumunda karbonhidrat olmayan kaynaklardan yeni glukoz sentezlenmeye başlanır (3, 46). Glukoneogenezin çoğu karaciğerde yapılmaktadır ancak uzamış açlıkta böbreklerde de gerçekleşir (41, 50).

2.2.2.10. Metabolik Artıkların Atılımı

Vücuttaki metabolik işlemlerden sonra oluşan son ürünler, çoğu zaman işlev görmez ve yüksek konsantrasyonlarda vücuda zarar verir. Bu artık ürünlerden aminoasitlerden oluşanlar üre olarak, nükleik asitlerden oluşanlar ürik asit olarak, kas yıkımı sonucu oluşanlar ise kreatinin olarak idrarla atılır. Safra tuzları, oksalatlar, organik asitler ve bazlar da böbrekten tübüllerden salgılanarak atılırlar. Penisilin ve salisilatlar gibi pek çok ilacın atılım yolu da yine böbrekler üzerindendir. Asit baz dengesinde de böbrekler en önemli düzenleyicidirler. Metabolik fonksiyonların yerine getirilmesinde pH'ın çok dar bir aralıkta (7,35- 7,45) tutulması gerekir. Vücut asitliğinin bu dar aralıkta tutulması için böbrekler, akciğer ve karaciğerle uyumlu bir şekilde çalışırlar (41, 50).

2.3.Böbrek Yetmezliği

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

2.3.1. Akut böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde bozulmanın yol açtığı üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesi olarak tanımlanabilir. Günümüzde ABY patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABY en sık tipidir (% 55-60) ve böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu, renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABY, tüm olguların % 35-40 kadardır. İskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz intrinsik renal ABY'lerin % 90' dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABY olguları içinde % 5' den az yer tutar (54).

2.3.2. Kronik böbrek yetmezliği

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

Glomerüler hücreler, nötrofil, monosit/makrofajlar, trombositler, kompleman ve koagülasyon sistemi, sitokinler ve büyüme faktörleri, platelet aktive edici faktör (PAF) gibi biyoaktif lipidler, anjiotensin II, endotelin, nitrik oksit (NO) ve serbest oksijen radikalleri (SOR) gibi birçok mediyatörün, renal hasar oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Renal hücrelerin enerji üretimini ve transport fonksiyonlarını bozabilen SOR; morfolojik lezyonların oluşumundan ve proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artmasından da sorumlu tutulmaktadır. Hatta, prostaglandin, tromboksan ve PAF gibi vazoaktif lipidlerin salınımında rol oynadıkları da öne sürülmektedir (55, 56).

2.4.Üriner Obstrüksiyon

2.4.1.Üriner obstrüksiyona bağlı oluşan anatomik değişiklikler

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

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

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

Böbrekte temel olarak intertisyel fibrozis, kollajen ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin birikimi görülmektedir. İntertisyel fibrozisin tübülleri ve intertisyel kapilleri oblitere ederek böbrek hastalıklarının çoğunda renal fonksiyon azalmasının majör belirleyicisi olabildiği varsayılmaktadır (57).

2.4.2. Unilateral Üreter Obstrüksiyonunda böbrekte oluşan mikroskobik değişiklikler

Mikroskobik değişikliklerin çoğu başlangıçta tübüllerle sınırlı iken, glomerüllerdeki etkilenme çok azdır (58, 59).

Yapılan bir çalışmada ilk olarak, epitelin yassılaşması ile tübüllerin lümeninin dilate olduğu, obstrüksiyonun yaklaşık 21. gününde mikroskopik kesitte renal parankimin birkaç alanında zor ayırt edilebilen tübüllerin varlığı saptanmıştır (58).

Başka bir çalışmada yirmi dört saatlik obstrüksiyonun sıçanlarda bölgesel böbrek dokusundaki hasara etkileri incelenmiş ve obstrüksiyondan sonra böbreğin papilla ve forniksinde hemoraji ve nekroz bulunduğu, apoptozise uğrayan hücrelerin erken dönemde (30. dakikasından sonra) saptandığı bildirilmiştir (60).

2.5. Sıçanlarda KBY Modelleri

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

2.5.1. Toksik modeller

Puromisin aminonükleosid adriamisin

Adenin

Kalsinörin inhibitörleri

Sisplatin

Aristolokolik asit

Folik asit

2.5.2. Cerrahi modeller

Subtotal nefrektomi veya enfarkt modeli (Artık Böbrek)

Tek taraflı üreter obstrüksiyon modeli

2.5.2.1. Sıçanlarda Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyon Modeli

Bu yöntemde üreterlerden birine bir klamp konur ya da sütürle ligasyon işlemi yapılır. Birinci haftanın sonundan itibaren hafif derecede fibrozis izlenmeye başlanır ve ikinci hafta sonunda interstisyel fibrozis belirginleşir. İki haftanın sonunda da böbrek fonksiyonları hafif derecede bozulma gösterebilir (61).

2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Bu yörüngeyi tamamlamak için başka bir molekülden bir elektronun koparıldığı zincirleme reaksiyonlara yol açar. Oksijene her defasında elektron transfer edilmesi süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil serbest radikali oluşumuna neden olur. Bunlar içerisinde hidroksil radikali lipid peroksidasyonu ve diğer toksik radikalleri oluşturduğu için şüphesiz en tehlikeli serbest radikaldir. Serbest radikaller son yıllarda birçok hastalık oluşumundaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır (62, 63).

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Oksijen dış yörüngesindeki eşleşmemiş 2 tane elektronuyla diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Son ürün olarak suya indirgenir ve bu arada kısmi redüksiyonla çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir (64, 65). Bunlar; Süperoksit Radikali ($O_2^{\bullet -}$), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hidroksil Radikali ($OH^{\bullet}$)'dir. Nitrik Oksit ($NO^{\bullet}$) ise bir reaktif nitrojen türüdür.

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

Nitrik oksit (NO), kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi ve sinir sistemi gibi temel organ ve sistemlerde hücreler arası mesajcı olarak görev alan ve çok kısa yarı ömre sahip bir serbest radikaldir. NO, L-Arginin'in guanidyum grubundan, NO sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenen diatomik serbest radikaldir (65). NOS' un genetik yapı olarak endotelyal (eNOS), nöronal (nNOS) ve uyarılabilir (iNOS) izoformları olmak üzere üç tipi tespit edilmiştir. Nöronal ve endotelyal NOS kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlıdır (66).

Nitrik oksit; vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu, platelet agregasyonun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunun engellenmesi, oksijen ve serbest radikallerin temizlenmesi, normal vasküler permeabilitenin idamesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi, immün defansın güçlendirilmesi ve endotel hücrelerinin rejenerasyonu gibi birçok yaşamsal olayda etkin bir maddedir (67, 68).

2.8. Malondialdehid (MDA)

Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri de lipid peroksidasyonudur (69). Membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit de (MDA) lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerindendir (70). Biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunun ve serbest radikal aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan en kolay ve yaygın yöntem, MDA'nın tiobarbitürik asid (TBA) ile tepkimesidir (71). MDA, spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir (72).

2.9. Böbrek Yetmezliği ve Lipid Peroksidasyonu

Kronik böbrek yetmezliği, oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. ABY ve KBY hastalarında serum ve eritrosit MDA düzeylerinde artış, eritrositlerde hemoliz, platelet disfonksiyonları ve defektif iyon transportu oluşmaktadır (73).

Taccone-Galluci ve ark. da diyalize girmemiş KBY olan hastalarda eritrosit MDA düzeyini yüksek bularak eritrosit membranında lipid peroksidasyon artışını rapor etmişlerdir (74). Benzer şekilde Dasgupta ve ark. da düzenli hemodiyaliz hastalarının serum MDA değerlerini sağlıklı gruptan belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (75).

2.10. Böbrek Yetmezliği ve NO

Böbreklerde normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde NO 'in önemi büyüktür. NO böbreklerde renal arterler, makula densa, glomerüller ve tübülüslerden salgılanabilmektedir. NO renal kan akımı, renal otoregülasyon, tübüloglomerüler "feedback", renin salınımı, natriüretikler ve tübüler fonksiyonların fizyolojisinde rol alır. Arteriyal kan basıncının artmasıyla endotelial NO salınımı artmakta ve böbrek tübülleri direkt etkilenecek, sodyum reabsorpsiyonu inhibe olmaktadır. NO renin salınımı üzerine başlangıçta inhibitör etki gösterirken; uzun süreli NO etkisi ile karşılaşma sonrasında bu etki tam tersi stimülasyon şeklinde olabilmektedir (76, 77)

Myoglobinürik akut böbrek yetmezliği oluşturulan bir çalışmada da miyoglobinin'in direk tutucu etkisi ve oksidatif stres sonucu çok güçlü vazodilatatör olan NO'in biyoyarlılığının azalması myoglobinürik akut böbrek yetmezliği sürecinde ortaya çıkmış olan renal vazokonstriksiyonu daha da artırarak tübüler hücre hasarı gelişimi ve nefron fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu görülmüştür (78, 79).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 23.03.2016 tarih ve G.Ü.ET-16.040 kod numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 225-300 gr arasında değişen 24 adet, erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik tel kafeslerde saklandı ve anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar yemelerine izin verilecek şekilde bakıldı. Ratlar her grupta 6 tane olmak üzere, rastgele 4 gruba ayrıldı.

3.1. Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi sıçanlar her grupta 6 adet olmak üzere, rastgele 4 gruba ayrıldılar:

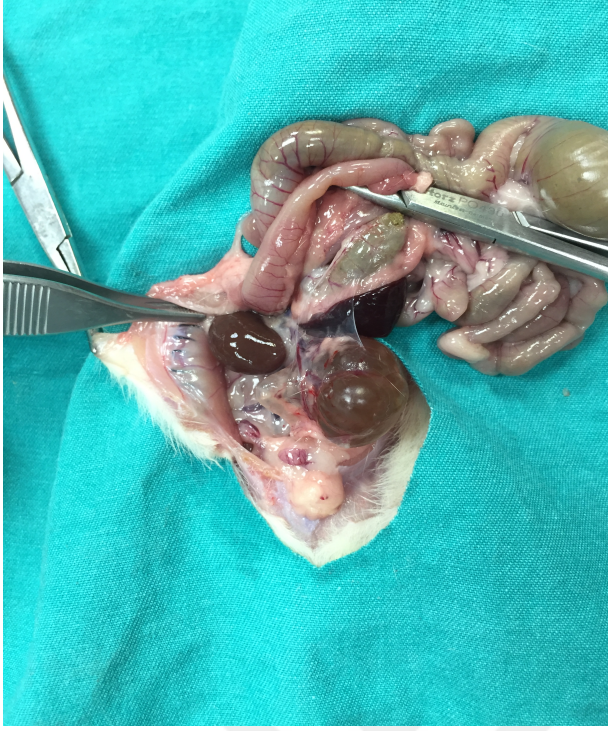
Grup K: Kontrol (n=6), **Grup ÜO:** Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta Kontrol (n=6), **Grup ÜO3:** Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadex sonrasında 3 gün takip (n=6), **Grup ÜO7:** Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadex sonrasında 7 gün takip (n=6). Böbrek yetmezliği oluşturmak için üç grup sıçana (Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-kontrol, Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg sugammadex sonrasında 3 gün takip, Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg sugammadex sonrasında 7 gün takip) ketamin anestezisi altında düşük abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşp 2.0 mersilenle dikiş koyuldu ve 3 hafta sonra serum BUN,kreatinin, değerleri bakılarak, anlamlı yükselmeler böbrek yetmezliği olarak kabul edildi.

Supin pozisyonundaki ratlar entübe edildi, entübasyondan sonra entübasyon kanülü çok iyi sabitlendi. Ventilatöre bağlanan rat için, tidal volüm ortalama 2.5-3 ml, frekans 70-100/dk ve oda havası veya FiO2: 1 olacak şekilde oksijen ile ventilasyon idame ettirildi.

İlaç grubunda böbrek yetmezliği oluşturulan bu gruptaki ratlarda 1 mg/kg rokuronyum sonrası sugammadeks tek doz intravenöz 96 mg/kg olacak şekilde uygulandı. Sonrasında ekstübe edildi. 3 günlük ve 7 günlük takip dönemleri sonrasında ratlara intraperitoneal uygulanan ketamin (100 mg/kg) sonrası abdominal aortadan alınan kan ile sakrifiye edildiler. -20 derecede saklanan serumda MDA, BUN, kreatinin, NO çalışıldı.

Ötenazi sonrasında böbrek dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ve oluşturulmayan böbrek dokuları histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu.

Histopatolojik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD'da yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan böbrek parafin bloklara alınıp 5µ'luk kesitleri yapıldıktan sonra hematoxilen eozin ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Tüm örnekler deney gruplarından habersiz olan aynı patolog tarafından değerlendirildi. Böbrek hasarı; kesitlerde saptanan, interstisial fibrozis, fokal glomerular nekroz, Bowman kapsül dilatasyonu, tübüler epitelyal dejenerasyon, tübüler epitelyal nekroz, tübüler dilatasyon, interstisyal inflamatuvar infiltrasyon ve konjesyona göre aşağıdaki skalaya uygun olarak semikantatif olarak skorlandı: (-) değişiklik yok; (+) fokal, hafif değişiklikler, (++) multifokal belirgin değişiklikler ve (+++) yaygın belirgin değişiklikler açısından değerlendirildi.



Resim 1: Sıçanlardan doku örneklerinin alınması (hidrofik böbrek ve normal böbrek görüntüleri)



Resim 2: Sıçanların sakrifiye edilmesi

3.2. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD'da yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan böbrekler, parafin bloklara alınıp 5 µ' luk kesitleri yapıldıktan sonra Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme için Bostan ve ark.'nın skorlama tablosu kullanıldı (80). Her böbrek preparatı Glomerüler vakuolizasyon (GV), Tubüler dilatasyon (TD), Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman space dilatasyon (BSD), Tubüler hyalin silindirler (THS), Lenfosit infiltrasyonu (Lİ), Tubüler hücre dökülmesi (THD) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi. 4 nokta skorlama sistemi kullanıldı. 0: değişiklik yok. +1: minimal değişiklik. +2: orta şiddette değişiklik. +3: ciddi değişiklik olarak puan verildi.

3.3. Biyokimyasal İnceleme

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

MDA tayini:

Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak yapıldı. Tiyobarbutirik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen

olusturmaktadır. On beş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm’de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar nmol/g doku proteini olarak ifade edildi (81).

Nitrik Oksit (NO) Miktarının Tayini

NO’in stabil oksidatif metabolitlerinin (NO₂- ve NO₃ -) konsantrasyonu serumda ölçülerek NO üretimi tayin edildi. Nitrit ölçümü Griess reaksiyonu ile yapıldı (82).

3.4. İstatistik Yöntem

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

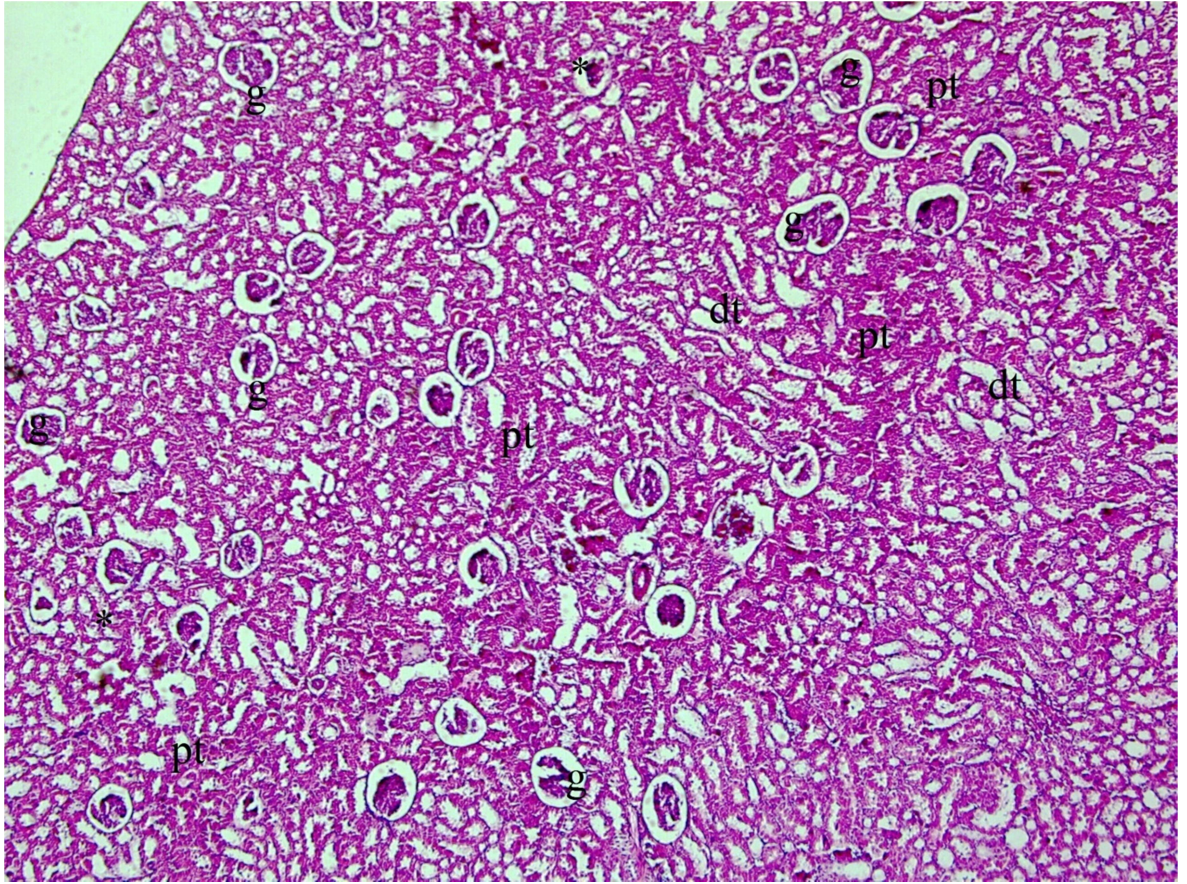
Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılma yapıldı.

4.BULGULAR

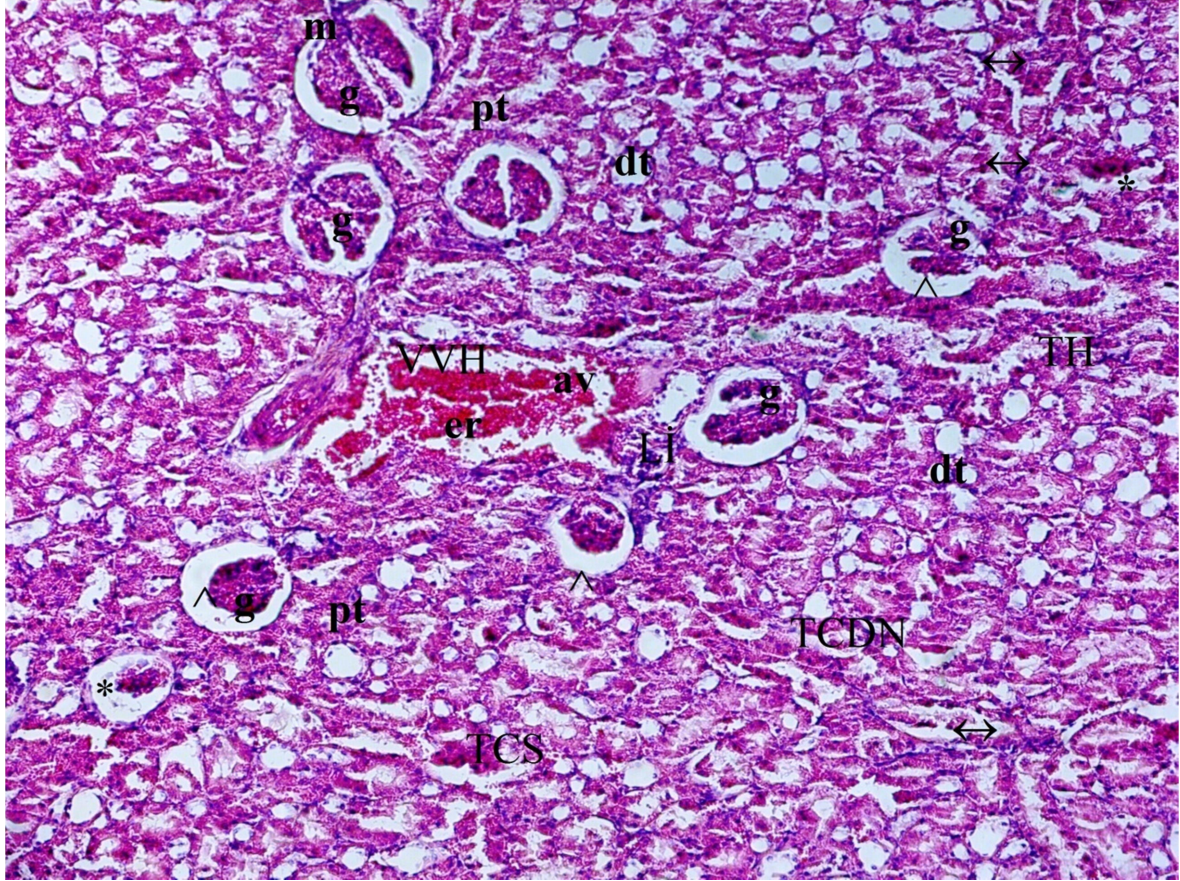
Işık mikroskopisinde; obstrüksiyon uygulamadığımız taraftaki (sol) böbrek dokularında tubüler dilatasyon (TD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,015$). ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür ($p=0,005$, $p=0,005$, sırasıyla), (Tablo 1, Şekil 4-7).

Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.029$). ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre VVH daha fazla görülmüştür ($p=0,005$, $p=0,048$, sırasıyla), (Tablo 1, Şekil 4-7). Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre VVH daha fazla tespit edilmiştir ($p=0,048$), (Tablo 1).

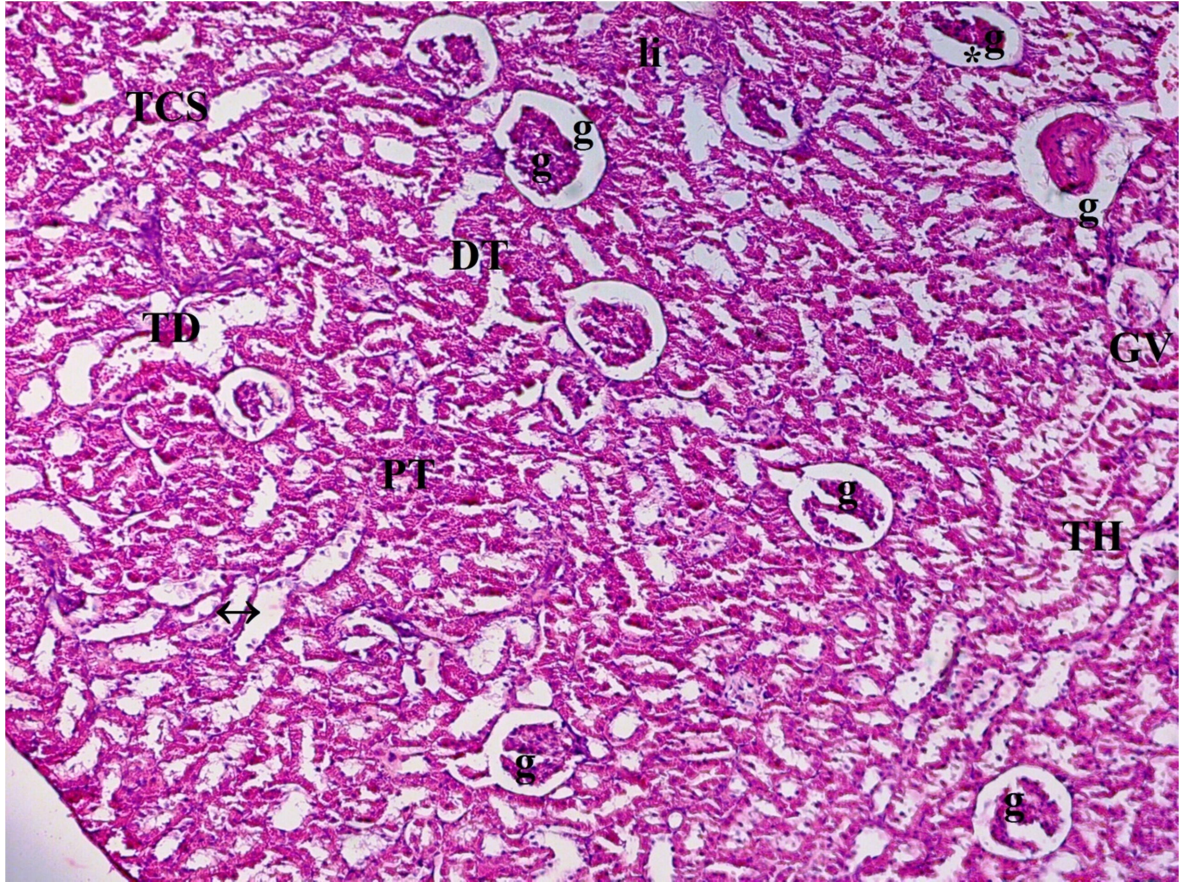
Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da obstrüksiyon uygulamadığımız sol böbrek dokularında gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,042$). ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p=0,027$, $p=0,002$, sırasıyla), (Tablo 1, Şekil 4-7). Ayrıca ÜO7 grubunda ÜO grubuna göre THDN daha fazla tespit edilmiştir ($p=0,027$), (Tablo 1).



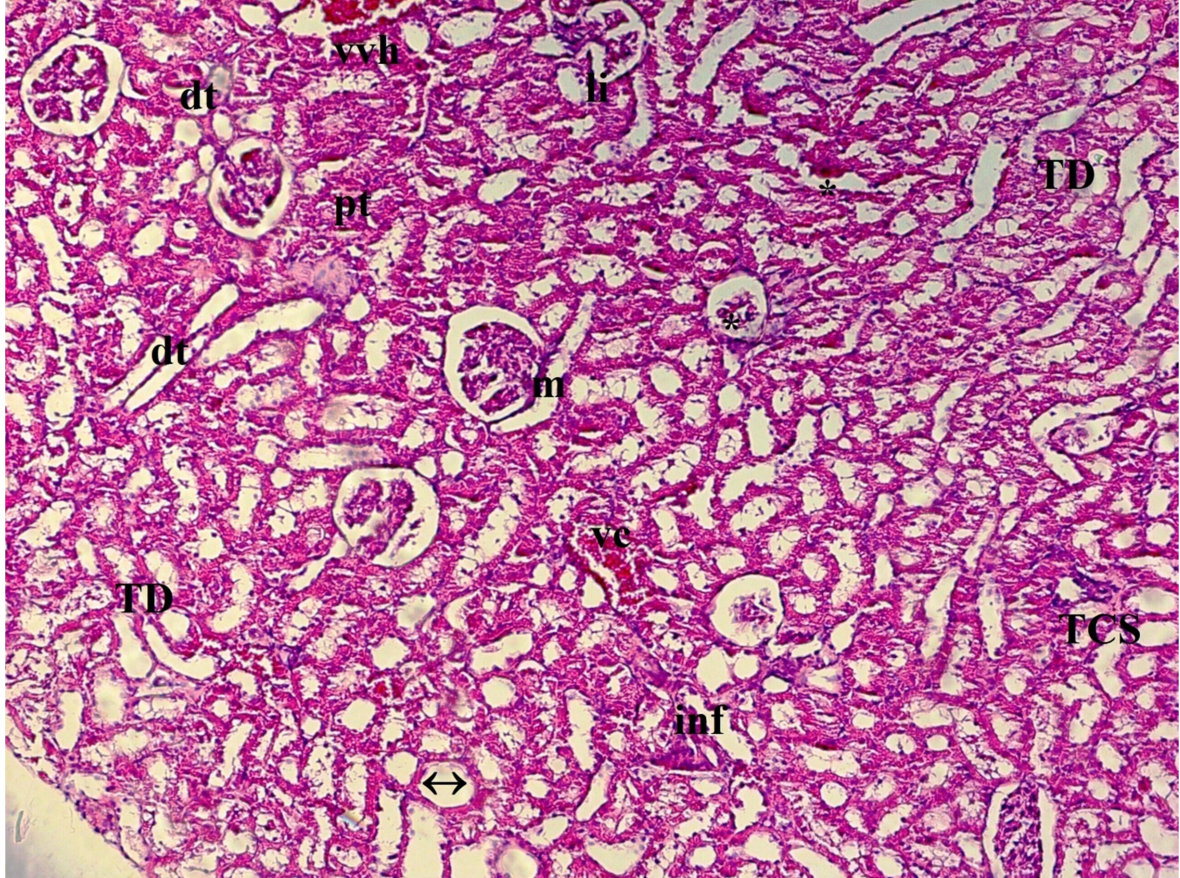
Şekil 4. Sol böbrek kontrol grubu histopatolojisi (g: glomerül; *: dejenere glomerül; dt: distal tübül; pt: proksimal tübül)



Şekil 5. Sol böbrek ÜO grubu histopatolojisi (g: glomerül,dt: distal tübül,pt: proksimal tübül,^: bowman aralığı, m: makula densa, *: dejenere glomerül, <=>: tübüler hücre değişikliği/dejenerasyonu, ev: epitelyum vakuolizasyonu, av:arter vakuolizasyonu, VVH: Vasküler vakuol ve hipertrofisi, TCDN:Tubuler hücre dejenerasyonu ve nekrozis, TH:Tubuler hiyalinizasyon, Li:Lenfosit infiltrasyonu,TCS:Tubuler hücre değişiklikleri)



Şekil 6.Sol böbrek ÜO3 grubu histopatolojisi (g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, li: lenfoid infiltrasyon, *: dejenere glomerül, ↔: tübüler hücre değişikliği/dejenerasyonu, TD:Tubuler dilatasyon, TH:Tubuler hiyalinizasyon)



Şekil 7. Sol böbrek ÜO7 grubu histopatolojisi (g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, li: lenfoid infiltrasyon, vc: vasküler konjesyon, m: makula densa, *: dejenere glomerül, ↔: tübüler hücre değişikliği/dejenerasyonu, vc:vasküler konjesyon, inf:inflamasyon, TD:Tübüler dilatasyon, VVH: Vasküler vakuol ve hipertrofisi, TCS:Tübüler hücre değişiklikleri)

Tablo 1. Sol böbrek (obstrüksiyon uygulamadığımız) dokusu histopatolojik bulgular

[Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO7 (n=6)	P**
Glomerüler vakuolizasyon (GV)	0.17 $\pm$ 0.17	0.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.41	0.50 $\pm$ 0.22	0.125
Tübüler dilatasyon (TD)	0.17 $\pm$ 0.17	0.67 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.26*	1.00 $\pm$ 0.00*	0.015
Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH)	0.33 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21	1.33 $\pm$ 0.21*,&	1.00 $\pm$ 0.26*	0.029
Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz(THDN)	0.00 $\pm$ 0.00	0.33 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21*	1.00 $\pm$ 0.26*,&	0.012
Bowman space dilatasyon (BSD)	0.17 $\pm$ 0.17	0.50 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.33	0.50 $\pm$ 0.22	0.543
Tübüler hyalin silindirler (THS)	0.50 $\pm$ 0.22	0.50 $\pm$ 0.22	0.50 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.21	0.933
Lenfosit infiltrasyonu (Lİ)	0.33 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21	0.650
Tübüler hücre dökülmesi (THD)	0.50 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.17	0.50 $\pm$ 0.22	0.628

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

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

Obstrüksiyon uyguladığımız sağ taraf böbrek dokularını incelediğimizde ise; glomerüler vakuolizasyon (GV) düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,001$). ÜO, ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür ($p=0,010$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 8-12).

Sağ böbrek dokuları arasındaki tubüler dilatasyon (TD) karşılaştırıldığında da anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür ($p=0,008$, $p<0,0001$, $p=0,003$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre TD daha fazla tespit edilmiştir ($p=0,024$), (Tablo 2).

Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), obstrüksiyon uygulanan taraf böbrek dokularında, gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre VVH daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü), (Tablo 2, Şekil 8-12).

Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da benzer olarak sağ böbrek dokularını incelediğimiz gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p=0,028$, $p=0,001$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO3 ve ÜO7 gruplarında ÜO grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür ($p=0,002$, $p=0,020$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 8-12).

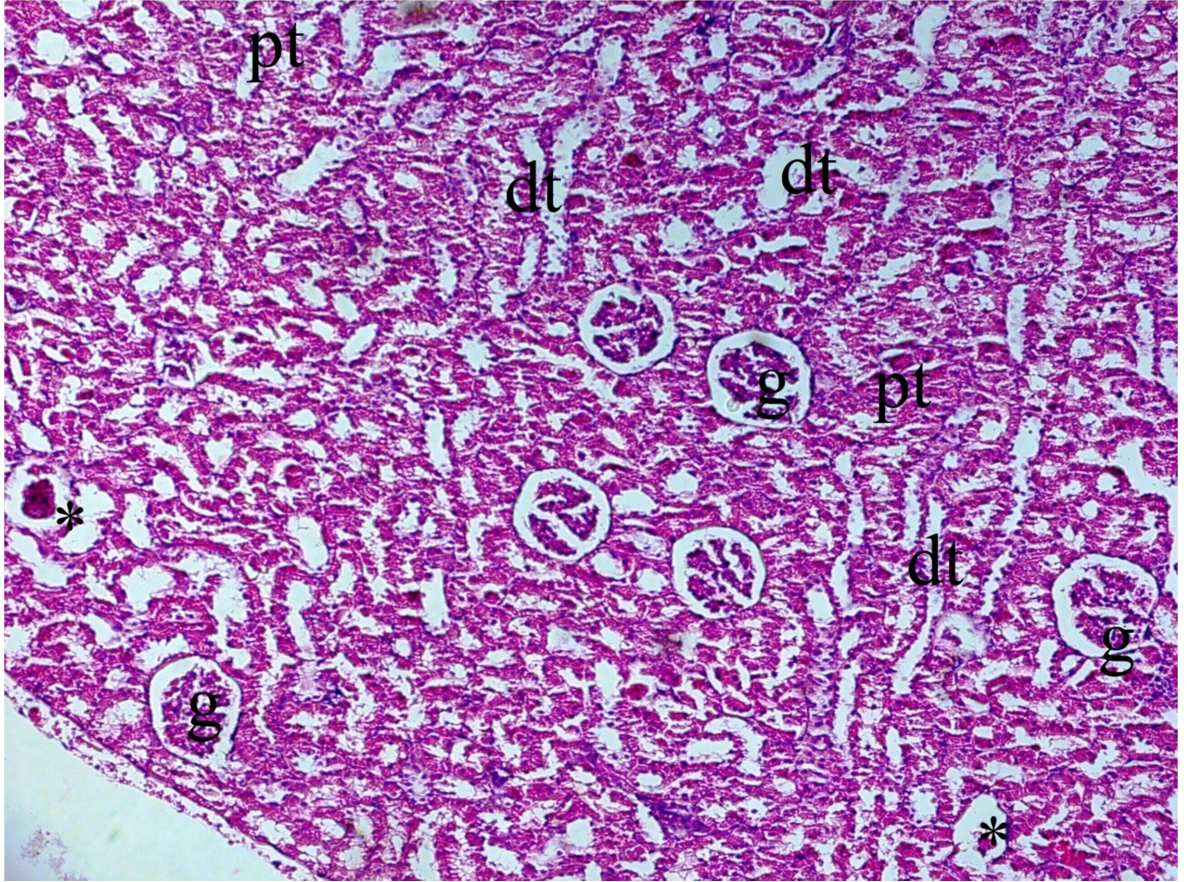
Yine sağ taraf böbrek dokuları incelendiğinde, bowman space dilatasyon (BSD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre BSD daha fazla görülmüştür ($p=0,028$, $p<0,0001$, $p=0,010$, sırasıyla), (Tablo2, Şekil 8-12).

Tubüler hyalin silindirler (THS) obstrüksiyon uygulanan taraftaki gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,003$). ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre THS daha fazla görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,001$, sırasıyla), (Tablo 2, Şekil 8-12).

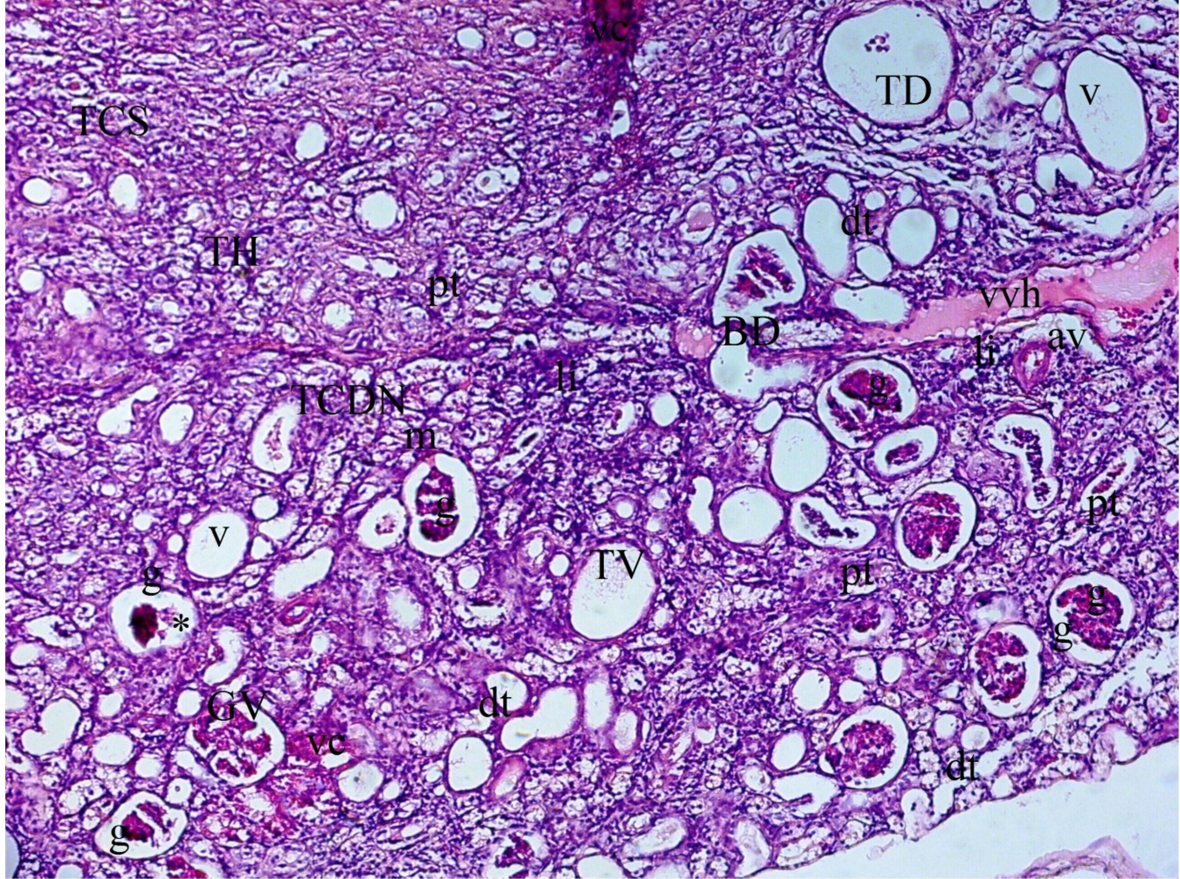
Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre THS daha fazla görülmüştür ($p=0,032$), (Tablo 2, Şekil 8-12).

Lenfosit infiltrasyonu (Lİ) sağ taraf böbrek dokularının incelendiği gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre Lİ daha fazla görülmüştür ($p=0,008$, $p<0,0001$, $p=0,003$, sırasıyla), (Tablo2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre Lİ daha fazla görülmüştür ($p=0,024$), (Tablo 2, Şekil 8-12).

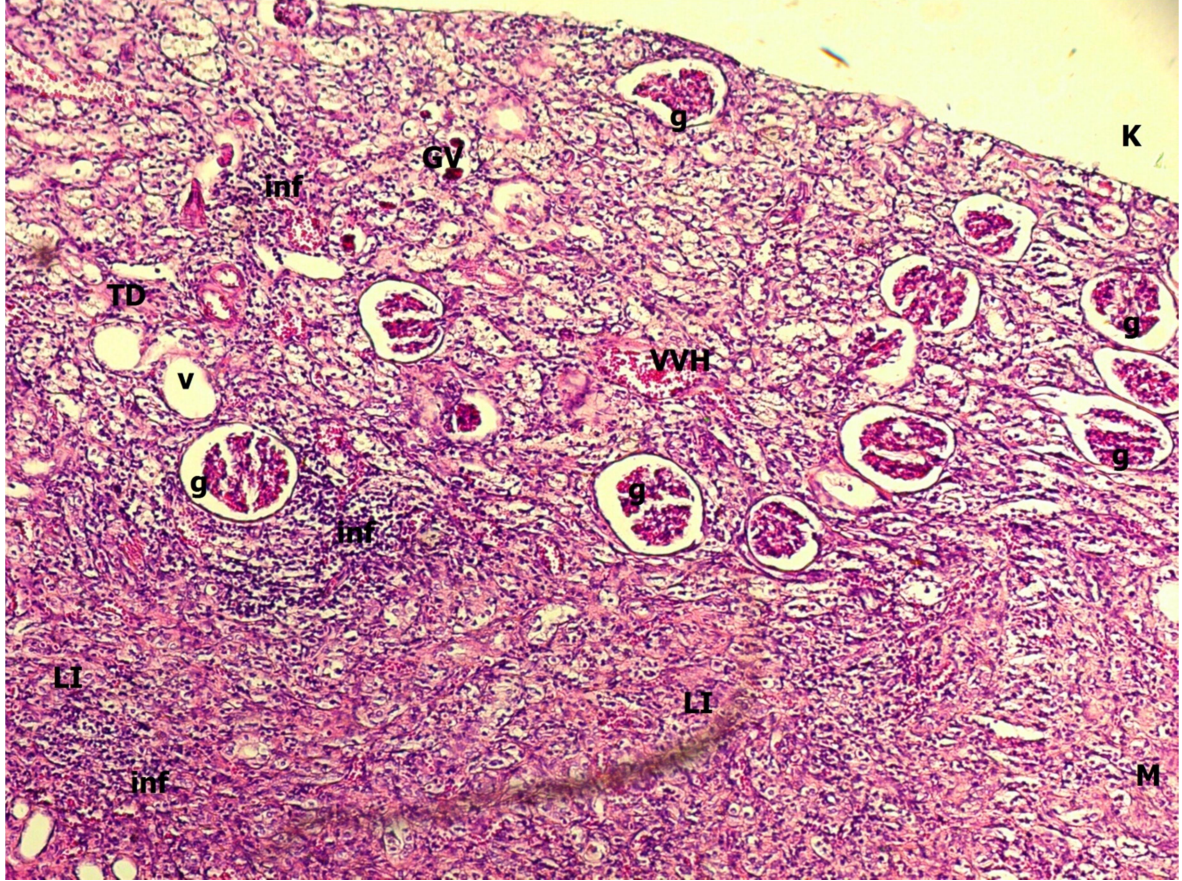
Tübüler hücre dökülmesi (THD) de obstrüksiyon uygulanan gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p=0,002$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo2, Şekil 8-12). Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p=0,006$), (Tablo 2, Şekil 8-12).



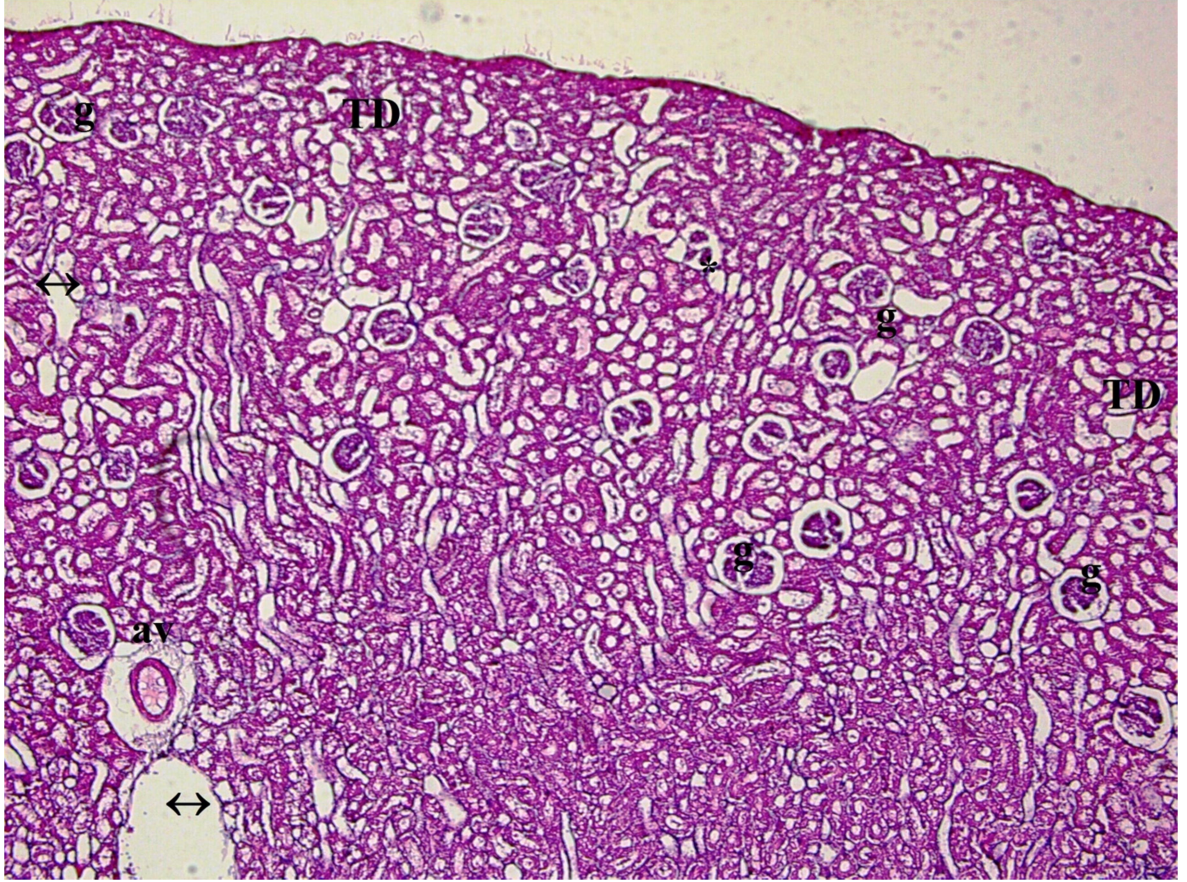
Şekil 8. Sağ böbrek Kontrol grubu histopatolojisi (g: glomerül,dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, *: dejenere glomerül)



Şekil 9. Sağ böbrek ÜO grubu histopatolojisi (g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, li: lenfoid infiltrasyon, vc: vasküler konjesyon , m: makula densa, v: vakuolizasyon, *: dejenere glomerül, av:arter vakuolizasyonu, vc:vaskuler konjesyon, TD:Tubuler dilatasyon, GV: Glomerular vakuolizasyon, VVH: Vaskuler vakuol ve hipertrofisi, TCDN:Tubuler hücre dejenerasyonu ve nekrozis, BD:Bowman dilatasyonu, TCS:Tubuler hücre değişiklikleri)



Şekil 10. Sağ böbrek ÜO3 grubu histopatolojisi (g: glomerül, m: makula densa, v: vakuolizasyon, inf:inflamasyon, GV: Glomerular vakuolizasyon, TD:Tubuler dilatasyon, VVH: Vaskuler vakuol ve hipertrofisi, Li:Lenfosit infiltrasyonu)



Şekil 11. .Sağ böbrek ÜO7 grubu histopatolojisi (g: glomerül, ↔: tübüler hücre değişikliği/dejenerasyonu, av:arter vakuolizasyonu, TD:Tubuler dilatasyon, *: dejenere glomerül)

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

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO7 (n=6)	P**
Glomerüler vakuolizasyon (GV)	0.17 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.17*	1.17 $\pm$ 0.17*	1.17 $\pm$ 0.17*	0.001
Tübüler dilatasyon (TD)	0.33 $\pm$ 0.21	1.33 $\pm$ 0.21*	2.16 $\pm$ 0.31*&	1.50 $\pm$ 0.22*	<0.0001
Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH)	0.17 $\pm$ 0.17	1.33 $\pm$ 0.21*	1.83 $\pm$ 0.17*	1.33 $\pm$ 0.21 *	<0.0001
Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz(THDN)	0.17 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.17*	1.83 $\pm$ 0.31*,&	1.50 $\pm$ 0.22*,&	<0.0001
Bowman space dilatasyon (BSD)	0.17 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.17*	1.33 $\pm$ 0.21*	1.17 $\pm$ 0.17*	0.001
Tübüler hyalin silindirler (THS)	0.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.17	1.50 $\pm$ 0.22*,&	1.33 $\pm$ 0.21*	0.003
Lenfosit infiltrasyonu (Lİ)	0.17 $\pm$ 0.17	1.17 $\pm$ 0.17*	2.00 $\pm$ 0.37*,&	1.33 $\pm$ 0.27*	<0.0001
Tübüler hücre dökülmesi (THD)	0.33 $\pm$ 0.21	1.50 $\pm$ 0.22*	2.50 $\pm$ 0.22*,&	2.00 $\pm$ 0.26*	<0.0001

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

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

Gruplar serum MDA enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). MDA enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,008$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla), (Tablo 3).

Gruplar serum NO enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). NO enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu ($p=0,009$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla). Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0,008$), (Tablo 3).

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

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO7 (n=6)	P**
MDA (nmol/mg prot)	3,93 $\pm$ 0,88	11,64 $\pm$ 2,67*	16,88 $\pm$ 0,70*	18,16 $\pm$ 1,58*	<0.0001
NO (IU/mg prot)	9,82 $\pm$ 2,13	21,68 $\pm$ 2,12*	33,58 $\pm$ 2,82*	38,10 $\pm$ 5,08*,&	<0.0001

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

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

Gruplar serum üre düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,0001$). Serum üre düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla). Ayrıca serum üre düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında ÜO grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0,005$, $p=0,005$, sırasıyla) (Tablo 3).

Gruplar serum kreatinin düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.010$).). Serum kreatinin düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.012$, $p=0,003$, sırasıyla). Ayrıca ÜO7 grubunda ÜO grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0,030$), (Tablo 3).

Tablo 4. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda Üre ve kreatinin bulguları
[Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜO3 (n=6)	Grup ÜO7 (n=6)	P**
Üre (mg/dL)	29.38 $\pm$ 1.75	38.06 $\pm$ 2.47	54.95 $\pm$ 2.18*,&	54.25 $\pm$ 3.95*,&	<0.0001
Kreatinin (mg/dL)	0.36 $\pm$ 0.03	0.52 $\pm$ 0.08	0.73 $\pm$ 0.12*	0.82 $\pm$ 0.14*,&	0.010

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

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

5.TARTIŞMA

Tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yüksek doz sugammadeks kullanımının böbrek dokusu üzerine uzun dönem etkilerini araştırdığımız çalışmamızda sugammadeksin böbrek dokusuna ek hasar oluşturduğunu gözlemledik.

Sugammadeks, steroid yapıdaki NMBEİ'lerin etkisinin geri döndürülmesinde kullanılan siklodekstrin türevi yeni jenerasyon bir geri döndürücü ajandır. Yüksek afinite ile streoidal yapıdaki NMBEİ'leri içine alarak (moleküler enkapsülasyon) inklüzyon kompleksleri oluşturur. Böylece steroidal yapıdaki NMBEİ'nin reseptöre bağlanması engellenir (83-85). Sugammadeks suda yüksek çözünürlüğe sahiptir ve idrar yoluyla atılımı hem kendisi hem de rokuronyum ile yaptığı kompleks için ana eliminasyon yoldur. Devarajan ve ark.'ları çalışmalarında sugammadeks ve sugammadeks rokuronyum kompleksinin plazma proteini ve eritrositlere bağlanmadan serbest olarak idrarla atıldığı sonucuna ulaşmışlardır (86). Bu eliminasyonun başlıca böbrek yolu ile olması nedeniyle son dönem böbrek yetmezliğinde rokuronyum ve sugamadeks farmakokinetikleri diğer hastalara göre büyük farklılıklar gösterir.

Staals ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada sugammadeks uygulaması sonrası TOF oranının 0,9'a ortalama ulaşma süresi renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olan grupta 2 dakika, kontrol grubunda (kreatinin klirensi >80 ml/dk) ise 1,65 dakika olduğu bulunmuştur. (istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.) Nöromusküler blokajın hiçbir hastada yeniden oluşumu gözlenmemiştir(87). Sugammadeks (4mg/kg) uygulaması sonrası TOF oranının 0,9'a ulaşma süresi böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk) uzadığı Souza ve ark'larının yaptığı bir çalışmanın sonucunda bulunmuş(88). Yine Staals ve ark'larının yaptığı başka bir çalışmada

sugammadexin ortalama plazma klirensi böbrek hastalarında (kreatinin klirensi <30 ml/dk) 5,5 ml/dk, kontrol grubunda (kreatinin klirensi >80 ml/dk) 95,2 ml/dk bulunmuştur. Sugammadex ve rokuronyumun böbrek hastalarında 72 saat üzerinde idrarla atılan medyan miktarı sırasıyla %29 ve %4, kontrol grubunda ise 24 saatin üzerinde %73 ve %42 bulunmuştur(89). Sugammadexin 4 mg/kg'lık dozunun kullanıldığı, 4 hafta süreyle, 35 şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olan hastanın takip edilip değerlendirildiği Panhuizen ve ark'larının yaptığı çalışmada sugammadex-rokuronyum komplekslerinin böbrek yetmezlikli hastaların bir kısmında 7. gün alınan kan örneklerinde saptandığı görülmüştür (90). Böbrek hastalarında sugammadexin atılımının uzun sürmesini destekleyen bu çalışmalardan dolayı böbrek yetmezliği zemini olan ratlarda sugammadexin böbreklere ek yük getirip getirmediğini ve süre olarak ta 3 ve 7 gün değerlendirmesi olarak araştırmayı amaçladık. Bizim çalışmamızda tek taraflı üreter obstrüksiyonu olan ve olmayan böbreklerde sugammadex uygulaması sonrası renal hasarın arttığını gözlemledik .

Böbrek hasar oluşumunda tek taraflı ureter obstrüksiyonu ile böbreklerde hasar oluşumunun mekanizmalarından birinin oksidatif stres olduğu düşünülmektedir.. Tek taraflı üreter obstrüksiyonunda interstisyum gerilme, stress ve hipoksiden dolayı devamlı bir oksidan stres altındadır(91). Serbest oksijen radikallerinin kollajen sentezini, hücre fenotipi değişimini, interstisyel hücre sayısını artırmayı ve hücre çoğalmasını indükleyerek nefropatiyi ilerlettiği düşünülür(92). Serbest oksijen radikallerinin aşırı artışı tek taraflı üreter obstrüksiyonundan sonra oluşan renal fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunur(93). Serbest oksijen radikalleri aynı zamanda lipid peroksidasyonuna, lökosit aktivasyonuna (inflamasyona), DNA hasarına, protein oksidasyonuna, apoptozise ve bütün bunlar nedeniyle doku hasarına neden olur(94). Membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin

oksidasyonu sonucu oluşan MDA spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun, derecesiyle iyi korelasyon gösteren en önemli göstergelerindendir (70,72).

Zhou ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, çalışmaya alınan 80 sıçandan yarısına tek taraflı üreter obstrüksiyonu uygulanmış, 2. ve 4. haftaların sonucunda böbrek dokuları çıkarılarak incelenmiş, 4 haftalık üreter obstrüksiyonu sonucunda oksidatif stresin ilerleyici olarak arttığı, antioksidanların da bununla birlikte azalış gösterdiği görülmüştür. MDA değerleri oksidatif stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonu açısından anlamlı yüksek saptanmıştır (95). Önceki diğer çalışmalarla da uyumlu olarak üreter obstrüksiyonuna bağlı oksidatif stresin yol açtığı renal fibrozis ve apoptozis görülmüştür (95-97). Benzer olarak Grande ve ark.'ları da böbrek yetmezliği oluşturdıkları sıçanlarda SOR aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilen MDA ölçümlerini yaparak anlamlı bir yükselme olduğunu göstermişlerdir (61). Kip ve arkadaşları diyabetik ratlarda 96 mg/kg sugammadex uygulamasının yapıldığı grupta plazma MDA düzeylerinde diğer gruplara göre anlamlı yükselme olduğunu gösterdikleri bir çalışma yapmışlardır. Bu yükselmenin inflamatuvar süreci tetiklemede ve renal sistemin hasarlanmasında etkisinin olduğunu düşünmüşlerdir(98). Doğrul ve arkadaşlarının sugammadex ile yaptıkları çalışmada da diğer çalışmalara benzer olarak, gruplar kendi aralarında kıyaslandığında; MDA enzim aktivitesi üreter obstrüksiyonu oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuş (99). Bizim çalışmamızda da MDA enzim aktivitesini tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. Hasarlı böbreklerde varolan hasarın ilerlemesine neden olan bir diğer mekanizmanın inflamasyon olduğu düşünülmektedir.

Pek çok inflamasyon ilişkili patolojide ortak özellik olarak iNOS tarafından hasar verici olarak aşırı miktarda NO üretimi olur. NO yüksüz, 2 atomlu, serbest radikal nötral gaz olarak en hızlı iletilen hücre içi mesajcı moleküllerden biridir. L-arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından üretilir. 3 çeşit NOS vardır. Bunlardan ikisi esas olarak endotel hücrelerinde (eNOS) ve nöronda (nNOS) bulunur. 3. NOS izoformu olan iNOS neredeyse tüm çekirdekli memeli

hücrelerinde bulunur ve immünolojik uyarılarla indüklenir. Proinflamatuvar sitokinlere (IL-1b ve TNF-a gibi) veya bakteriyel ürünlere cevap olarak diğer izoformların ürettiğinin yaklaşık 1000 katı kadar NO üretilir. Bu mekanizma vücudun patojenlere karşı savunmasında çok önemlidir. Ek olarak NO serbest oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek ölümcül etkili peroksinitriti oluşturur. Oluşan peroksinitrit lipidlere, DNA'ya ve proteinlere şiddetli oksidatif hasar veren bir moleküldür(100,101). Tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulduktan sonra iNOS ve eNOS oluşumu 7-10. gün başlar, 21. güne kadar artarak devam eder(102). Aiello ve ark.'ları çalışmalarında artmış iNOS ve eNOS değerlerinin üremik hastalarda damar duvarından aşırı NO salınımını desteklediğini belirtmişlerdir (103). İn vivo NO düzeyleri hemodializ hastalarında artmıştır. NO diyaliz komplikasyonlarından sorumlu olan bir sitotoksik molekül olmakla birlikte diyaliz alan kronik böbrek hastalarında NO ve kreatinin prognostik olarak takip edilebilecek parametrelerdendir (104). Farklı olarak Kılıç ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NO etkisinin değişkenlik gösterdiğini ve bunun NO'nun yararlı hemodinamik etkileriyle beraber böbrek ve diğer dokularda ortaya çıkan sitotoksikite arasındaki denge sonucunda ortaya çıktığını söylemişlerdir (105). Doğrul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üreter obstrüksiyonu oluşturulan gruplarda NO enzim aktivitesi kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (99). Bizim çalışmamızda ise NO enzim aktivitesi hasarlı bir böbrekte bekleneneği üzere tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu. Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu. Bu da bize sugammadex uygulaması sonrası 3. gün böbrekte inflamasyonun 7. günden daha fazla olabileceğini, oluşan inflamasyonun ve inflamasyonun neden olduğu hasarın zamana bağlı azaldığını düşündürmektedir. Oksidan stresin hasarlı böbreklerde arttığını gösteren çalışmalarla korele olarak MDA ve NO'nun ÜO grubunda K grubundan anlamlı olarak fazla bulunması bize böbrek hasarı oluşturduğumuzu düşündürdü. Böbrek yetmezliğinde artabilecek bir renal hasarı renal fonksiyonda bozulma ile de takip edebiliriz.

Kreatininin renal fonksiyonun göstergesi olduğu iyi bilinir. Ancak GFR kreatinin klirensi 50 ml/dk/m²'nin altına düşecek kadar azaldıktan sonra serum kreatinin konsantrasyonları değişmez. Değeri yaş, cinsiyet, kas kütlesi ve diyetle alınan protein

miktarına bağlıdır(106). Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda renal fonksiyonda bozulmayı gösteren kreatinin ve kan üre nitrojeninin azalmış atılımına bağlı serum seviyelerinde artışa neden olduğunu göstermişler (107). Işık ve arkadaşlarının çalışmalarında sugammadeks ve neostigminin renal biyomarkerları üzerine olan etkilerine bakılmış, her iki grupta da postoperatif değerler preoperatif değerlerden daha yüksek bulunmuştur (108). Bostan ve arkadaşları çalışmalarında sugammadeksin (96mg/kg) uygulamasından sonra serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve klor seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar (80). Kip ve arkadaşları da çalışmalarında sugammadeksin (96mg/kg) diyabetik ratlarda uygulanmasından sonra 72. saatte alınan tek kan örneğinde üre ve kreatinin seviyesinde bozulma olmadığını göstermişler (98). Bostan ve ark'ları ve Kip ve ark'larının çalışmalarının aksine bizim çalışmamızda serum kreatinin düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Ayrıca ÜO7 grubunda ÜO grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu. Serum üre düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Ayrıca serum üre düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında ÜO grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Renal fonksiyonun sugammadeks uygulaması sonrası bozulmuş olması ve bu bozukluğun 7. gün de devam etmesi nedeniyle renal fonksiyon parametrelerinin histopatolojik bulguların ve inflamatuvar bulguların aksine zamanla azalmadığını düşünüyoruz.

Tedavi edilmemiş üriner obstrüksiyon önce tübüler atrofiye, interstisyel fibrozise ve inflamasyona sonunda da geri dönüşümsüz renal hasara neden olur (109,110). Eğer obstrüksiyon tam ise obstrükte olan böbrek idrar atılımına katkıda bulunamaz. Oluşturulan travma hızla akut renal hasar oluşumuna neden olur. Obstrüksiyonun 1-2 hafta devam etmesi böbrekte, kronik böbrek hastalığının histopatolojik özelliklerinin oluşmasına yol açar (111). Hasarlanmış böbrek parankim ve endotel hücrelerinden salınan sitokin,

kemokin ve membran adezyon molekülleri lökositleri böbrek peritübüler interstisyumuna çeker. Lökositler inflamasyonu artıran, tübüler hücre hasarı yapan fibrozisi artıran mediyatörler salgırlar. İnterstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu obstrüksiyondan 12 saat sonra başlar ve 14. güne kadar artarak devam eder (112,113). Lökosit infiltrasyonunun çoğunluğu makrofajlardır. Mekanik gerim, iskemi veya hasar oluşturan moleküller nedenli oluşan tübüler hücre hasarı hücre aktivasyonu, dediferansiyasyon, anormal hücre döngüsü ve hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Erken akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığında tübüler hücre ölümü hızı, hücre proliferasyonundan fazladır ve bu da tübüler hücre azalmasına ve kronik tübüler atrofiye neden olur. Üreter obstrüksiyonundan 2 hafta sonra distal tübüllerde ve toplayıcı kanallardaki tübüler dilatasyon ve apoptozis korteks ve medullada yaygın olarak görülür (114). Grande ve ark. deneysel böbrek yetmezliği oluşturulan sıçan böbreklerinde yaptıkları incelemede, birinci haftanın sonundan itibaren hafif derecede fibrozis izlenmeye başladığını ve ikinci hafta sonunda interstisyel fibrozisin belirginleştğini ve iki haftanın sonunda da böbrek fonksiyonlarının hafif derecede bozulma olduğunu göstermişlerdir (115). Dursun ve ark. deneysel üreter obstrüksiyonu oluşturdıkları sıçanlarda histopatolojik olarak tübüler lümende amorf döküntüler, hücre şişmesi, vakualizasyon, glomerüllerde nötrofiller, tubuluslerde dilatasyon, vasküler konjesyon parametrelerinde artış olduğunu göstermişlerdir (116). Bo ve ark'ları yaptıkları çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu geliştirilen ratlarda böbrek histopatolojisinde renal tübüler epitel deskuamasyonu, tübüler dilatasyon ve atrofi gözlemlenmiş (117). Li ve ark'ları çalışmalarında tek taraflı üreter obstrüksiyonu geliştirilen ratlarda böbrek histopatolojisinde interstisyel fibrozis, selüler infiltrasyon, tübüler ektazi, atrofi, nekroz ve epitel hücre dejenerasyonu gözlemlemişler (107).

Kip ve ark'larının streptozosin ile diyabet oluşturulan ratlarda düşük ve yüksek doz sugammadex uygulamasının böbrek dokusu üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarında

histopatolojik değerlendirmede inflamasyon, dejenerasyon/nekroz, tübüler dilatasyon, tübüler hücre dejenerasyonu, bowman aralık dilatasyonu, renal tübüler hiyalin silendirler, lenfosit infiltrasyonu 96 mg/kg sugammadeks uygulanan grupta kontrol, diyabetik kontrol ve 16 mg/kg sugammadeks uygulanan gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş (98).

Bostan ve ark. 36 tane sıçanı 6 gruba ayırarak; 16 mg/kg ve 96 mg/kg dozlarında sadece sugammadeksin; sugammadeks-rokuronyum etkilerinin ve sadece rokuronyumun sıçan böbrek histopatolojisi üzerine etkilerini kontrol grubuyla da karşılaştırarak yaptıkları çalışmada ilaçların verilmesinden bizim çalışmamızla benzer olarak 3 gün (72 saat) sonra böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde endotelial ve intraglomerüler mezenkimal hücre sayılarını normal bulmuşlar. Hücre dejenerasyon ve nekrozisinin sonucu olarak sitoplazmik vakuolizasyon, hücre ölümü ve bowman aralık dilatasyonu gözlemlenmiş. Rokuronyum ve yüksek doz sugammadeks verilen grup dışında tüm gruplarda distal ve proksimal tübül hücreleri normal bulunmuş. Ancak proksimal tübüllerdeki dejeneratif değişiklikler rokuronyum ve sugammadeks verilen 2 grupta diğer gruplara göre daha belirgin bulunmuş. Rokuronyum ve sugammadeks verilen gruplarda ratların renal interstisyumunda çoğunlukla lenfosit ve eozinofilik granülositlerin oluşturduğu inflamatuvar infiltrasyon gösterilmiştir, diğer gruplarda oluşan inflamatuvar infiltrasyon daha az belirgin bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer olarak gruplar arası tübüler hiyalin silendir karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış. Yüksek doz sugammadeks ve rokuronyum verilen ratlarda bizim çalışmamızdaki 3. gün grubuna benzer olarak kontrol grubuna göre TD, LI, ve TCS artmış olarak gösterilmiş (80). Yine aynı grupta bizim çalışmamızdan farklı olarak artmış GV ve VVH gösterilmiş.

Doğrul ve ark'larının çalışmalarında, üreter obstrüksiyonu oluşturulan taraf böbrek dokularında bakılan tüm histopatolojik parametreler gruplar arasında bizim çalışmamıza

benzer olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ancak THS bizim çalışmamızda üreter obstrüksiyonu oluşturulan taraf böbrek dokularında anlamlı farklılık oluşturmamıştır. GV ve THD; ÜO1S, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür (99). Bizim çalışmamızda sugammadeks verilen gruplarda benzer olarak THD kontrol grubuna göre artmış bulunmasına rağmen, GV’de anlamlı bir artış görülmemiştir. TD, VVH, THDN, Lİ ve THS; tüm gruplarda bizim çalışmamıza benzer olarak (THS dışında) kontrol grubuna göre daha fazla görülmüş. BSD; ÜO3 ve ÜO3S gruplarında bizim çalışmamıza benzer olarak kontrol grubuna göre daha fazla görülmüş. Dolayısıyla üreter obstrüksiyonu ile böbrek hasarlanmasını yeterli oranda sağladıklarını düşünmüşler. Obstrüksiyon yapılmayan taraftaki böbrek dokularında ise 3. hafta olan gruplarının hepsinde GV; kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. Bizim çalışmamızda ise TD; ÜO1, ÜO3 ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldü. THDN ise ; ÜO1S ve ÜO3S gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldü.

Biz de çalışmamızda sıçanlarda tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturup 3 hafta bekleyerek böbrek hasarı meydana getirdik ve 1 mg/kg rokuronyum ve 96 mg/kg sugammadeks uygulaması ardından 3 ve 7 günlük takip dönemleri sonrası ortaya çıkan böbrek hasarı olan sıçanlarda sugammadekse bağlı erken ve geç dönem histopatolojik değişiklikleri değerlendirdik.

Bostan ve ark. ve Doğrul ve ark’nın çalışmasına benzer olarak çalışmamızda glomerüler vakuolizasyon (GV), tübüler dilatasyon (TD), vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), bowman space dilatasyon (BSD), tübüler hyalin silindirler (THS), lenfosit infiltrasyonu (Lİ), tübüler hücre dökülmesi (THD) parametrelerini değerlendirdik. 4 nokta skorumu kullandık. Parametrelere göre gözlenen renal preparatlara 0-3 arasında puan verildi. O:

herhengi bir değişiklik yok, +1: belirsiz değişiklik, +2: hafif değişiklik, +3: şiddetli değişiklik olarak puanlandırıldı (79,85).

Obstrüksiyon yapılmayan sol taraf böbrekte bakılan histopatolojik bulgular arasında K grubu ve ÜO grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre TD daha fazla görölmüştür. ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre VVH daha fazla görölmüştür. Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre VVH daha fazla tespit edilmiştir. ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre THDN daha fazla görölmüştür. Ayrıca ÜO7 grubunda ÜO grubuna göre THDN daha fazla tespit edilmiştir. Obstrüksiyon yapılan sağ taraf böbrekte bakılan histopatolojik bulgular arasında K grubu ve ÜO grubu arasında THS dışında kalan bütün bulgular anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu nedenle üreter obstrüksiyonu ile böbrek hasarlanmasını yeterli oranda sağladığımızı düşünöyoruz. ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre bakılan bütün histopatolojik bulgular anlamlı olarak daha fazla görölmüştür. ÜO3 grubunda TD, THDN, THS, Lİ ve THD kontrol grubu ve ÜO grubuna göre daha fazla görölmüştür. ÜO7 grubunda sadece THDN kontrol grubu ve ÜO grubuna göre daha fazla görölmüştür.

Böbrek histopatolojisinin çalışıldığı diğer çalışmalar da sugammadexin esas olarak böbrekler yoluyla elimine olduğunu göstermiştir (89, 118). Szenohradzky ve ark.'ları etkinin doza bağımlı olduğunu açıkça belirtmişlerdir (119). Sugammadex-rokuronyum kompleksine artan maruz kalma böbreklerde histopatolojik bozulmaya neden olabilir. Benzer şekilde Bostan ve ark.'ları çalışmalarında, artan sugammadex dozunun bu histopatolojik değişime neden olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ancak, çalışmalarında yalnızca rokuronyum verdikleri sıçanların, sadece sugammadex verdikleri sıçanlara oranla daha belirgin histopatolojik değişiklikler oluşturduğunu görmüşler ve sugammadexin böbrek üzerine hafif etkilerini rokuronyumun dejeneratif etkisinin arttırmış olabileceğini düşünmüşlerdir (80). Doğrul ve ark.'ları çalışmalarında böbrek yetmezliği oluşturdukları

sıçanlarda geç dönemde daha belirgin olmak üzere sugammadeks uygulamasının histopatolojik deęiřime neden olduęunu dūřünmūřler (99).

Yaptıęımız çalıřmada sugammadeks verilen sıçanlarda 3. gūn hem saęlam bōbrekte hem de ūreter obstrūksiyonu yapılan bōbrekte, ōzellikle ūreter obstrūksiyonu yapılan bōbrekte olmak üzere bōbrek patolojik bulguları daha fazla gōzlendi. Ancak 7. gūn yapılan incelemelerde bu bulguların kısmen daha az olduęu tespit edilmiřtir. Bunlara gōre sugammadeksin saęlam ve hasarlı bōbreklerde ek hasarlar oluřturduęunu ancak bu hasarların būyūk bir kısmının zamana baęlı olarak azaldıęını dūřūnūyoruz.



6. SONUÇ

Yapılan deneysel çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yüksek doz sugammadeks kullanımının böbrek dokusu üzerine etkilerinin uzun dönem (3. ve 7. Gün) histopatolojik olarak karşılaştırıldığında;

1. Çalışmamızda böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda 3. gün daha belirgin olmak üzere sugammadeks uygulamasının histopatolojik değişime neden olduğunu düşünmekteyiz.
2. Çalışmamızda böbrek yetmezliği oluşturduğumuz sıçanlarda sugammadeks uygulamasının uzun dönemde (3. ve 7. günlerde benzer) MDA enzim aktivitesi artışına neden olduğunu gözlemledik.
3. Yüksek doz sugammadeks uygulanması üreter obstrüksiyonu oluşturulan böbrekte uygulamadan sonraki 3. günde daha belirgin olmak üzere histopatolojik hasara neden oldu. Ancak üreter obstrüksiyonu oluşturulmayan böbrekte yüksek doz sugammadeks uygulanmasının obstrükte böbreğe göre daha az histopatolojik hasara neden olduğu ve yine bu böbreklerde de 3. gün daha fazla hasar tespit edildi.
4. Böbrek yetmezliğinde yüksek doz sugammadeks uygulanmasının çalışmamızda bulduğumuz artmış MDA ve NO seviyelerine bağlı olarak oluşan oksidatif strese katkıda bulunabileceğini gözlemledik.

7. KAYNAKLAR

1. Öztamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D. Anesteziye Güncel Konular 1. Baskı. Ankara Nobel Matbaacılık 2002; 125-159.
2. Miller RD., Cohen NH., Eriksson LI, Fleisher LA., Wiener-Kronish JP., Young WL. Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs in Miller's anesthesia, 8th ed., Elseiver, Canada, 2015.
3. Miller RD: Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology? Anesth Analg 104:477-478, 2007.
4. Hall J., Diuretics, Kidney Diseases in Guyton and Hall textbook of medical physiology 12th ed., Elseiver, United States of America, 2011.
5. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalance of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038-47.
6. Scott R. Kas Gevşeticiler. In: Lee's Synopsis of Anaesthesia. Turan İÖ Editör. 13. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi 2008; 176-200.
7. Hall J., Excitation of Skeletal Muscle: Neuromuscular Transmission and Excitation-Contraction Coupling in Guyton and Hall textbook of medical physiology 12th ed., Elseiver, United States of America, 2011
8. Miller RD., Cohen NH., Eriksson LI, Fleisher LA., Wiener-Kronish JP., Young WL. Neuromuscular Physiology and Pharmacology in Miller's anesthesia, 8th ed., Elseiver, Canada, 2015.
9. Morgan EG, Michail MS, Murray M. Clinical Anesthesiology. 3.ed., McGraw-Hill, United States of America; 2002. 178-98.

10. Miller RD., Cohen NH., Eriksson LI, Fleisher LA., Wiener-Kronish JP., Young WL., Reversal (Antagonism) of Neuromuscular Blockade in Miller's anesthesia, 8th ed., Elsevier, Canada, 2015.
11. Karşlı B, Bigat Z Sinir-kas blok çeşitleri, Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2005;3: 131-35.
12. Chinmuh L, Katz RL. Muscle relaxant clinical and basic science update and commentary. Perioperative Medicine and Pain 2005; 24: 154-64.
13. Bowman WC. Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth 1982; 54:147-60.
14. Wierda JM, Proost JH Structure-pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships of steroidal neuromuscular blocking agents, Eur J Anaesthesiol Suppl 11:45-54, 1995.
15. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA., El-Bakry AK Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids, Br J Anaesth 75:37-42, 1995.
16. Goulden MR, Hunter JM Rapacuronium (Org 9487): do we have a replacement for succinylcholine? Br J Anaesth 82:489-492, 1999.
17. Kopman AF, Klewicka MM, Ghorri K, Flores F, Neuman GG. Dose-response and onset/offset characteristics of rapacuronium, Anesthesiology 93:1017-1021, 2000.
18. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration, Anesthesiology 90:425-431, 1999.
19. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG Molar potency is not predictive of the speed of onset of atracurium, Anesth Analg 89:1046-1049, 1999.

20. Meistelman C, Plaud B, Donati F Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans, *Can J Anaesth* 39:665-669, 1992.
21. Donati F, Meistelman C, Plaud B Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis, *Anesthesiology* 74:833-837, 1991.
22. Wright PM, Caldwell JE, Miller RD Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans, *Anesthesiology* 81:1110-1115, 1994.
23. Plaud B, Debaene B, Lequeau F, Meistelman C, Donati F Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans, *Anesthesiology* 85:77-81, 1996.
24. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles, *Br J Anaesth* 85:856-860, 2000.
25. Magorian T, Flannery KB, Miller RD: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients, *Anesthesiology* 79:913-918, 1993.
26. Scheiber G, Ribeiro FC, Marichal A, Bredendiek M, Renzing K Intubating conditions and onset of action after rocuronium, vecuronium, and atracurium in young children, *Anesth Analg* 83:320-324, 1996.
27. Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell JE, Agoston S, Miller RD The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat, *Anesthesiology* 72:669-674, 1990.

28. Booij LHDJ, de Boer HD, van Egmond J: Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade: reasons for and development of a new concept, *Semin Anesth Perioperat Med Pain* 21:92-98, 2002.
29. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang MQ A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host, *Angew Chem* 41: 266-270, 2002.
30. Adam JM, Bennet DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, Palin R, Prosser A, Rees DC, Rosair GM, Stevenson D, Tarver GJ, Zhang MQ Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships, *J Med Chem* 45:1806-1816, 2002.
31. Baker MT, Naguib M: Propofol the challenges of formulation, *nesthesiology* 103:860-876, 2005.
32. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969, *Anesthesiology* 99:632-637, 2003.
33. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide, *Anesthesiology* 103:695-703, 2005.
34. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, Velik-Salchner C, Wierda JM Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics, *Anesthesiology* 106:935-943, 2007.
35. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J Reversal of rocuroniuminduced neuromuscular block by the selective relaxant

binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study, *Anesthesiology* 104:667-674, 2006.

36. Sørensen MK, Bretlau C, Gätke MR, Sørensen AM, Rasmussen LS Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial, *Br J Anaesth* 108:682- 689, 2012.
37. US Food and Drug Administration, Sugammadex, NDA 22-225, Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee March 11, 2008. <<http://www.fda.gov/ohrt/dockets/ac/08/slides/2008-4346s1-01-Schering-Plough-corebackup.pdf>>2008.
38. Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach, *Clin Drug Investig* 31:101-111, 2011.
39. de Boer HD, Driessen JJ, van Egmond J, Booij LH Non-steroidal neuromuscular blocking agents to re-establish paralysis after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, *Can J Anaesth* 55:124-125, 2008.
40. Cammu G, de Kam PJ, De Graeve K, van den Heuvel M, Suy K, Morias K, Foubert L, Grobara P, Peeters P Repeat dosing of rocuronium 1.2 mg kg⁻¹ after reversal of neuromuscular block by sugammadex 4.0 mg kg⁻¹ in anaesthetized healthy volunteers: a modelling-based pilot study, *Br J Anaesth* 105:487-492, 2010.
41. Erdogan H. Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Endotelin-A Reseptör Antagonisti BQ-123'ün Nitrik Oxit Üretimiyle İlişkili Koruyucu Etkisi (Tez). Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003.
42. Boulanger C, Luscher TF Release of endothelin from porcine aorta Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990;85:587- 90.

43. Guyton AC. The kidneys and body fluids. In: Guyton AC (eds). Textbook of Medical Physiology, WB Saunders Company, Philadelphia 1991; 273– 353.
44. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO Urinary System: Basic Histology 7th ed. Appleton&Lange, Lebanon 1992; 371-93.
45. Suyanı E. Deneysel Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Everolimus'un Oksidan-Antioksidan Sistem Ve Renal Histoloji Üzerine Etkileri (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
46. Liu M, Agreda P, Crow M, Racusen L, Rabb H Effects of delayed rapamycin treatment on renal fibrosis and inflammation in experimental ischemia reperfusion injury. Transplant Proceed 2009; (41): 4065-71.
47. Moore KL The abdomen: Clinically Oriented Anatomy. Üçüncü baskı. Satterfield TS (ed) Williams&Wilkins Baltimore 1992; 127-242.
48. Navar LG, Carmines PK, Mitchell KD Renal circulation in: Massry SG, Glasscock RJ (eds). Text book of nephrology. Williams and Wilkins Baltimore, 1995; 41–54.
49. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. (Çeviri editörü: Aytekin Y. Temel Histoloji) 8th ed, Barış Kitabevi/Appleton&Lange 1998;363-77.
50. Berne RM, Levy MN Physiology, 4th edition, Mosby, New York 1994;677-87.
51. Guyton AC, Hall JE Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control, Textbook of Medical Physiology, Dokuzuncu baskı, WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 1996;315-30.
52. Srivastav A, Hunter JM Reversal of neuromuskuler block, Br J Anaesth 2009;103: 111-29.
53. Ganong WF Review of Medical Physiology, 19th edition, Appleto&Lange Stamford, CT 1999; 409-686.

54. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure, *Comprehensive Clinical Nephrology* Philadelphia: Mosby 2007; 979- 1000.
55. England BK, Mitch WE Mechanisms of progression of renal insufficiency, *Textbook of Nephrology*, 3rd edition, Volume 2, Baltimore, Williams and Wilkins 1995;1261-69.
56. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC Neutrophils and renal failure, *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 384-99.
57. Eddy A Molecular insights into renal interstitial fibrosis, *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(12): 2495-508.
58. Strong K Plastic studies in abnormal renal architecture, *Arch Pathol* 1940; 29: 77-119.
59. Sheehan H, Davis J Experimental hydronephrosis, *Arch Pathol* 1959; 68: 185-225.
60. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, Rosen S Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: Effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast, *Kidney Int* 1997; 51(3): 653-63.
61. Grande MT1, López- Novoa JM Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy, *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(6):319- 28.
62. Devlin MT *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, ROS, Wiley-Liss Inc. Publication: NewYork 2002; 590-593.
63. Reddy KK, Ramachandraiah T, Reddanna P, Thyagaraju K Serum lipid peroxides and lipids in urban and rural men, *Arch Environ Health* 1994;49(2):123-7.
64. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL Oxidative Stress In The Pathogenesis Of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 612-28.
65. Altan N, Dinçel AS, Koca C Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres, *Turk J Biochem* 2006; 31; 51–56.

66. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, Ward PA Ischemia reperfusion injury, *J Surg Res* 2002; 105 (2): 248–58.
67. Guo JP, Murohara T, Buerke M, Scalia R, Lefer AM Direct measurement of nitric oxide release from vascular endothelial cells, *J Appl Physiol* 1996; 81(2): 774–9.
68. Lefer AM, Lefer DJ The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion, *Cardiovasc Res* 1996; 32(4): 743–51.
69. Özer Ç, Gönül B Diyabetik Sıçanlarda Askorbik Asit Uygulamasının Karaciğerde Oksidan Olaylara Etkisi, *Gazi Medical Journal* 2006; 17: 196-199.
70. Halliwell B, Chirico S Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Am J Clin Nutr* 1993; 57(5):715-24.
71. Holley AE, Cheeseman KH Measuring free radical reactions in vivo, *Brit Med Bull* 1993; 49:494–505.
72. Memişoğulları R Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3:30-39.
73. Samouilidou E, Grapsa E Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation product in patients with end-stage renal failure, *Blood Purif* 2003; 21: 209-12.
74. Taccone-Gallucci M, Giardini O, Lubrano R, Bandino D, Mazzearella V, Mannarino O, Meloni C, Morosetti M, Elli M, Tozzo C Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure, *Clin Nephrol* 1987; 27: 238-41.
75. Dasgupto A, Hussaain S, Ahmad S Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis, *Nephron* 1992; 60:56-59.
76. Beetham R Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis, *Ann Clin Biochem* 2000; 37:581-7.
77. Zager RA Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure, *Kidney Int* 1996; 49(2):314-26.

78. Rubanyi GM, Vanhoutte PM Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor, *Am J Physiol* 1986; 250:H822-7.
79. Valdivielso JM, Lopez-Novoa JM, Eleno N, Perez Barriocanal F Role of glomerular nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure, *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78(6):476-82.
80. Bostan H, Kalkan Y, Tomak Y, Tumkaya L, Altuner D, Yılmaz A, Erdivanlı B, Bedir R Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block with Sugammadex and Resulting Histopathological Effects in Rat Kidneys, *Ren Fail* 2011; 33(10): 1019-24.
81. Esterbauer H, Cheeseman KH Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal, *Methods Enzymol* 1990; 186: 407-21.
82. Cortas NK, Wakid NW Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method, *Clin Chem* 1990; 36:1440-3.
83. Öztürk L, İzdeş S Geriatrik Hastada Anestezik, Kas Gevşetici ve Kas Gevşeticilerin Etkisini Geri Döndüren İlaçların Güvenli Kullanımı, *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2011; 4(1):25-34.
84. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium Org 9426 in elderly surgical patients, *Anesth Analg* 1993; 77(6):1193-7.
85. Büyükoçak Ü Sinir Kas Bloğunun Antagonize Edilmesi ve Sugammadex, *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2011; 4(2):58-66.
86. Devarajan P, Tarabishi R, Mishra J, et al. Low renal toxicity of lipoplatin compared to cisplatin in animals. *Anticancer Res* 2004; 24(4):2193–200.
87. Staals L, Snoeck M, Driessen J, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM Mutlicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end- stage renal failure or normal renal function, *Br J Anaesth* 2008; 101:492–7.

88. Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H, Garcia NN, Caparros MP, Alvarez-Gomez JA, de Oliveira Junior IS Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease, *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:681–686.
89. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel MW, Hunter JM Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study, *British Journal of Anaesthesia* 2010;104(1): 31–9.
90. Panhuizen IF, Gold SJ, Buerkle C, Snoeck MM, Harper NJ, Kaspers MJ, van den Heuvel MW, Hollmann MW Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4 mg /kg for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment, *Br J Anaesth* 2015; 114 (5): 777–84.
91. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice, *Nephrology (Carlton)* 2011;16:539–44.
92. Djamali A, Reese S, Yracheta J, Oberley T, Hullett D, Becker B Epithelial-to-mesenchymal transition and oxidative stress in chronic allograft nephropathy, *Am J Transplant* 2005;5:500–9.
93. Manucha W, Carrizo L, Ruete C, Molina H, Valles P Angiotensin II type I antagonist on oxidative stress and heat shock protein 70 (HSP 70) expression in obstructive nephropathy, *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)* 2005;51:547–55.
94. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, Crezcynski-Pasa TB, Boveris A Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury, *Mol Aspects Med* 2004;25:199–210.

95. Zhou TB, Qin YH, Lei FY, Huang WF, Drummen GP Association of prohibitin-1 and 2 with oxidative stress in rats with renal interstitial fibrosis, *Mol Biol Rep* 2014; 41:3033–43.
96. Correa-Costa M, Semedo P, Monteiro AP, Silva RC, Pereira RL, Goncalves GM, Marques GD, Cenedeze MA, Faleiros AC, Keller AC, Shimizu MH, Seguro AC, Reis MA, Pacheco-Silva A, Câmara NO Induction of heme oxygenase-1 can halt and even reverse renal tubule-interstitial fibrosis, *PLoS One* 2010; 5(12): e14298. doi: 10.1371/journal.pone.0014298.
97. Morisada N, Nomura M, Nishii H, Furuno Y, Sakanashi M, Sabanai K, Toyohira Y, Ueno S, Watanabe S, Tamura M, Matsumoto T, Tanimoto A, Sasaguri Y, Shimokawa H, Kusuha K, Yanagihara N, Shirahata A, Tsutsui M Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation following unilateral ureteral obstruction in mice in vivo, *J Pharmacol Sci* 2010; 114(4):379-89.
98. Kip G, Turgut HC, Alkan M, Aydin ME, Erbatır ME, Kiraz HA, Kartal S, Boyunaga H, Comu FM, Erdem O, Arslan M, Unal Y The effects of low and high doses of sugammadex on kidney tissue in streptozotocin-induced diabetic rats, *Bratisl Med J* 2015; 116(12):746-750.
99. Doğrul Fikriye, Tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile erken ve geç dönem böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yüksek doz sugammadex kullanımının böbrek dokusu üzerine etkilerinin araştırılması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık, Ankara, 2015.
100. Amore A, Coppo R Immunological basis of inflammation in dialysis, *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [Suppl 8]: 16–24.
101. Amore A, Coppo R Nitric oxide with PMMA membrane, *Contrib Nephrol* 1998; 125: 182–196.

102. Chuang YH, Chuang WL, Huang SP, Huang CH Roles of nitric oxide and nitric oxide synthases in tissue damage of obstructed ureters in rats, *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:187-93.
103. Aiello S, Noris M, Remuzzi G Nitric oxide/L- arginine in uremia, *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 4-6.
104. Meenakshi SR, Agarwal R Nitric oxide levels in patients with chronic renal disease, *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1288-90.
105. Kılıç I, Kılıç BA, Güven C, Demirpençe E, Akşit MA Role of Nitric Oxide in Hypoxia-Induced Changes in Newborn Rats, *Biol Neonate* 2000; 78:191-97.
106. Van Meer L, Moerland M, Cohen AF, Burggraaf J Urinary kidney biomarkers for early detection of nephrotoxicity in clinical drug development, *Br J Clin Pharmacol*, 2014; 77: 947–57.
107. Li S, Ye J, Deng Z, Li-xia Yu, Xiao-xia Gu, Qi-feng Liu Ginsenoside-Rg1 inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis after unilateral ureteral obstruction in rats, *Renal Failure*, (2015) 37:5, 890-895.
108. Isik Y, Palabiyik O, Cegin BM, Goktas U, Kati I Effects of Sugammadex and Neostigmine on Renal Biomarkers, *Med Sci Monit*, 2016; 22: 803-809.
109. Better OS, Arieff AI, Massry SG, Kleeman CR, Maxwell MH Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months' duration in man, *Am J Med* (1973) 54:234–240.
110. Sacks SH, Aparicio SA, Bevan A, Oliver DO, Will EJ, Davison AM Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease, *BMJ* (1989) 298:156–159.
111. Ucero AC, Benito-Martin A, Fuentes-Calvo I, Santamaria B, Blanco J, Lopez-Novoa JM, Ruiz-Ortega M, Egido J, Burkly LC, Martinez-Salgado C, Ortiz A TNF related weak

inducer of apoptosis (TWEAK) promotes kidney fibrosis and Ras-dependent proliferation of cultured renal fibroblast, *Biochim Biophys Acta* (2013) 1832(10):1744–1755.

112. Diamond JR, Kees-Folts D, Ricardo SD, Pruznak A, Eufemio M Early and persistent up-regulated expression of renal cortical osteopontin in experimental hydronephrosis, *Am J Pathol* (1995) 146:1455–1466.
113. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Coleman CM, Marcinko ES, Liaw L, Chevalier RL Osteopontin regulates renal apoptosis and interstitial fibrosis in neonatal chronic unilateral ureteral obstruction, *Kidney Int* (2006) 70:1735–1741.
114. Ucero C, Benito-Martin A, Izquierdo MC Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction, *Int Urol Nephrol* (2014) 46:765–776.
115. Grande MT, López-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy, *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(6):319- 28.
116. Dursun KA, Akyol İ, Karademir K, Baykal KV, Erden D Üreter Obstrüksiyonlarında Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü Ve Tedavide Verapamil ile Alfa Tokoferolün Yeri, *Türk Üroloji Dergisi* 2000; 26(4): 437-43.
117. Bo X, Zhang Y, Li Z Hydrogen-rich saline ameliorates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction in rats, *International Immunopharmacology* 17 (2013) 447–452.
118. Yokota N, Burne-Taney M, Racusen L, Rabb H Contrasting roles for STAT4 and STAT6 signal transduction pathways in murine renal ischemia- reperfusion injury, *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 319–25.
119. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation, *Anesthesiology* 1992; 77(5): 899-904.

8. ÖZET

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

1- Amaç: Genel anesteziye nöromusküler blokörler vazgeçilmez ajanlardır. Bunların etkisini geri çeviren ajanlardan olan sugammadex tamamen böbrek atılım yolu ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bu çalışmada amacımız tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda rokuronyum ile olan bloğu geri döndürmek için kullanılan sugammadexin böbrek dokusu üzerine uzun süreli histopatolojik etkileri ve biyokimyasal açıdan etkilerinin araştırılmasıdır.

2- Materyal-Metot: İşlem öncesi sıçanlar her grupta 6 adet olmak üzere, rastgele 4 gruba ayrıldılar. Grup K: Kontrol (n=6), Grup ÜO: Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta Kontrol (n=6), Grup ÜO3: Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadex sonrasında 3 gün takip (n=6), Grup ÜO7: Üreter Obstrüksiyonu 3. Hafta-1 mg/kg Rokuronyum-96 mg/kg-Sugammadex sonrasında 7 gün takip (n=6).

Serumda bakılan parametreler MDA, BUN, kreatinin ve NO oldu. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ve oluşturulmayan böbrek dokuları üzerinde yapılan histopatolojik parametreler: Glomerüler vakuolizasyon (GV), Tubüler dilatasyon (TD), Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman space dilatasyon (BSD), Tubüler hyalin silindirler (THS), Lenfosit infiltrasyonu (Lİ), Tubüler hücre dökülmesi (THD) idi.

3- Bulgular: Işık mikroskopisinde; obstrüksiyon uygulamadığımız taraftaki (sol) böbrek dokularında tubüler dilatasyon (TD) ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH) ÜO3 ve ÜO7

gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre VVH daha fazla tespit edilmiştir. Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. ÜO7 grubunda ÜO grubuna göre THDN daha fazla tespit edilmiştir.

Obstrüksiyon uyguladığımız sağ taraf böbrek dokularını incelediğimizde ise; glomerüler vakuolizasyon (GV) ÜO, ÜO3 ve ÜO7 gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Tubüler dilatasyon (TD) karşılaştırıldığında da tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Ayrıca ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre TD daha fazla tespit edilmiştir. Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Tubüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da tüm gruplarda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. ÜO3 ve ÜO7 gruplarında ÜO grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür. Bowman space dilatasyon (BSD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Tüm gruplarda kontrol grubuna göre BSD daha fazla görülmüştür.

Serum MDA enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu. NO enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu. ÜO3 grubunda ÜO grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu.

Gruplar serum üre düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Ayrıca serum üre düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında ÜO grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Serum kreatinin düzeyi ÜO3 ve ÜO7 gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Ayrıca ÜO7 grubunda ÜO grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu.

4- Sonuç: Yaptığımız çalışmada sugammadeks verilen sıçanlarda 3. gün hem sağlam böbrekte hem de üreter obstrüksiyonu yapılan böbrekte, özellikle üreter obstrüksiyonu yapılan böbrekte olmak üzere böbrek patolojik bulguları daha fazla gözlemlendi. Ancak 7. gün yapılan incelemelerde bu bulguların kısmen daha az olduğu tespit edilmiştir. Bunlara göre sugammadeksin

sağlam ve hasarlı böbreklerde ek hasarlar oluşturduğunu ancak bu hasarların büyük bir kısmının zamana bağlı olarak azaldığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, Sugammadex, Üreter obstrüksiyonu, MDA, NO, BUN, Kreatinin



9. SUMMARY

RESEARCH OF THE LONG-TERM EFFECT OF HIGH DOSE SUGAMMADEKS ON RENAL TISSUE IN RATS WITH RENAL FAILURE INDUCED BY UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION

Neuromuscular blockers in general anesthesia are irreplaceable agents. Sugamadex, which is one of the agents that reverses the effects of these neuromuscular blockers, is totally removed from the body by renal excretion. In this study, we aimed to search long-term histopathological effects and biochemical effects on renal tissue of sugammadex, that used to reverse the block made by rocuronium in unilateral ureteral obstruction in rats with renal failure..

Before the procedure, rats were randomly divided into 4 groups, 6 in each group. Group C: Control (n = 6), Group UO: Ureter Obstruction 3rd Week Control (n = 6), Group UO3: Ureter Obstruction 3rd Week-1 mg / kg Rocuronium-96 mg / kg- Sugammadex 3 days after (n = 6), Group UO7: Ureter Obstruction 3rd week-1 mg / kg Rocuronium-96 mg / kg- Sugammadex 7 days after (n = 6).

Serum parameters were MDA, BUN, creatinine and NO. Histopathological parameters on renal tissues with and without ureteral obstruction: glomerular vacuolization (GV), tubular dilatation (TD), vascular vacuolization and hypertrophy (VVH), tubular cell degeneration and necrosis (THDN), Bowman's space dilatation (BSD) tubular hyaline cylinders (THC), lymphocyte infiltration (LI), and tubular cell desquamation (THD).

In light microscope; Tubular dilatation (TD) in the left kidney tissues on which we did not make obstruction was seen more in the UO3 and UO7 groups than in the control group. Vascular vacuolization and hypertrophy (VVH) were more common in the UO3 and UO7 groups than in the control group. In addition, in the UO3 group, VVH was more determined than in the UO group.

Tubular cell degeneration and necrosis (THDN) were also more common in the UO3 and UO7 groups than in the control group. In group UO7 more THDN was detected than group UO.

When we examine the kidney tissues on the right side we have obstructed; glomerular vacuolization (GV) was more frequent in the UO, UO3 and UO7 groups than in the control group. Tubular dilatation (TD) was also more common in all groups than in the control group. TD was also found to be higher in group UO3 than group UO. Vascular vacuolization and hypertrophy (VVH) were more common in all groups than in the control group. Tubular cell degeneration and necrosis (THDN) were also more common in all groups than in the control group. THDN was more common in the UO3 and UO7 groups than in the UO group. Bowman space dilatation (BSD) was significantly different between the groups. BSD was more common in all groups than control group.

Serum MDA enzyme activity was significantly higher in all groups than in group C. NO enzyme activity was found to be significantly increased in all groups compared to the group C. UO3 group significantly increased according to UO group.

Serum urea levels were significantly increased in UO3 and UO7 groups compared to group C. In addition, serum urea levels were significantly increased in UO3 and UO7 groups compared to UO group. Serum creatinine level was significantly increased in UO3 and UO7 groups compared to group C. It was also significantly increased in the UO7 group compared to the UO group.

On the third day in rats given sugammadex in our study, more histopathological findings were observed in both intact kidney and the kidney with ureter obstruction, especially with the ureter obstructed one. On the 7th day, however, these findings were found to be less. According to them, we think that sugammadex produces additional damage in healthy and damaged kidneys, but most of these damage is reduced with time.

Key Words: Renal failure, Sugammadex, Ureteral obstruction, MDA, NO, BUN, Creatinine



10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Müge KILIÇ Doğum Tarihi : 04.02.1988

Doğum Yeri: DENİZLİ

Adres: Yukarı Bahçelievler mh. 63.sk. Maşlak apt. No:16/4 Çankaya/ANKARA

Telefon: 05319231734

e-mail : mugetrn@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

2013-2017: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
(Araştırma Görevlisi)

2006-2012: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi/ANTALYA

2002-2006: Denizli Anadolu Lisesi, DENİZLİ

1999-2002: Merkez İlköğretim Okulu, DENİZLİ

1994-1999: Kınıklı Basma Boya İlkokulu, DENİZLİ

YABANCI DİLİ

İngilizce

KATILDIĞI KONGRE, TOPLANTI ve KURSLAR

1. ASPA Uluslararası Kongresi, 2014
2. İletişim Becerileri Kursu, 2015
3. İleri Yaşam Desteği Kursu, 2015
4. TARK Ulusal Kongresi,2015
5. TARK Ulusal Kongresi,2017





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



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Yusuf ÜNAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Yusuf ÜNAL, Müge TURAN, Mustafa ARSLAN, Hakan BOYUNAGA, Şaban Cem SEZEN, Tuğba ŞAHİN ve Ramazan KARABULUT'dan oluşan, G.Ü.ET-16.040 kod numaralı ve "*Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyonu ile Böbrek Yetmezliği Oluşturulan Sıçanlarda Yüksek Doz Sugammadex Kullanımının Böbrek Dokusu Üzerine Uzun Dönem Etkilerinin Araştırılması*" adlı başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

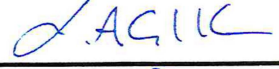
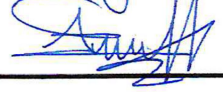
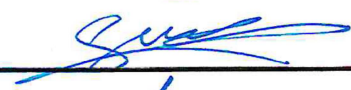
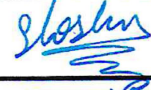
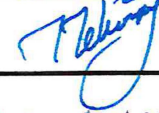
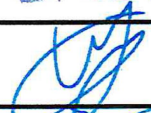
It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-16.040 and entitled "*The Long Term Effects of High Doses Sugammadex on Kidney Tissue of the Rats Those Have Renal Failure Induced By Unilateral Ureter Obstruction*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
I Liste

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :15.03.2016		TOPLANTI SAYISI : 05	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Leyla AÇIK (Başkan)			
Uzman Dr.Şeyda DİKER (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Esra AKKOL			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER			
Doç.Dr.Turgay TEKİNAY			
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL		KATILAMADI	
Yrd.Doç.Dr.İhsan YIKILGAN			
Uzm.Dr.Burcu EKİM			
Dr.Kadir BAŞAR		KATILAMADI	
Osman İÇ		