

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

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA DESFLURAN VE SEVOFLURANIN
KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. VOLKAN ŞIVGIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. ZERRİN ÖZKÖSE

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-28 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

OCAK 2013

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
İçindekiler	i
Simge ve Kısaltmalar	vi
Tablolar	ix
Resimler	x
Şekil ve Grafikler	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Modern İnhalasyon Anestezikleri	3
2.1.1. Desfluran	3
2.1.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	3
2.1.1.2. Klinik Kullanım	5
2.1.1.3. Organ Sistemlerine Etkileri	6
2.1.1.3.1. Kardiyovasküler sistem	6
2.1.1.3.2. Solunum sistemi	6
2.1.1.3.3. Santral sinir sistemi	7
2.1.1.3.4. Renal etkileri	7
2.1.1.3.5. Hepatik etkileri	7

2.1.1.3.6. Diğer etkileri	8
2.1.2. Sevofluran	8
2.1.2.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	8
2.1.2.2. Klinik Kullanım	9
2.1.2.3. Organ Sistemlerine Etkileri	10
2.1.2.3.1. Kardiyovasküler Sistem	10
2.1.2.3.2. Solunum Sistemi	11
2.1.2.3.3. Santral Sinir Sistemi	11
2.1.2.3.4. Renal Etkileri	11
2.1.2.3.5. Hepatik etkileri	12
2.1.2.3.6. Diğer etkileri	12
2.2. Karaciğer	12
2.2.1. Anatomi	12
2.2.2. Mikroskopik Yapısı	13
2.2.3. Karaciğer Kan Akımı	13
2.2.4. Karaciğerin Fonksiyonları	14
2.2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması	14
2.2.4.2. Yağ Metabolizması	14

2.2.4.3. Protein Metabolizması	15
2.2.4.4. Diğer Metabolik Fonksiyonları	15
2.2.4.5. İlaç Metabolizması	15
2.2.5. Volatil Ajanlar ve Hepatotoksisite	16
2.3. Diyabetes Mellitus	20
2.3.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	20
2.3.2. Semptomları	22
2.3.3. Tanısı	22
2.3.4. Sınıflaması	24
2.3.4.1. Tip 1 DM	24
2.3.4.1.1. Tip 1A DM	24
2.3.4.1.2. Tip 1B DM	25
2.3.4.2. Tip 2 DM	25
2.3.4.3. Diğer Özel Tipler	26
2.3.4.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	26
2.3.5. Diyabetes Mellitus' un Komplikasyonları	27
2.3.5.1 Akut Komplikasyonlar	28
2.3.5.2. Kronik Komplikasyonlar (226)	28
2.3.5.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	28

2.3.5.2.1.1. Retinopati	29
2.3.5.2.1.2. Nefropati	29
2.3.5.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	29
2.3.5.2.3. Nöropatik Hastalık	30
2.3.5.2.3.1. Periferik Polinöropati	30
2.3.5.2.3.2. Otonom Nöropati	30
2.3.6. Diyabetes Mellitus' un Karaciğer Üzerine Etkileri	31
2.4. Serbest Radikaller	32
2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri	33
2.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\bullet -}$)	33
2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	34
2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH^{\bullet})	34
2.4.2. Reaktif Nitrojen Türleri	34
2.4.2.1. Nitrik Oksit (NO^{\bullet})	34
2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri	35
2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	35
2.5.2. Katalaz	36
2.5.3. Glutasyon Peroksidaz	36
2.5.4. Glutasyon-S Transferaz	36
2.5.5. Paraoksonaz (PON)	36
2.6. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stress	37
2.7. Volatil Ajanlar ve Diyabetes Mellitus	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	52

5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	90
7. KAYNAKLAR	91
8. ÖZET	119
9. SUMMARY	121
10. ÖZGEÇMİŞ	123
11. GÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Onayı	126

SİMGE ve KISALTMALAR

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribo nükleik asit

STZ: Streptozotosin

CYP 2E1: Sitokrom P450 2E1

HF: Hidroflorik asit

TFA: Trifloroasetik asit

CO₂: Karbondioksit

CO: Karbonmonoksit

MAK: Minimum alveoler konsantrasyon

PaCO₂: Arteriyel karbondioksit basıncı

EEG: Elektroensefalografi

HFIP: Heksa-floro-izopropranolol

T4: Tirotoksin

ROS: Reaktif oksijen ürünleridir

APG: Açlık plazma glukozu

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

TEMED: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

DKA: Diyabetik ketoasidoz

HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum

LA: Laktik asidoz

ALT: Alanin aminotransferaz

NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

USG: Ultrasonografi

SR: Serbest radikal

O₂^{•-}: Süperoksit Radikali

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid

NAD⁺: Okside nikotinamid adenin dinükleotid

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

SOD: Süperoksit dismutaz

OH[•]: Hidroksil Radikali

NO[•]: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik oksit sentetaz

MDA: Malondialdehit

TBARS: Tiyobarbutirik asit reaktif maddeler

GST: Glutatyon-S transferaz

PON: Paraoksonaz

HbA_{1c}: Glikolize hemoglobin

GÜDAM: Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

HD: Hidropik dejenerasyon

NP: Nükleer polimorfizm

PNİ: Portal nötrofil infiltrasyonu

PLİ: Portal lenfosit infiltrasyonu

FN: Fokal nekroz

THS: Toplam hasar skorları

OHS: Ortalama hasar skorları

HHPS: Histopatolojik hasarlı preparat skorları

TABLULAR

Tablo 1: Halojenli inhalasyon ajanlarıyla meydana gelen hepatotoksisite için risk faktörleri

Tablo 2: DM'nin semptomları

Tablo 3: DM'nin Tanı Kriterleri

Tablo 4: Diyabet için yüksek risk kategorileri (prediyabet)

Tablo 5: Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

Tablo 6: DM' nin komplikasyonları

Tablo 7: Rat karaciğeri histopatolojik değişiklik skorlama tablosu

Tablo 8: Çalışmaya alınan ratların demografik verileri

Tablo 9: Çalışmaya alınan ratların kan glukoz değerleri

Tablo 10: Ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verileri

Tablo 11: Diyabet oluşturulmayan ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Tablo 12: Diyabet oluşturulan ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Tablo 13: Ratların karaciğer dokusunda oksidan durum parametreleri

RESİMLER

Resim 1a: Grup K karaciğer parankimi (H&EX100)

Reaim1b: Grup DK karaciğer parankimi (H&EX100)

Resim 2a: Grup K karaciğer portal alan (H&EX400)

Resim 2b: Grup DK karaciğer portal alan (H&EX400)

Resim 3: Grup K Lobüler alanda hepatositler (H&EX400)

Resim 4a: DS, Karaciğer parankimi (H&EX100)

Resim 4b: DS, Karaciğer portal alan (H&EX400)

Resim 5a: Grup DS, HD (H&EX400)

Resim 5b: Grup DD, HD (H&EX400)

Resim 6a: Grup DS, FN, (H&EX400)

Resim 6b: Grup DD, FN (H&EX200)

Resim 7a: Grup DD, Lökosit infiltrasyonu (H&EX400)

Resim 7b: Grup DD, Mononükleer inflamasyon (H&EX400)

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1: Desfluran ve İzofluranın kimyasal yapısı

Şekil 2: Sevofluranın kimyasal yapısı

Şekil 3: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu

Şekil 4: Nitrik oksit' in NEDA ve SA ile kompleks oluşturması reaksiyonu

Şekil 5: TBA-MDA kompleksi oluşumu

Grafik 1: MDA standart grafiği

Grafik 2: NO standart grafiği

Grafik 3: Protein standart grafiği

1. GİRİŞ

Volatil ajanlar, genel anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Uygulamaları sırasında etkileri geçici de olsa organizma üzerinde toksisite oluşturabilmektedirler. Karaciğer dokusu özellikle ilaç metabolizmasının gerçekleştiği ana organ olması nedeniyle volatil ajanların toksik etkilerine hedef konumundadır. Anesteziklere bağlı hepatotoksisite olgularının çoğunluğu halotan ile ilişkilidir ve 1/35.000 gibi düşük bir oranda fatal hepatik nekroz gözlemlendiği bildirilmiştir (1-3).

Diğer volatil anesteziklere göre daha yeni olan sevofluran ve desfluran hızlı etki başlangıçları ve eliminasyonları nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilmektedirler (4, 5). Ancak son yıllarda bu iki anestezige bağlı olarak meydana geldiği öne sürülen hepatotoksisite olgularında artış dikkati çekmektedir (6- 9).

Diyabet mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (10). Hızlı ekonomik gelişme, yaşam standartlarının yükselmesi, popülasyonun yaşlanması, obezite, egzersiz eksikliği ve batılı yaşam tarzı tip 2 DM gelişimi için önemli etkenlerdir. Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, körlük, son dönem renal yetmezlik, amputasyon nedeniyle ekstremitte kayıpları gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlarla birlikte artmış kanser riski, ciddi ruhsal sorunlar, kognitif gerileme, kronik karaciğer hastalıkları, artrit alevlenmeleri ve diğer engelleyici veya ölümcül durumlarla da ilişkilidir (11).

Son yıllarda diyabetin neden olduğu komplikasyonların gelişmesinde en önemli etken olarak oksidatif stres gösterilmektedir. Sağlıklı bireylerde serbest radikaller ile antioksidanlar arasında hassas bir denge vardır. Hiperglisemi glukoz otooksidasyonu ve protein glikozilasyonu

ile serbest radikal oluşum hızını artırır ve bu dengeyi bozar. Böylece DNA, lipid, protein ve karbonhidrat gibi bütün moleküllerde oksidatif strese neden olur (12-14).

Diyabetes mellitus, günümüzde anestezi hekimlerinin sıklıkla karşılaştığı, ciddi komplikasyonlara neden olabilecek sistemik bir hastalıktır. Uygulanan volatil ajanların glukoz homeostazına etkileri ve diyabetin organlar üzerine etkileri konusunda hayvan ve klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada amacımız streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturduğumuz ratlarda sevofluran ve desfluranın karaciğer üzerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Modern İnhalasyon Anestezikleri

Nitroz oksit, kloroform ve eter dünyada ilk kabul edilen ve kullanılan genel anesteziklerdir. Önceleri etil klorür, etilen ve siklopropan da genel anestezik olarak kullanılmalarına karşın kloroform, siklopropan ve eter patlayıcı, yanıcı özellikleri ve toksisiteleri

nedeniyle uzun süre önce kullanımdan kaldırılmıştır. Yakın zamana kadar kullanılan enfluran ve halotan ise son yıllarda yerini izofluran, sevofluran ve desflurana bırakmıştır. 1951’de keşfedilen Ksenon ise elde edilme ve uygulanabilirlikteki zorluklar nedeniyle henüz rutin uygulamaya girmemiş ancak geleceği olan bir anestezi ajan niteliğindedir. (15).

2.1.1. Desfluran

2.1.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Desfluran, difloro-metil 1-floro-2,2,2-triflorometil eterdir (şekil 1). Berrak, özel kokulu ve düşük kaynama noktasına (23,5°C) sahip bir ajandır. Yapısal olarak izofluran ile aynıdır, tek farkı alfa etil karbonunda klor atomu yerine flor atomu bağlanmasıdır (16).

Şekil 1: Desfluran ve İzofluranın kimyasal yapısı:

a) Desfluran	b) İzofluran
$\begin{array}{c} \text{F} & & \text{H} & \text{F} \\ & & & \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{F} \\ & & & \\ \text{F} & & \text{F} & \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} & & \text{H} & \text{F} \\ & & & \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{F} \\ & & & \\ \text{F} & & \text{Cl} & \text{F} \end{array}$

Desfluranın buhar basıncı, 20 °C' de 669 mmHg' dir ve bu değer neredeyse deniz seviyesinde, oda sıcaklığında kaynamasına yol açacak kadar yüksektir (17). Bu nedenle tam istenen konsantrasyonda desfluran verilebilmesi için saf buhar veren, özel olarak 2 atmosfer (atm) basınçta desfluranı 39°C' ye ısıtan vaporizatörlere ihtiyaç vardır. Desfluran hava veya oksijen içindeki karışımlarında yanıcı veya patlayıcı değildir (18, 19).

Desfluranın; diğer volatil ajanlarla kıyaslandığında (eter 12.0; halotan 2.3; enfluran 1.9; izofluran 1.3; sevofluran 0.67; nitroz oksit 0.47) kan-gaz dağılım katsayısı (0.42) en düşüktür (19). Bu nedenlerden dolayı alveoler konsantrasyonları hızla inspire edilen konsantrasyona ulaşır. Bu çok hızlı anestezi indüksiyonu yapılmasını ve solunan konsantrasyonlarda yapılan değişiklikleri takiben anestezi derinliğinin de çok hızlı değişebilmesini sağlar. Desfluran ile uyanma da çok hızlıdır (18).

Desfluran vücutta çok az metabolize edilir, %99' dan fazlası akciğerler tarafından değişmeden atılır (17). Emilime uğrayan desfluranın çok küçük bir miktarı (%0.02) hepatik sitokrom P450 2E1 (CYP 2E1) enzimleri tarafından oksidatif olarak metabolize edilir ve hidroflorik asit (HF), trifloroasetik asit (TFA), karbondioksit (CO₂), florid iyonları ve su meydana gelir (5). Normal yetişkinlerde desfluran anestezisi sonrasında serum ve idrar florid konsantrasyonlarında artış saptanmaz (17, 18).

Bütün inhalasyon anestezikleri, rölatif olarak kuru CO₂ absorbanlarında güçlü bazlarla etkileşime girmeleri sonucunda bir miktar karbonmonoksit (CO) üretirler. Anestezik ajan seçimi, inspire edilen anestezik ajan konsantrasyonu ve CO₂ absorbanının tipi, ısısı ve kuruluşunun derecesi CO üretimini etkiler. İnhalasyon anestezikleri içinde en fazla CO üretimine neden olan

desflurandır (20). CO oluşumunu azaltmak veya engellemek için sodalaymın yaklaşık %4.8, baralaymın %9.7 oranında suya gereksinimi vardır (19).

2.1.1.2. Klinik Kullanım

Etkisinin hızlı başlaması ve hızlı sonlanması nedeniyle desfluran gününbirlik cerrahi işlemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. İnfant ve çocuklarda başka bir ajan ile induksiyon sonrasında anestezi idamesi desfluran ile gerçekleştirilebilir. Anestezi idamesi için çocuklarda %5.2-10 ve erişkinlerde ise %2.5-8.5 konsantrasyonlar gerekir (19). Sevofluran, izofluran ve propofol ile kıyaslandığında anestezi sonrası derlenme ve ekstübasyon zamanı desfluranda klinik olarak daha kısa bulunmuştur (21-24). Beraberinde azot protoksit veya opioid kullanılırsa daha düşük konsantrasyonlarda desfluran kullanılması yeterli olmaktadır (18, 19).

2.1.1.3. Organ Sistemlerine Etkileri

2.1.1.3.1. Kardiyovasküler sistem

Desfluranın kardiyovasküler sistem üzerinde, direkt anestezik etkileri ve sempatik sinir sistemi aktivasyonununa neden olan geçici etkileri olmak üzere iki tipte etkisi vardır. Direkt etkileri izoflurana benzer olan desfluran, yapılan hayvan çalışmalarında miyokardiyal kontraktilite, kardiyak output ve kan basıncını doz bağımlı olarak azaltır. Sağlıklı yetişkinlerde ve koroner arter hastalığı olanlarda, sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında düşüşe neden olabilecek vazodilatasyona neden olur. Sempatik sinir sistemi üzerine direkt etkileri yoktur. Ancak yüksek konsantrasyonda desfluran kullanılması (>1.25 minimum alveoler konsantrasyon (MAK)) ve inspire edilen konsantrasyonlarının hızlı artışı kan basıncı ve kalp hızında artışlara neden olabilecek sempatik aktivasyona neden olabilmektedir. Bu etkileri alfentanil, fentanil, sufentanil, klonidin veya beta adrenerjik bloker ile azaltılabilir (17, 19, 25).

2.1.1.3.2. Solunum sistemi

Desfluran; 1.66 MAK konsantrasyona kadar, doz bağımlı olarak tidal volümde düşmeye ve solunum frekansında artmaya neden olur. Arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) artışına yanıtı ve hipoksik pulmoner yanıtı baskılar (19). Keskin kokusu ve havayolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında nefes tutulması, öksürük, sekresyon artışı ve laringospazm ile kendini gösterir. Bu nedenle maske indüksiyonu desfluran ile önerilmemektedir (26, 27).

2.1.1.3.3. Santral sinir sistemi

Diğer volatil anestezipler gibi desfluran, serebral damarları, direkt olarak genişleterek serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral damarların karbondioksit yanıtı genel olarak korunur. Bu nedenle hiperventilasyon serebral kan akımı üzerine olan etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Serebral oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. Bu sayede, desfluranın oluşturduğu hipotansiyon sırasında düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı, aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir (5, 26). İnsanlarda desfluran anestezi konsantrasyonlarda dozla ilişkili olmak üzere elektroensefalografi (EEG) aktivitesi ve uyarılmış potansiyellerde depresyona neden olmaktadır (19).

2.1.1.3.4. Renal etkileri

Desfluran ile yapılan klinik çalışmalarda nefrotoksisiteye ait herhangi bir kanıt bulunamamıştır (5, 19, 20).

2.1.1.3.5. Hepatik etkileri

Yapılan hayvan çalışmalarında, desfluranın karaciğer kan akımı ve hepatik fonksiyonlar üzerine etkisi saptanamamıştır. İnsan çalışmalarında ise izofluran ile kıyaslandığında hepatik kan akımında değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır (28). Her ne kadar desfluranın insanlarda (29) hepatotoksisite ile ilişkili olmadığı öne sürülmekteyse de son yıllarda desflurana bağlı hepatotoksisite ile ilgili olgu sunumu sayısı gittikçe artmaktadır (3, 8, 9, 30-33).

2.1.1.3.6. Diğer etkileri

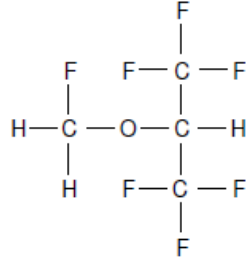
Desfluran, depolarizan ve non-depolarizan nöromusküler blokerlerin etkilerini potansiyelize eder (17). Periferik sinir stimülasyonuna train of four ve tetanik yanıtı doz bağımlı olarak azaltır (26). Malign hipertermiyi tetikleyici olduğu ileri sürülmüştür (19).

2.1.2. Sevofluran

2.1.2.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Sevofluran, florometil 2,2,2-trifloro-1-[triflorometil] etil eterdir (şekil 2). Oda ısısında berrak, renksiz, buharlaşabilen bir sıvıdır ve ağzı kapalı şişelerde depolanmalıdır. Kaynama noktası 760 mmHg' de 58.6°C ve buhar basıncı 20°C' de 157 mmHg' dir. sevofluranın hava veya oksijen ile karışımları alev almaz veya patlamaz (18, 34).

Şekil 2: Sevofluranın kimyasal yapısı



Kan ve diğer dokularda düşük erirliği (kan/gaz dağılım katsayısı 37°C’ de 0.63-0.69); hızlı anestezi indüksiyonu, hastaya verilen konsantrasyonlarda yapılan değişikliklerde anestezi derinliğinin hızla değişimini ve uygulamanın sonlanması ile hızlı uyanmayı sağlar (5, 34, 35).

Sevofluranın yaklaşık olarak %5’i biyotransformasyona uğramaktadır. Esas olarak karaciğerde CYP 2E1 ile metabolize olur ve son ürün olarak CO₂, inorganik florid ve heksafloro-izopropranolol (HFIP) oluşur. HFIP hızlıca glukronik asit ile konjuge olarak üriner metabolit olarak atılır. (2, 36, 37). Sonuçta oluşan serum inorganik florid konsantrasyonu sevofluran uygulanan hastaların yaklaşık olarak %7’ sinde 50 µmol/L üstüne çıkar. Artmış florid iyonu ile ilişkili toksisite bildirilmemiştir (34).

Sevofluran CO₂ absorbanları ile reaksiyona girmesi sonucu birinci aşamada ekzotermik bir reaksiyon ile florometil-2-2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter (bileşik A) gibi toksik ürünler meydana gelmektedir. İkinci aşamada ise yüksek ısılar gereklidir ve CO oluşmaktadır (38). Özellikle güçlü baz (sodyumhidroksit ve potasyumhidroksit) içeren absorbanlar kullanıldığında daha fazla bileşik A meydana gelmektedir (39). Ayrıca düşük taze gaz akımı, yüksek sevofluran konsantrasyonları ve sodalaym ile kıyaslandığında baralaym kullanımı daha fazla bileşik A meydana getirmektedir (40, 41). Literatüre göre 150 ppm/saat’ ten fazla bileşik A’ ya maruz kalınırsa doz bağımlı olmak üzere albüminüri, glukozüri veya enzimüri gibi bulgulara neden

olabilen nefrotoksisite meydana gelmektedir. Ancak bu değerin altında maruziyet olduğunda, insan çalışmalarında nefrotoksisite saptanmamıştır (40, 42).

2.1.2.2. Klinik Kullanım

Sevofluran hızlı derlenme özelliği nedeniyle en çok günübirlik anestezide olmak üzere yaygın şekilde kullanılmaktadır. Keskin ve tahriş edici olmayan kokusu, vücud tarafından hızla alınması, kan/gaz dağılım katsayısının düşük olması nedeniyle, çocuklarda ve erişkinlerde maske ile anestezi indüksiyonu için idealdir (43, 44).

Sevofluranın MAK değeri yaşla birlikte azalır. 1-6 aylık bebeklerde %3 iken 40 yaşında erişkin için bu değer %2.1 ve 80 yaş için de %1.4'tür (34).

Sevofluran anestezisinde halotan ile kıyaslandığında ajitasyon ve deliryum daha fazla gözlenmektedir (34, 43). İlk kez Aono ve ark. (45) tarafından sevofluran ve halotanın karşılaştırıldığı bir çalışmada; okul öncesi çocuklarda halotana göre sevofluranın daha fazla ajitasyona neden olduğu ve ajitasyon nedeninin hızlı derlenme, postoperatif ağrının erken hissedilmesi ve yapmış olduğu EEG değişiklikleri olabileceği gösterilmiştir.

2.1.2.3. Organ Sistemlerine Etkileri

2.1.2.3.1. Kardiyovasküler Sistem

Sevofluran, miyokardiyal kontraktiliteyi deprese eder (46). Tüm volatil ajanların sinoatriyal düğüm aktivitesini deprese ederek negatif kronotropik etkileri vardır. Ancak sevofluran, insanlarda anestezi konsantrasyonlarındaki hızlı artışlar sırasında ne kalp hızını değiştirir ne de kardiyovasküler stimülasyona neden olur (25). Sevofluranın kalp debisi ve sistemik vasküler rezistansı düşürdüğü gözlenmiştir (47). nemli düzeyde koroner

vazodilatasyona ve koroner çalma fenomenine neden olmadığı saptanmıştır (34). Sevofluran, miyokardı katekolaminlerin aritmojenik etkilerine karşı duyarlı hale getirmez ve spontan kardiyak aritmilere neden olmaz (35).

2.1.2.3.2. Solunum Sistemi

Sevofluran, tidal volümü azaltarak ventilatuar yanıtı deprese eder. Sevofluran solunum sayısında artışa neden olur fakat bu artış tidal volümdeki düşmeyi kompanse edecek kadar değildir. Bu nedenle sevofluran anestezisinde dakika ventilasyonu düşer (48, 49)

Sevofluran, soluk tutma, laringospazm, sekresyon artışına neden olmaz. Bronş düz kaslarında gevşemeye neden olur ve ayrıca hipoksik pulmoner yanıtı deprese ettiği gösterilmiştir (35, 49).

2.1.2.3.3. Santral Sinir Sistemi

Tüm volatil anestezipler serebral metabolizmayı süprese eder. Ayrıca vasküler düz kasa direkt etki üzerinden intrensek serebral vazodilatatör aktiviteleri nedeniyle beyin kan akımını artırır (50). Sevofluran otheregülasyonu diğer volatil ajanlardan daha az bozar. Yüksek konsantrasyonlarının anestezisi indüksiyonunda epileptiform EEG aktivitesi oluşturduğu bildirilmiştir. Bu nedenle epilepsisi olan hastalarda sevofluran kullanımında dikkatli olunmalıdır (51, 52).

2.1.2.3.4. Renal Etkileri

Sevofluran renal kan akımını önemsiz derecede düşürür (26). Hepatik metabolizması sonucu oluşan florür iyonu ve absorbanlarla yıkımı sonucu oluşan bileşik A nefrotoksiktir (53). Bugün florür nefrotoksitesine yol açtığı için kullanılmayan metoksifluran üzerinde yapılan

çalışmalar sonucunda elde edilmiş nefrotoksik florür dozu minimum 50 µmol/L'dir. Beş saatin altındaki sevofluran ve izofluran anestezisinde oluşan florürün subtoksik dozlarda olduğu gösterilmiştir. Nefrotoksik dozun üzerine çıkılan olgularda bile sevofluran için nefrotoksisite bildirilmemiştir (5, 54, 55).

2.1.2.3.5. Hepatik etkileri

Tüm volatil ajanlar gibi sevofluran da portal kan akımını azaltır. 1 MAK konsantrasyonda hepatik kan akımını artırdığı ve portal kan akımına etkisi olmadığı bildirilmiştir (56). 2 MAK gibi yüksek konsantrasyonlarda ise hepatik arter kan akımını artırıp, portal kan akımını azalttığı ve buna sekonder olarak total hepatik kan akımını azalttığı bildirilmiştir (5, 57, 58).

2.1.2.3.6. Diğer etkileri

Sevofluran inhalasyon yoluyla yapılan indüksiyondan sonra çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlar (26). Halotana göre daha az insidansla olmak üzere malign hipertermiyi tetikleyici bir ajandır (5).

2.2. Karaciğer

2.2.1. Anatomi

Karaciğer vücudun en büyük karın içi organıdır. Yaklaşık olarak 1500 gram ağırlığında olan karaciğer, erişkin vücut ağırlığının %2' si kadardır. Birincil olarak sağ hipokondrium ve epigastrium bölgesindedir ve sol hipokondrium bölgesine doğru uzanım göstermektedir. Düzgün, kubbe biçiminde diyafragmanın alt yüzünde uzanır (59).

Karaciğerin yüzey anatomisi; sağ, sol, kaudat ve kuadrat olmak üzere dört ayrı topografik lobu olduğunu gösterir. Fizyolojik anatomi ise, birbirinden fonksiyonel olarak bağımsız sekiz segment gösterir. Her segmentin kendi vasküler akımı ve biliyer drenajı vardır (60, 61).

2.2.2. Mikroskopik Yapısı

Her lob altıgen şeklinde lobüllerden oluşmuştur; her lobülün merkezinde bir ven vardır ve bu venler birleşerek hepatik veni yaparlar. Hepatik ven de vena kava inferiyora boşalır. Her lobül milyonlarca karaciğer hücresinden (hepatosit) yapılmıştır, bunlar temel metabolik işlemleri gerçekleştirirler (62).

Altıgen lobüllerin kenarları portal bölgelerdir, köşelerinde portal venüller, hepatik arteriyoller ve safra kanalcıkları sıralanmıştır. Altıgenin portal alanlarında karaciğerin fonksiyonel mikrovasküler ünitesi olan asinüsler yer almıştır. Hepatik asinüste portal ve arteriyel damarlardan hepatik venüle olan kan akışı boyunca farklı hepatosit zonları mevcuttur. 1. zondaki periportal hücreler; oksijen, hormonlar ve substratlar açısından zengin kan ile beslenir ve oksidatif enerji metabolizması burada gerçekleşir. Trikarboksilik asit siklusu ve respiratuvar zincir enzimleri esas olarak periportal hücrelerde bulunurlar. 2. zonda ara hücreler mevcuttur. 3. zonda bulunan perivenöz hücreleri ise oksijen fakir ancak karbondioksit ve metabolik ürünleri zengin kan tarafından beslenmektedir. Glikoliz için gereken enzimler perivenöz hücrelerde daha aktiftir (63, 64).

2.2.3. Karaciğer Kan Akımı

Kardiyak outputun yaklaşık %25' i karaciğerden geçer (1 ml kan/ 1 gr karaciğer). Karaciğere gelen kan; hepatik arter ve portal ven kaynaklıdır. Hepatik arterler toplam hepatik kan akımının %25-30' unu ve karaciğer tarafından tüketilen oksijenin ise %45-50' sini sağlarlar.

Valvsiz besin damarları olan portal ven, toplam karaciğer kan akımının %70-75' ini, hepatik oksijen tüketiminin ise %50-55' ini karşılar (60, 61).

Hepatik arter ve portal ven karaciğere hilumdan yani porta hepatisten girer ve paralel seyredip terminal portal venül ve hepatik arteriyollerde biten ardışık küçük dallara ayrılırlar. Bu terminal dallar hepatosit perfüzyonu için ana kanallar olan hepatik sinüzoidlere drene olurlar. Sinüzoidler; Kupffer hücreleri, hepatik stellat (ito) hücreler ve fenestre endotelial hücrelerle kaplıdır. Kanın içeriği bu pencerelerden Disse aralığına geçerek hepatik parankim hücrelerine ulaşır. Kan sinüzoidleri santral venden terk eder ve sublobüler, lobüler ve sırasıyla sağ, orta ve sol ana hepatik venlere akar. Bu venler ve birçok küçük damar inferior vena kavaya drene olur (60).

2.2.4. Karaciğerin Fonksiyonları

2.2.4.1. Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğer; 1) büyük miktarlarda glikojen depolama, 2) galaktoz ve fruktozu glukoza çevirme, 3) glikoneogenez, 4) karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması gibi fonksiyonları yürütür (65).

2.2.4.2. Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması kısmen vücuttaki bütün hücrelerde yürütülürse de bu metabolizmanın bazı işlemleri başlıca karaciğerde yapılmaktadır. Bunlar; 1) diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu, 2) büyük miktarda kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein sentezi, 3) karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezidir (65).

2.2.4.3. Protein Metabolizması

Karaciğer protein sentezinin merkezidir. Protein metabolizmasındaki ana fonksiyonları; 1) aminoasitlerin deaminasyonu, 2) üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, 3) plazma proteinlerinin oluşumu, 4) vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleridir (60, 65).

2.2.4.4. Diğer Metabolik Fonksiyonları

Karaciğer hormon, vitamin ve mineral metabolizmasında büyük rol oynar. Normal tiroid fonksiyonu karaciğerin tiroksinden (T4), daha aktif triiodotironinin (T3) oluşturmasına bağlıdır. Tiroid hormonun degradasyonu esas olarak hepatiktir. Karaciğer insülin, steroid hormonları (östrojen, aldosteron ve kortizol), glukagon ve antidiüretik hormon için major degradasyon bölgesidir. Vitamin A, B₁₂, D, E, K primer olarak hepatositlerde depolanır (66). Vücutta kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü karaciğerde ferritin şeklinde depolanır (65).

2.2.4.5. İlaç Metabolizması

İlaçların hepatik klerensine katılan enzimatik yollar üç faza ayrılır. Faz 1 reaksiyonlar tipik olarak CYP üzerinden çalışır ve ilaçların polaritelerini artırır. Faz 2 reaksiyonlar ilaç veya bir metaboliti ile endojen hidrofilik bir madde arasındaki konjugasyonlardır. Faz 3 reaksiyonlar enerji bağımlı taşıma sistemleri ile ilaç eliminasyonunu içerirler. Bir ilacın hepatik klirensi bu fazların biri veya birkaçıyla olabilir (60).

İlaç metabolizmasında, belirli elektron taşıma sistemi ve moleküler oksijen varlığında esas hidroksilasyon basamaklarını katalizleyen CYP, hemoprotein yapıda geniş bir enzim grubudur (67). İnsan karaciğeri 20'den fazla farklı tipte CYP enzimine sahiptir. En yüksek CYP içeriği zon 3' teki hepatositlerde (60).

CYP reaksiyon siklusunda oksijen hem demirine bağlanır. Oksijen, flavoprotein redüktazdan bir elektron aldığıında CYP aktive hale gelir. Karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonlarının ara ürünleri; serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleridir (ROS), bu ürünler hepatosellüler hasar ve oksidatif strese yol açabilen reaktif moleküllerdir (60)

2.2.5. Volatil Ajanlar ve Hepatotoksisite

Hepatik disfonksiyonun ana nedenleri arasında hepatik travma, hepatik doku hipoksisine yol açacak şok, viral hepatit ve ilaçlara bağlı toksik hepatit sayılabilir. İlaçlara bağlı gelişen toksik olaylar, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Toksik hepatite yol açan ilaçlar arasında inhalasyon ajanları da yer almaktadır (68-70).

İlaçlarla indüklenen karaciğer hasarı intrensek veya idiyosenkratik mekanizmalar aracılığı ile oluşabilir. Belirli bir farmakolojik ajana karşı intrensek olarak oluşan karaciğer hasarı tahmin edilebilir ve hasta yanıtından bağımsız olup doz bağımlıdır. Asetaminofen ve kloroform intrensek tipte karaciğer hasarına neden olan ajanlar için örnek teşkil eder (20, 36).

Toksisitenin intrensek mekanizmalarının tersine, pek çok farmakolojik ajan idiyosenkratik yol aracılığı ile olumsuz reaksiyon oluştururlar. Bu tip toksik reaksiyon doza bağlı değildir ve deneysel çalışmalarla gösterilemez. Tanı problemlerine yol açabilir bunun da nedeni ilaç alımı ile karaciğer hasarının çıkması arasında çok uzun zaman geçebilir ve diğer karaciğer hastalıklarına çok benzer klinik ve histolojik özelliklere sahip olabilir. Bu yolla etkili ilaçlara örnek olarak izoniyazid, klorpromazin, fenilbutazon, diklofenak, halotan, fenitoin, asetilsalisilik asit, tetrasiklin, eritromisin sayılabilir (69, 71).

Toksik karaciğer hastalıkları temel olarak hepatositleri, safra duktuslarını, vasküler sistemi, sinuzoidal hücreleri ve hatta Kupffer hücrelerini etkileyerek karaciğerde çeşitli morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Değişen oranlarda hepatosit hasarı,

nekroz, lobüler ve portal inflamasyon izlenir. En hafif formunda hepatositlerde balon dejenerasyonu ve apoptotik cisimler, fokal nekroz odakları ile lobülde ve portal alanda nötrofil ve eozinofilleri de içerebilen inflamatuvar hücreler izlenir. Balon dejenerasyonu hepatositlerde diffüz şişme, soluk boyanma ve sitoplazmanın boş görünümü ve sitoplazmik artıkların nükleus etrafında toplanması ile karakterli değişikliktir. En fazla sentrlobüler bölge etkilenir. Sitoliz olan hepatosit gözle görülmez ancak bu inflamatuvar hücrelerin varlığı sitolizin göstergesidir. Bu şekilde hepatositlerin fokal kaybı fokal (spoty) nekroz olarak tanımlanır. En hafif düzeyde fokal nekroz olarak tanımlanan sitotoksik hasar daha ağır hasarda birleşik (konfluent), panlobuler ve multilobüler nekroz (submasif ve masif) olarak da karşımıza çıkar. Toksik karaciğer hasarlarında nekroz çoğunlukla sentrlobüler bölgede izlenir. İntrinsik toksinler genelde zonal nekroz oluşturur. Zonal olmayan nekroz genelde idiyosenkratik tip hepatotoksinler tarafından oluşturulur. İdiyosenkrazi yoluyla hasar yaptığı halde zonal nekrozla karakterli istisna sayılan ilaçlar vardır. Buna örnek halotandır (69).

Volatil halojenli anestezipler, 1847 yılında kloroformun ortaya çıkışından beri hepatotoksisite ile ilişkilendirilmişlerdir. Kloroform birçok olguda ölümcül hepatik nekroza yol açmış olup anestezi ajan olarak kullanımı terk edilmiştir. Halotan (2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifloro-etan), 1956 yılında klinik kullanıma sunulmasını takiben iki yıl içerisinde literatürde halotan kullanımıyla ilişkilendirilen hepatotoksisite ile masif ve sıklıkla fatal hepatik nekrozla ilgili sayısız rapor sunulmuştur (20, 72, 73). Halotan uygulanan 250.000 olgunun gözden geçirildiği Ulusal Halotan Çalışması'nda postoperatif hepatit insidansının 1/35.000 olduğu gösterilmiştir (2, 74).

Halotan ile ilişkili 2 tip hepatotoksisite bildirilmiştir. Hafif form (tip 1=hafif hepatit) %20 oranında gözlenir, orta derecede transaminaz yüksekliği ve kendini sınırlayan hafif semptomlar (rash, artralji, letarji, bulantı ve ateş) ile karakterizedir. Şiddetli form (tip 2=ciddi hepatotoksisite)

ise fulminan seyirlidir ve halotan hepatiti olarak da bilinir. Transaminaz düzeylerinde yükselme, masif hepatik nekroz ve %50-75 ölüm oranı ile karakterizedir (20, 75).

Halotan hepatiti görülen hastalarda en belirgin histopatolojik özellik sentrilobuler nekrozun olmasıdır. Diğer bulgular yağlı dejenerasyon, vakuolleşme ve inflamatuvar infiltrasyondur (76).

Kadın cinsiyet, yaş, obezite, enzim indüksiyonu, önceki anestezi maruziyeti ve genetik yapı halotan hepatotoksitesisi için risk oluşturmaktadır (20).

Halotana bağlı hepatit olgularının çoğunda destekleyici tedavi uygulanmakta, nadiren yoğun bakım desteği gerekmektedir. Ancak şiddetli fulminan formda çoğunlukla yoğun bakım tedavisi gerektirir. Bazı olgularda acil transplantasyon uygulanması gerekebilir (70, 77).

Desfluranın başlıca metabolitleri inorganik florür ve TFA' dır. TFA, doku proteinlerine bağlanabilir veya idrarla atılır. Halotan, izofluran ve enflurana benzer olarak desfluran da TFA bileşiği oluşturabilir ve halotana benzer mekanizma ile hepatotoksitesiteye neden olabilir, ancak daha nadir gözlenmektedir (30).

Sevofluran, TFA üzerinden metabolize olmadığı için sevofluranın hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Organik metaboliti olan HFIP' nin oksidatif biyotransformasyonla metabolize olduğu ve dolaşımdaki konsantrasyonunun çok düşük olduğu tespit edilmiştir. HFIP' nin çok hızlı bir şekilde glukronize edilerek idrar yoluyla 12 saat süre ile eliminasyonu gerçekleşirken, anesteziden 2 gün sonra plazmada tespit edilmediği bildirilmiştir. Ayrıca hem serbest HFIP hem de HFIP-glukronid kombinasyonunun karaciğer makromoleküllerine daha düşük oranda bağlanma eğiliminde olduğu düşünülmektedir. Bu özellikleri nedeniyle HFIP' nin klinik olarak organ toksisite oluşturabilme potansiyeline ait bir kanıt bulunamamıştır (36, 37, 78). Bununla birlikte sevofluranın yaptığı hepatotoksitenin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Absorbanlarla reaksiyonu sonucu oluşan bileşik A' nın

domuzlarda humoral immün yanıtı aktive ettiği, proteinlerle direkt reaksiyona girerek serumda TFA' ya karşı antikor düzeyini artırdığı gösterilmiştir (70). Son yıllarda sevofluran kullanımına bağlı hepatit olguları gittikçe artmaktadır (6, 7, 70, 79-85).

Tablo1: Halojenli inhalasyon ajanlarıyla meydana gelen hepatotoksisite için risk faktörleri: (80)

- | |
|---|
| 1. Tekrarlanan maruziyet (major risk faktörü %90) |
| 2. Orta yaş (50-60) |
| 3. Obezite ve dişi cinsiyet |
| 4. Renal yetmezlik |
| 5. İlaç atopisi ve allerji öyküsü |
| 6. CYP enzim indüksiyonu yapabilecek ilaç kullanımı |
| 7. Kronik etanol veya asetaminofen kullanımı, glutatyonun tükenmesi |

2.3. Diyabetes Mellitus

2.3.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

DM, insülin hormon sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (86, 87). Diyabetin neden olduğu kronik hiperglisemi, özellikle gözler, böbrekler, kalp, sinirler ve damarlar üzerindeki uzun süreli hasar ve organ disfonksiyonları ile ilişkilidir (88).

DM' nin küresel sıklığı nüfusun hızla yaşlanması, şehirleşme ve ilişkili yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olarak artmaktadır (89). Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2012' de yayımlanan 5. Diyabet Atlası'nın son güncellemesine göre; diyabet prevalansının %8.3 olduğu

ve 2012 yılı itibariyle 20-79 yaş grubu Dünya nüfusu içinde, %50' si tanı almamış, 371 milyon diyabetli olduğu gösterilmiştir (90). Bu sayının 2030 yılına kadar % 52 oranında artarak 552 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (91). Diyabet için 2012 yılında 471 milyar dolar harcanmış olup, yarısı 60 yaş öncesi olmak üzere 4.8 milyon kişi diyabet ilişkili komplikasyonlardan dolayı ölmüştür (90).

Türkiye' de 1998 yılında yapılan TURDEP (Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans)-I çalışmasına göre, 20 yaş ve üzeri popülasyonda diyabet prevalansı %7.2 olarak saptanmıştır (92). 2010 yılında ise aynı merkezde tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile diyabet prevalansı %13.7 düzeyine ulaşmıştır (93, 94).

Gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde DM daha sık gözlenmektedir. Dünya üzerinde beş diyabetli insandan dördü düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Hızlı ekonomik gelişme, kentleşme ve beslenmedeki değişimin kısa zamanda olması nedeniyle Asya kıtası dünya üzerinde diyabetin en sık görüldüğü bölge haline gelmiştir (91, 95).

Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler yer almaktadır. Bunlar; insülin yokluğuna neden olacak pankreasın beta hücrelerinin otoimmün harabiyetinden, insülinin etkisine rezistans gelişimine neden olacak anormalliklere kadar geniş bir yelpaze göstermektedir. (88).

2.3.2. Semptomları

DM genellikle Tablo 2' de belirtilen semptomlarla belirgin hale gelir. Tanıda özellikle daha az görülen semptomların varlığı dikkate alınmalıdır (96).

Tablo 2: DM'nin semptomları (96).	
Klasik Semptomlar	Daha Az Görülen Semptomlar
Poliüri	Bulanık görme

Polidipsi	Açıklanamayan kilo kaybı
Polifaji ve iştahsızlık	Inatçı enfeksiyonlar
Halsizlik, çabuk yorulma	Tekrarlayan mantar enfeksiyonları
Ağız kuruluğu	
Noktüri	

2.3.3. Tanısı

Uzun yıllardır DM tanısı açlık plazma glukozu (APG) veya 2 saatlik 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konurdu (97). 2009 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) glikolize hemoglobin (HbA_{1c})' in tanıda kullanılmasını önermişlerdir (97). HbA_{1c} \geq %6.5, DM tanısı için eşik değer kabul edilmiştir (88, 97, 98). Ülkemizde DM tanısında Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından önerilen yaklaşımda ise HbA_{1c}' nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler dikkate alındığında tanı amacıyla kullanılması şu an için uygun görülmemektedir (10).

DM için öngörülen yeni tanı kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir (97, 98).

Tablo 3: DM'nin Tanı Kriterleri:
<ul style="list-style-type: none"> • Glikolize Hemoglobin (HbA_{1c}) \geq %6.5 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) verilerine göre standardize edilmelidir. <p style="text-align: center;"><i>veya</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Açlık plazma glukozu \geq126 mg/dl (7.0 mmol/l) açlık için en az 8 saat kalori alımı olmamalıdır. <p style="text-align: center;"><i>veya</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 g oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glukozu \geq200 mg/dL (11.1 mmol/l) <p style="text-align: center;"><i>veya</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipergliseminin klasik semptomları olan veya hiperglisemik krizde olan bir kişide rastgele plazma glukozu \geq200 mg/dL (11.1 mmol/l)

HbA_{1c} ölçümü ile APG veya OGTT sonuçları arasında her zaman uyum olmayabilir. Bir test ile DM tanısı konduktan sonra laboratuvar hatasını dışlamak için test tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. Ancak hastada hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomları varsa; bunun yanı sıra rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL ise test tekrarına gerek yoktur (97, 98).

APG 100-125 mg/dl arası (bozulmuş açlık glukozu-BAG) ve 2 saatlik 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası (bozulmuş glukoz toleransı-BGT) prediyabet olarak adlandırılır (Tablo 4). HbA_{1c} düzeyi %5,7-6,4 arasındaki değerler de prediyabet olarak kabul edilmiştir (97, 98).

Tablo 4 : Diyabet için yüksek risk kategorileri (prediyabet)

- | |
|---|
| 1) APG 100-125 mg/dl arası BAG
<i>veya</i> |
| 2) 2 saatlik 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arası BGT
<i>veya</i> |
| 3) HbA _{1c} %5,7-6,4 |

2.3.4. Sınıflaması

Tablo 5: DM' nin Etiyolojik Sınıflaması: (97)
--

I. Tip 1 DM (Mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre hasarı)

- A. Otoimmün
- B. İdiyopatik

II. Tip 2 DM (İnsülin direncinin ön planda olduğu rölatif insülin eksikliği veya salınım defektinin ön planda olduğu insülin direnci)

III. Diğer özel tipler

- A. Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri
- B. İnsülin etkisinde genetik defektler
- C. Egzokrin pankreas hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç veya kimyasal madde ile indüklenen
- F. Enfeksiyonlar
- G. İmmün diyabetin nadir formları
- H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel DM

2.3.4.1. Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90' ında otoimmün (Tip 1A), %10' unda nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı vardır (96).

2.3.4.1.1. Tip 1A DM

Tip 1 DM özellikle beta hücre yıkımına bağlı olan bir formdur. Bu tipte ketoasidoz, koma veya ölümün gelişmesine engel olabilmek için insülin gereksinimi vardır. Tip 1 diyabetli kişiler klinik olarak hastalık belirgin hale gelmeden önce metabolik açıdan normaldirler fakat beta hücre yıkım süreci bazı antikörlerin varlığında erkenden tespit edilebilir. Tip 1 diyabette genellikle beta hücre yıkımına yol açan otoimmün süreci gösteren anti-GAD, anti-adacık antikor ve anti-insülin antikörleri mevcuttur (87, 88).

Tip 1-A diyabet insan lökosit antijen kompleksinin (HLA) DQ-A ve DQ-B lokusundaki alleller ve spesifik halotiplerle kuvvetli asosiyasyon göstermektedir. Beta hücre yıkım hızı değişkendir. Çocuk ve gençlerde yıkım hızlı olurken erişkinlerde bu süreç yavaş olmaktadır. Bazılarında hafif düzeyde açlık hiperglisemisi varken bu durum hızla ciddi düzeyde hiperglisemiye veya ketoasidoza yol açabilirken, özellikle erişkinlerde rezidüel beta hücre fonksiyonlarının olması nedeniyle hastalığın belirgin hale gelmesi yıllar içinde olmaktadır. Tip 1-A diyabetli hastalarda ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir (88).

2.3.4.1.2. Tip 1B DM

Tip 1 diyabetlerin bazılarında bilinmeyen bir etyoloji mevcuttur. Kalıcı insülinopeninin eşlik ettiği bu grup hastalarda ketoasidoza eğilim vardır, ancak otoimmünite söz konusu değildir (87, 88).

2.3.4.2. Tip 2 DM

Tip 2 diyabet, diyabetin en yaygın formudur. Esas bozukluk; insülin sekresyonunda veya etkinliğinde yetersizlik olmasıyla karakterizedir. Bu formun etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte beta hücre yıkımı tip 2 diyabette olmamaktadır (86, 88, 99). Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin yetmezliğinden ziyade göreceli olarak insülin fazlalığı ve insülin direnci mevcuttur. Diyabet teşhisi konduğunda ve sonrasında bu hastalarda glisemi kontrolü yapılması gerekse de hayatta kalmak için insülin tedavisine gereksinim duymayabilir (87, 88).

2.3.4.3. Diğer Özel Tipler

Diyabetin diğer özel tipleri farklı özelliklerine göre ve altta yatan sorumlu mekanizmalara göre tanımlanmaktadır. Bu kategoriyi farklı etyolojiye sahip sendromlar ve hatalıklarla birliktelik gösteren diyabetin değişik formları oluşturmaktadır (86-88).

2.3.4.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk olarak gebelik sırasında tespit edilen, değişik düzeylerde hiperglisemiye neden olabilen karbonhidrat intoleransıdır. Tekrarlayan gebeliklerde glukoz intoleransı ve diyabet gelişme olasılığı mevcuttur. GDM tanısı daha önce diyabetik olduğu bilinen kadınların hamileliğinde kullanılan bir terim değildir (86, 88).

Tüm dünyada GDM taraması için pekçok test kullanılmaktadır (100). Daha önce glukoz intoleransı olan ileri yaştaki kadınlar, daha önceki gebeliklerinde makrozomik bebek doğuranlar,

tip 2 diyabetin sık görüldüğü etnik gruptan olanlar ve açlık plazma glukozu herhangi bir dönemde yüksek bulunan kadınlar GDM açısından yüksek risk taşırlar (99, 100).

Doğumla birlikte GDM'lerin 1/3 kadarı düzelir fakat kalan 2/3 ise aşikar diyabet veya bozulmuş glukoz intoleransı olarak devam eder (96). Önceden tanısı konmamış tip 2 DM varlığının tam olarak anlaşılabilmesi için GDM tanısı almış kadınlarda postpartum 6-12. haftalarda gebe olmayan kriterlerine göre OGTT ile tarama yapılması gerekmektedir. GDM öyküsü ileride tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür (97).

2.3.5. Diyabetes Mellitus' un Komplikasyonları

Akut ve kronik olmak üzere DM' nin komplikasyonları Tablo 6' da gösterilmiştir (101).

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Diyabetik ketoasidoz (DKA)• Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)• Laktik asidoz (LA)• Hipoglisemi	<ul style="list-style-type: none">• Mikrovasküler hastalık<ol style="list-style-type: none">1.Retinopati2.Nefropati• Makrovasküler hastalık<ol style="list-style-type: none">1.Koroner arter hastalığı2.Serebrovasküler hastalık3.Periferik vasküler hastalık• Nöropatik hastalık<ol style="list-style-type: none">1.Periferik simetrik polinöropati2.Otonomik nöropatiler3.Mononöropatiler• Ayak ülserleri• Enfeksiyonlar

2.3.5.1 Akut Komplikasyonlar

DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. LA, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (10).

2.3.5.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik hiperglisemiyle karakterize DM' de klasik olarak makro ve mikrovasküler komplikasyonlar meydana gelmektedir. Hipergliseminin yetersiz regülasyonu sonucunda hücre içi glukoz artışı mitokondriyal serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olmaktadır. Artmış oksijen radikalleri oksidatif strese, vasküler permeabilite artışına ve doku inflamasyonu sonucunda hücre ölümüne neden olmaktadır (102).

2.3.5.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetlilerde geri dönüşümsüz olarak proteinlerin glikozillenmesi biyokimyasal mekanizmalardan biridir. Artmış glukoz seviyesi sonucunda kırmızı kan hücreleri içindeki HbA glikozillenir. Ömürleri 120 gün olmasından dolayı HbA1c 2-3 aylık glisemik kontrolün göstergesidir. Diyabetiklerde küçük ve büyük kan damarlarının her ikisinde de sürekli olarak plazma proteini birikimi gözlenir. Bu birikim ileri glikolizasyon ürünlerinin birikmesi sonucu

oluşabilir. Başka bir mekanizma ise hiperglisemi nedeniyle sorbitolün hücre içinde birikmesidir. Bu birikim endotel, sinir ve gözde gösterilmiştir (101, 102).

2.3.5.2.1.1. Retinopati

Diyabetik retinopati hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gözlenen vasküler komplikasyondur. 20-74 yaş arası yetişkinlerde en sık gözlenen körlük nedenleri arasındadır. Glokom, katarakt ve gözün diğer hastalıkları da diyabetik hastalarda daha erken ve daha sık gözlenmektedir (10, 97).

2.3.5.2.1.2. Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetik nefropatinin en önemli nedeni hipergliseminin neden olduğu hücresel hasardır. Özellikle mezengiyal hücreler hipergliseminin toksik etkilerine karşı en duyarlı alanlardır (103). Diyabetik nefropati diyabetik hastaların %20-40' ında meydana gelir ve en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğine neden olmasıdır (10, 97).

2.3.5.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler patolojiler için artmış riske sahiptirler. Diyabetik hastaların %80 ölüm nedenleri kardiyovasküler patolojiler nedeniyle (104). Non-diyabetiklere göre diyabetik erkekler 4 kat, diyabetik kadınlar ise 5 kat fazla koroner kalp hastalığı riskine sahiptir. Bazı diyabetik hastalarda miyokardiyal iskemi ve semptom vermeyen miyokard iskemisi gözlenir. Bu sessiz iskeminin nedeni halen tartışmalıdır ancak otonomik nöropati sonucu gözlemlendiği düşünülmektedir (105). Canto ve ark. (106)' nın yaptıkları bir çalışmada miyokard infarktüsü nedeniyle başvuran hastaların %33' ünde göğüs ağrısı olmadığını ve bu hastaların da %32'sinin diyabetik olduğunu saptamışlardır.

2.3.5.2.3. Nöropatik Hastalık

Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duysal polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (10).

2.3.5.2.3.1. Periferik Polinöropati

Distal polinöropati en yaygın görülen, ilerleyici tablodur. El ve ayaklarda distalden proksimale eldiven-çorap tarzı tutulumu tipiktir. Fokal nöropati olarak 3. kranial sinir felci, radikülopati ve pleksopatiler gözlenebilir (104).

2.3.5.2.3.2. Otonom Nöropati

Diyabetik otonomik nöropatinin belli başlı belirtileri; istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon bozulmuş nörovasküler fonksiyon ve otonomik hipoglisemik yetmezliğidir (97, 104).

2.3.6. Diyabetes Mellitus' un Karaciğer Üzerine Etkileri

Karaciğer sistemik glukoz hemostazı için kilit bir organdır. Çok çeşitli beslenme koşulları altında, kan glukoz seviyelerini çok dar bir aralıkta tutmaya çalışmaktadır. Glukozu doku ve organ fonksiyonları için yakıt olarak sistemik dolaşıma vermektedir (107).

Tip 2 DM; anormal karaciğer enzimleri, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, siroz, hepatosellüler karsinom ve akut karaciğer yetmezliği gibi çeşitli karaciğer hasarlarına neden olabilmektedir. Karaciğer hastalıkları tip 2 DM' de önemli ölüm nedenleri arasındadır (108).

Serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, normal popülasyonda nadiren gözlenmesine karşın (%0.5) tip 2 DM'li hastalarda sıklığı artmıştır. Hafif karaciğer enzim

yükseklikleri altında, genellikle tip 2 DM’de en sık gözlenen karaciğer bozukluğu olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) yer almaktadır (108-110).

Diyabetik hastalarda non-diyabetiklere göre NAYKH ve hepatosellüler karsinom gelişme riski önemli ölçüde daha fazladır. Yağlı karaciğer sıklıkla obezite, tip 2 DM ve dislipidemi ile oluşan metabolik sendromun bir parçası olarak meydana gelen insülin direnci varlığında, başlıca karaciğer hücrelerinde trigliserid ve yağ birikimi sonucu oluşur (111). NAYKH tanısında ultrasonografi (USG) sıklıkla kullanılmakta olsa da altın standart yaklaşım karaciğer biyopsisidir. Nekroz, Mallory hiyalini içeren hepatositler, nötrofil ve mononükleer hücrelerden oluşan lobüler inflamasyon ve fibrozis karakteristik histolojik bulgularıdır. Klinik olarak basit steatozdan, steatohepatitise, fibrozise ve daha nadir olmak üzere siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir (108, 109, 112).

De Marco ve ark. (113)’ nın Verona diyabet çalışmasına göre, sirozun diyabete bağlı ölümlerin %4.4’ ünü oluşturduğu ve en sık dördüncü ölüm nedeni olduğu saptanmıştır.

İnsülin rezistansı sonucu artan lipoliz, hepatositlerde lipid birikimine neden olmaktadır. Lipid birikimi oksidatif stresi artırıp hücresel hasarı, fibrozisi ve hücre proliferasyonunu başlatmaktadır. Bunun sonucunda meydana gelen prokarsinojenik etki ile diyabetiklerde hepatosellüler karsinoma riskinin dört kat arttığı saptanmıştır (108, 114).

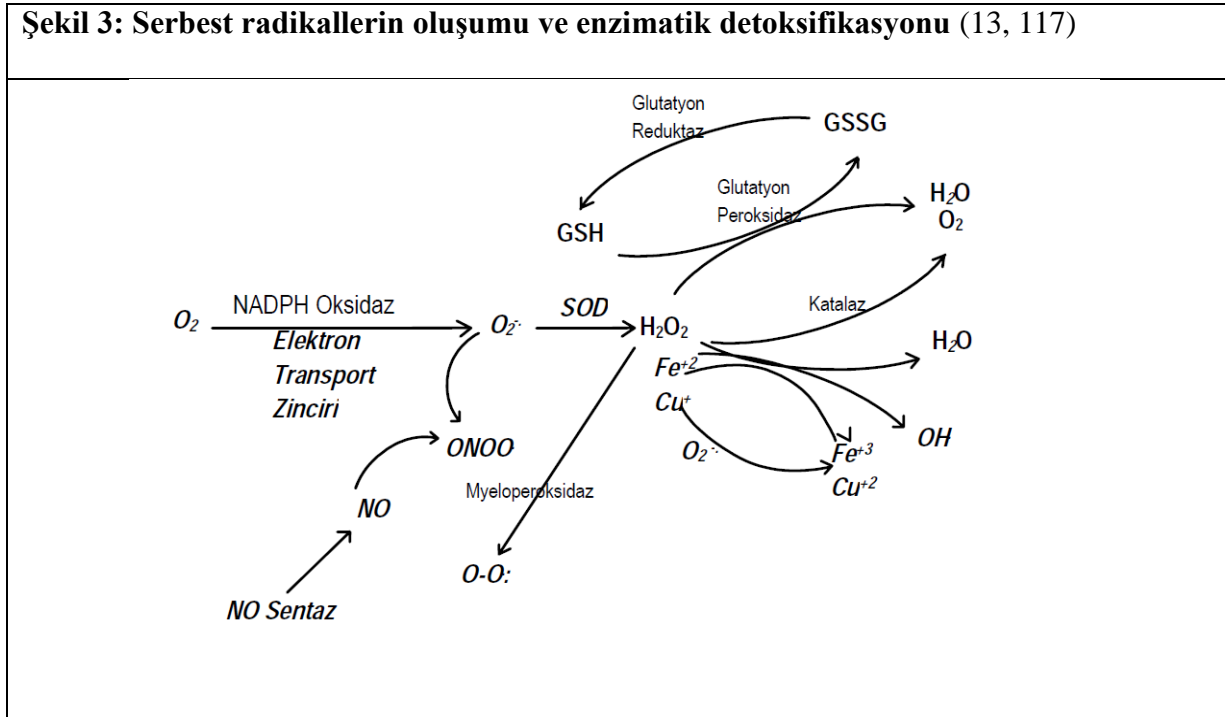
Diyabetli hastalarda sebebi tam olarak bilinmese de akut karaciğer yetmezliği sıklığı artmıştır. Uygulanan medikasyon veya başka bir tetikleyici mekanizmanın altta yattığı düşünülmektedir. Hepatit C enfeksiyon prevalansı da diyabetik hastalarda artmış olarak saptanmıştır (108, 111).

2.4. Serbest Radikaller

Gerschmann ve ark. 1954 yılında oksijen kullanılırken oluşan bazı reaktif ürünlerin iyonize radyasyona benzer toksisiteye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Serbest radikal (SR) olarak adlandırılan bu ürünler fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen eşlenmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir (115).

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Oksijenin dış yörüngesinde eşleşmemiş 2 tane elektronu bulunması nedeniyle diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Son ürün olarak suya indirgenir ve bu arada kısmi redüksiyonla çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilir (13, 116).

Şekil 3: Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (13, 117)



2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri

2.4.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\bullet-}$)

Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikal anyonu meydana gelir. Genellikle mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte

nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)' in okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)' a oksidasyonu ile üretilir (13). Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksitin aşırı üretimi hücrel metabolizmanın aşırı yükselmiş glukoz tarafından bozulduğu durumlarda gerçekleşir ve bu da diyabetin komplikasyonlarına neden olur (117).

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

H₂O₂, süperoksitin süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalize edilen bir reaksiyonla veya spontan olarak üretilebilir. Aslında bir radikal olmamasına rağmen süperoksit ile reaksiyona girip hidroksil radikalini meydana getirebilir (117).

2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH[•])

Bilinen en reaktif radikaldır ve yarılanma ömrü çok kısadır. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin birçoğu ile reaksiyona girebilir (118, 119).

2.4.2. Reaktif Nitrojen Türleri

2.4.2.1. Nitrik Oksit (NO[•])

Birçok biyolojik olayda önemli rolü olan ve çok kısa bir yarı ömre sahip bir serbest radikaldır. Nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından sentez edilir; endotelial, metabolik ve vasküler fonksiyonlar üzerinde rolü vardır. NOS' un genetik yapı olarak endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve uyarılabilir (iNOS) izoformları olmak üzere üç tipi tespit edilmiştir. Nöronal ve endotelial NOS kalsiyum-kalmodulin kompleksine bağımlıdır. NO aktivitesinde azalma insülin rezistansına ve hiperglisemiye neden olur (119, 120).

Serbest radikallere bağılı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri lipid peroksidasyonudur (121). Malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyonu son ürünleri,

ateroskleroz ve diyabetin geç komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir (122- 124). MDA, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve tiyobarbutirik asit reaktif substans (TBARS) olarak ölçülmektedir. MDA, spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir (117). Diyabetik hastaların lipid peroksidasyonu yoluyla artmış oksidatif strese maruz kaldıklarını ve MDA seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (125-127).

2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı geciktirmeye ya da önlemeye çalışan antioksidan savunma sistemleri vardır. Endojen veya eksojen kaynaklı olan bu savunma sistemi oldukça karmaşıktır (128).

Endojen antioksidanlar enzimatik veya nonenzimatik olabilirler. A, C ve E vitaminleri, glutatyon, karotenoidler, alfa lipoik asit, koenzim Q10, mineraller (bakır, çinko, mangan, selenyum), kofaktörler (folik asit, ürik asit, albumin, vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂) nonenzimatik antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar ise SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S transferaz (GST), glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır (14).

2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Metalloprotein yapıda olan SOD, süperoksit molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü H₂O₂'ye indirger. İki tip SOD vardır. Birincisi sitozolde bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren SOD (Cu-Zn SOD); ikincisi ise mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan içeren SOD (Mn SOD)' dir (13, 129).

2.5.2. Katalaz (CAT)

Hemoprotein yapıdaki CAT peroksizomlarda lokalizedir. H₂O₂'yi oksijen ve suya indirger. CAT aktivitesi en fazla eritrosit, karaciğer ve böbrektedir (117). Yapılan çalışmalarda diyabetlilerde serum CAT aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (130-132).

2.5.3. Glutasyon Peroksidaz

Yapısında selenosistein içeren glutasyon peroksidaz, H_2O_2 ' yi suya indirger ve bu reaksiyonda redükte glutasyon yükseltgenir (123). Diyabetlilerde yapılan çalışmalarda glutasyon peroksidaz aktivitesinin artış, azalış gösterebildiği veya değişmediği saptanmıştır (130-133).

2.5.4. Glutasyon-S Transferaz

Dimerik yapıda olan GST, hücreleri ksenobiyotiklere karşı korur. Glutasyonun çok çeşitli elektrofillere konjugasyonunu sağlarlar ve böylece oksidatif strese karşı koruyucu rol oynarlar (134). DM' de GST aktivitesinde artış ve azalış gösteren çalışmaların yanı sıra değişim saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (135-137).

2.5.5. Paraoksonaz (PON)

İnsan serum PON' u, 43k DA molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein olup, fiziksel olarak HDL ile bağlantılıdır. Paraoksonaz multigen ailesi PON-1, PON-2, PON-3 olarak adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır (138). Bir pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve ayrıca lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumak başlıca iki fonksiyonudur (139). Aynı zamanda H_2O_2 üzerine de etkilidir. H_2O_2 ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen başlıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H_2O_2 'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir (140). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PON enziminin; diyabet, kardiyovasküler, karaciğer, böbrek, nörolojik bazı hastalıklarla ilişkisi olabileceği saptanmıştır (138, 141-144). Diyabetlilerde PON aktivitesinde azalma tespit edilmiştir (198).

2.6. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri ile organizmanın antioksidan potansiyeli arasındaki dengenin bozulmasıdır (12, 145). Diyabetin metabolik sorunlarının yanı sıra, bu hastaların uzun süren hiperglisemiye maruz kalmaları oksidatif stresi artırıp nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine de neden olmaktadır (103, 146, 147). Hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal reaktif oksijen ürünlerinin artışı dört ana mekanizma ile hücre hasara neden olmaktadır: 1) artmış polyol yol aktivitesi, 2) artmış ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, 3) protein kinaz C aktivasyonu, 4) artmış heksozamin yol aktivasyonu (107).

Normalde glukoz metabolizmasında aktif olmayan polyol yolağı yüksek glukoz konsantrasyonu sonucu aktifleşir. Aldoz redüktaz enzimi hücre içi NADPH'leri kofaktör olarak kullanarak artmış glukozu sorbitole çevrilir. Hücre içi NADPH'nin azalması okside glutatyonun redükte forma çevrilmesini ve NO sentezini azaltır. Ayrıca sorbitol vasküler doku, nöronal hücreler ve diğer dokularda kolayca birikerek hasara neden olmaktadır (107, 116, 148).

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanarak glikasyon reaksiyonlarına neden olmaktadır. Glikasyon reaksiyonlarında önce Schiff bazı meydana gelir ve hızla Amadori ürünlerine dönüşür. Amadori ürünleri de daha sonra dikarbonil bileşiklerini ve ileri glikasyon son ürünlerini oluşturur. Bu son basamakta glukozun otooksidasyonu sonucu oluşan süperoksit ve H₂O₂ yer almaktadır (116, 146). Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve etkileri önemli yer tutmaktadır (117).

2.7. Volatil Ajanlar ve Diyabetes Mellitus

Anestezik ajanlar, diyabetik hastalarda perioperatif glukoz hemostazını bozabilmektedir. Bu etkilerini ya direkt yolla insülin sekresyonunu engelleyerek ya da indirekt olarak katabolik

hormon sekresyonunu azaltarak gerçekleştirmektedirler (104). Volatil anesteziklerin plazma glukoz konsantrasyonları üzerine olan etkileri yaş, nurtisyonel durum ve kullanılan konsantrasyondan bağımsızdır (149).

Sevofluran anestezisi sırasında kan glukozunun yükseldiği veya değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kudoh ve ark. (150), sevofluranın insülin sekresyonunu azalttığını ancak sevofluran anestezisi altında anlamlı bir kan glukozu yükselmesi olmadığını belirtmişlerdir. Sevofluran insülin sekresyonunu inhibe ederek glukozun hücre içine alınmasını azaltsa da iskelet kas hücrelerin glukozun girişini artırmaktadır. Sevofluran tirozin kinaz ve fosfolipaz C reseptörlerini aktive ederek intrasellüler kalsiyumun artışına neden olur ve artan kalsiyum, glukozun iskelet kas hücrelerine girişini sağlayan protein kinaz C enzimini aktive eder (150). Kitamura ve ark. (151) ve Zuubier ve ark. (149)'nın yapmış olduğu çalışmalarda sevofluranın kan glukoz seviyesini artırdığını saptamışlardır.

İn vitro farmakokinetik çalışmalarda desfluranın glukoz metabolizması üzerine etkisi saptanmamış ancak in vivo intraoperatif kan glukozunu artırabileceği saptanmıştır. Beyin cerrahisi hastalarında yapılan bir çalışmada desfluranın kan glukoz düzeyini artırdığı saptanmıştır (152).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 28.05.2012 tarih ve G.Ü.ET-12.052 kod numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 01/2012-28 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Denek Seçimi

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 36 adet, erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik tel kafeslerde saklandı. Beslenme ve su ihtiyaçları çalışma başlangıcına kadar serbest beslenme ile sağlandı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi ratlar her grupta 6 adet olmak üzere, rastgele 6 gruba ayrıldılar: **Grup K:** Kontrol (n=6), **Grup DK:** Diyabet-Kontrol (n=6), **Grup D:** Desfluran (n=6), **Grup S:** Sevofluran (n=6), **Grup DD:** Diyabet-Desfluran (n=6), **Grup DS:** Diyabet-Sevofluran (n=6).

DM oluşturmak için streptozotosin (STZ) (Sigma Chemical, St. Lois. MO, USA) kullanıldı. Çalışma günü taze olarak hazırlanan sodyum sitrat tamponu (0.1 Molar, pH 4.5) içerisinde hazırlanan STZ, üç grup rata (Grup DK, Grup DD, Grup DS) tek seferde intraperitoneal

olarak 55 mg/kg dozunda enjekte edildi. Enjeksiyondan 72 saat sonra kuyruk venlerinden kan şekeri bakıldı (Glucodr Super Sensor, Allmedicus, Korea). Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde saptanan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. STZ enjeksiyonundan sonra diyabetin organlar üzerindeki kronik etkilerinin oluşması amacıyla ratların 4 hafta süreyle bakımları sağlandı (153). Bu süre zarfında serbest beslenme uygulandı ve su kısıtlaması yapılmadı. Haftalık olarak ratların kan şekerleri ve ağırlıkları ölçülerek kaydedildi.

Dört hafta sonunda K ve DK grubunda bulunan ratlara intraperitoneal uygulanan 100 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ ml, Pfizer) enjeksiyonu ardından mediyan laparotomi yapıldı. Abdominal aortadan kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Ötenazi sonrasında karaciğer dokuları alındı. Geri kalan dört rat grubuna (grup S, grup D, grup DS, grup DD) saydam yapılı, gaz giriş ve çıkış deliği bulunan kapalı fanusta 2 saat boyunca anestezi verildi. Ratlar için MAK 1 olacak şekilde, desfluran (Suprane 240 ml, Baxter) %6 (154), sevofluran (Sevorane 250 ml, Abbott, İstanbul, Türkiye) %2 (155) konsantrasyonunda kullanıldı. Basınçlı oksijen tankından akım ölçer ile gelen 4 L/dk oksijen, standart volatil ajan vaporizatörüne bağlandı. Volatil ajan ve %100 oksijen karışımı ise bir hat yardımı ile fanus içine verildi. İki saatlik anestezi sonrasında ratlara intraperitoneal uygulanan ketamin (100 mg/kg) ile mediyan laparotomi uygulandı. Abdominal aortadan alınan kan ile sakrifiye edildiler. Ötenazi sonrasında karaciğer dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Karaciğer dokusunun 1/2' si histopatolojik inceleme için %10' luk formol içine konuldu, geriye kalan 1/2 karaciğer dokusu sıvı azot içinde dondurulduktan sonra biyokimyasal inceleme için -80°C' de saklandı.

3.3. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD' de yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan karaciğerler, parafin bloklara alınıp 5 μ ' luk kesitleri yapıldıktan sonra Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme için Demirel ve ark. (156) ve Arslan ve ark. (157)' nin skorlama tablosu kullanıldı. Her karaciğer preparatı hidropik dejenerasyon (HD), nükleer polimorfizm (NP), portal nötrofil infiltrasyonu (PNİ), portal lenfosit infiltrasyonu (PLİ) ve fokal nekroz (FN) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi. Tablo 6' da kısaca özetlenmiş olan bulgular referans alınarak preparatlara 0 ile 3 arasında hasar puanları verildi ve histopatolojik hasarlı preparat skorları (HHPS) tespit edildi. Tablo 6' daki patolojiler açısından değerlendirilen her preparatın aldığı hasar puanları toplanarak toplam hasar skorları (THS) elde edildi ve gruplar için ortalama hasar skorları (OHS) hesaplandı.

Tablo 6: Rat karaciğeri histopatolojik değişiklik skorlama tablosu				
	0	1	2	3
HD	Değişiklik yok	Hücrenin %10-20'sinde	Hücrenin %20-50'sinde	Hücrenin %50'sinden fazla
NP	Değişiklik yok	Hücrenin %10-20'sinde	Hücrenin %20-50'sinde	Hücrenin %50'sinden fazla
PNİ	Değişiklik yok	1-2 portal alan	3-5 portal alan	6'dan fazla portal alanda
PLİ	Değişiklik	1-2 portal alan	3-5 portal alan	6'dan fazla portal alanda

	yok			
FN	Değişiklik yok	1-2 portal alan	3-5 portal alan	6'dan fazla portal alanda

3.4. Biyokimyasal İnceleme

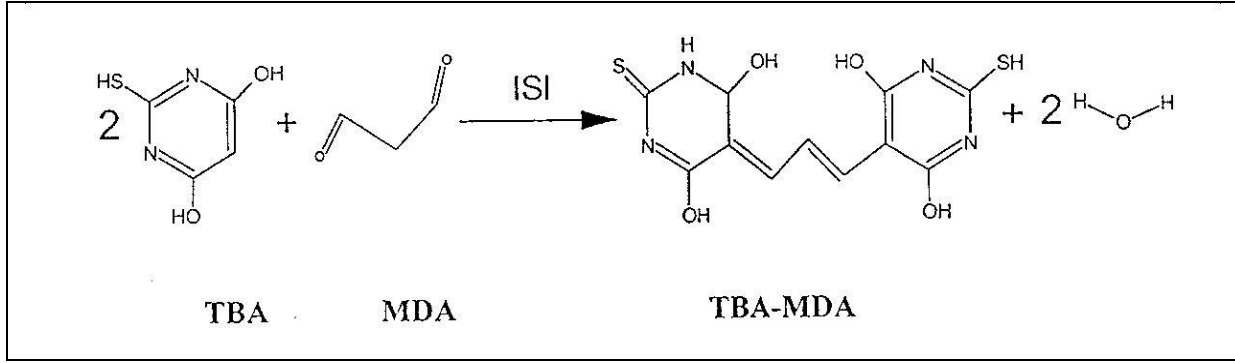
Biyokimyasal inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'de değerlendirildi. Karaciğer dokularındaki oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için malondialdehit (MDA) ve serbest radikal metabolizmasında etkin olan enzimlerden katalaz (CAT), glutatyaon-S- transferaz (GST), nitrik oksit sentetaz (NOS) ve paraoksonaz (PON) aktiviteleri değerlendirildi.

Deneyde kullanılacak karaciğer dokuları 1/7 oranında serum fizyolojik içerisinde 1-2 dakika 4000 devirde Heidolph DIAX900 marka homojenizatör ile homojenize edildi. Ham homojenat 5000xg de 20 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar alındı. Süpernatantlar enzim analizleri ve diğer analizler için ayrı ayrı eppendorf tüplerine konularak derin dondurucuda -80 °C' de analiz gününe dek saklandı. Tüm analizler bir hafta içerisinde gerçekleştirildi.

TBARS Analizi

TBARS analizleri Van ve ark. (158)' nin tarif ettiği metoda göre çalışıldı. Metodun prensibinde iki mol TBA asidik ortamda ve 85-100 °C sıcaklıkta bir mol MDA ile birleşerek mor renkli TBA-MDA kompleksini oluşturur ve bu kompleksin verdiği absorbans 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Şekil 4: TBA-MDA kompleksi oluşumu.



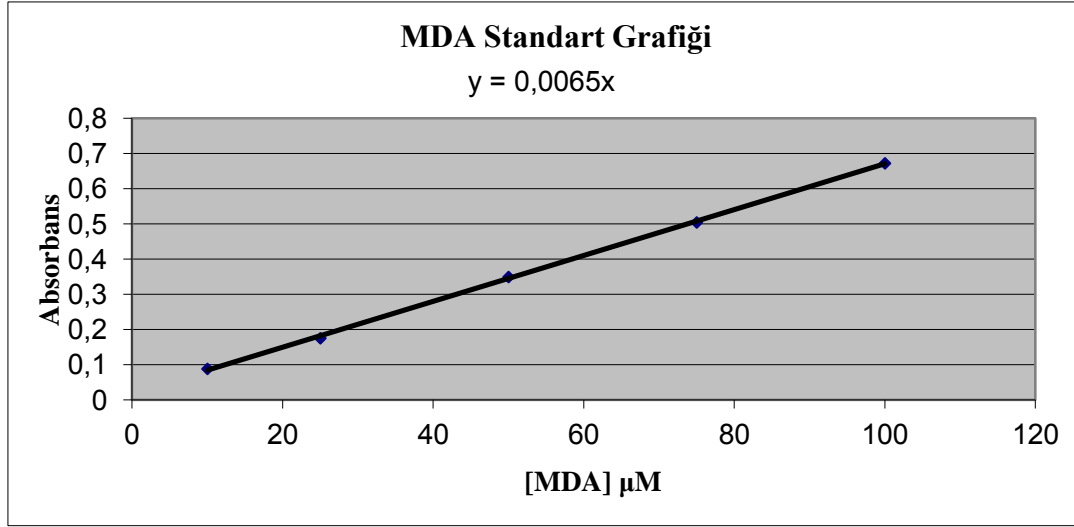
Reaktifler

1. Fosfat Tamponu: 100 mM, pH: 6 izotonik Na₂HPO₄/KH₂PO₄
2. % 20' lik TCA çözeltilisi
3. % 1' lik TBA çözeltilisi
4. MDA standardı: 1,1,3,3-Tetraetoksi propan standart çözelti olarak kullanıldı. 1,1,3,3 Tetraetoksi propandan önce 10 mM' lık stok çözelti hazırlandı, stok çözeltiliden uygun seyreltmelerle 10, 25, 50, 75 ve 100 µM' lik standart çözeltiler hazırlanarak standart grafik çizildi. Absorbans =f (Konsantrasyon) grafiğinin eğiminden de numunelerdeki MDA miktarları hesaplandı.

Deneyin Yapılışı:

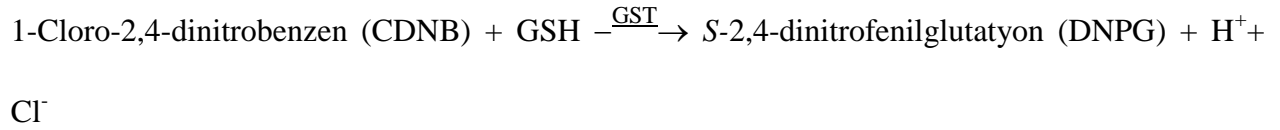
Numune tüplerine tampon çözelti, etanol, TBA, TCA ve numune eklenirken, kör tüplerine TBA hariç diğerleri eklendi, 60 dakika kaynar su banyosunda (85-100 °C) bekletildikten sonra çeşme suyu altında soğutularak 5000 g' de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatantları ayrıldı. Daha sonra kör tüplerine TBA eklendi iyice karıştırıldı ve 532 nm.' de her bir tüpün absorbansı distile suya karşı okundu. Sonuçlar nmol/mg.protein olarak verildi.

Grafik 1: MDA standart grafiği



Glutasyon S Transferaz Tayini:

Glutasyon S Transferaz aktivitesi tayini Habig ve ark. (159)' nın tarif ettiği metoda göre çalışıldı.



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

Reaktifler

1. 100 mM. pH:6 fosfat tamponu
2. CDNB (1-Kloro 2,4-Dinitrobenzen): 25 mM.
3. GSH:50 mM

Deneyin Yapılışı:

Spektrofotometre küvetine fosfat tamponu, CDNB, numune eklenip iyice karıştırıldı. 340 nm' de suya karşı sıfır ayarı yapıldıktan sonra absorbans değişimi 1-3 dakika takip edildi. Daha sonra küvete redükte glutatyon (GSH) eklendi ve absorbans değişimi 3 dakika boyunca takip edildi. 340 nm' de ilk okunan absorbans değeri kör olarak alındı.

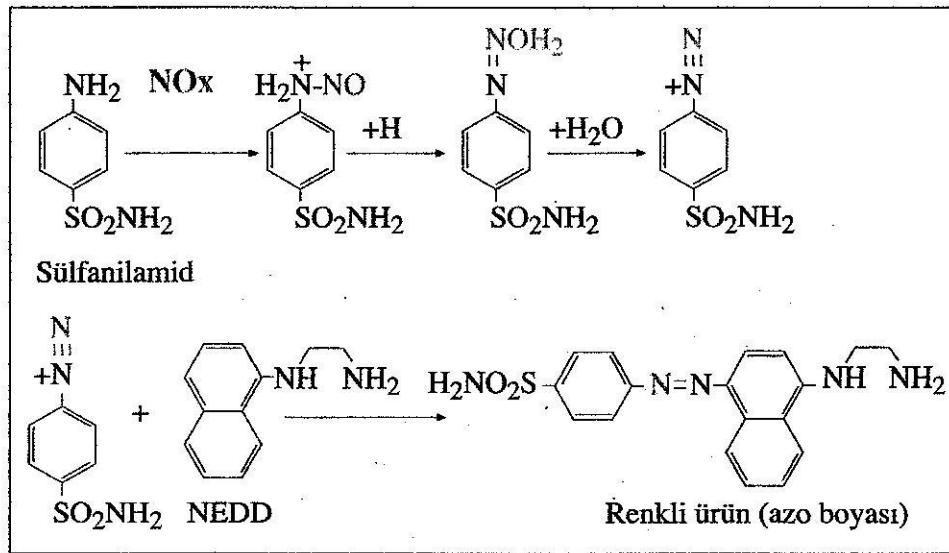
GST aktivitesi DNPG' un ϵ katsayısından yararlanılarak hesaplandı (ϵ : $10 \text{ Mm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Sonuçlar spesifik aktivite (SA), mIU/mg.protein olarak verildi.

Nitrik Oksit Sentaz Aktivitesi Tayini:

Durak ve ark. (160)' nın tarif ettiği metoda göre çalışıldı. Metodun prensibi; asit pH' da sülfonilik asidin diazotizasyonuna dayanmakta olup bu molekül Naftiletilen diamin (NEDA) ile birleşip alifatik diazonyum kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleks 540 nm' de maksimum absorbans vermektedir.

Şekil 5: Nitrik oksit' in NEDA ve SA ile kompleks oluşturması reaksiyonu



Reaktifler:

1. Arjinin 20 mM
2. HCl: 4 mM
3. Sulfanilik asit (SA): 20 mM
4. Naftiletilen diamin (NEDA): 12.5 mM

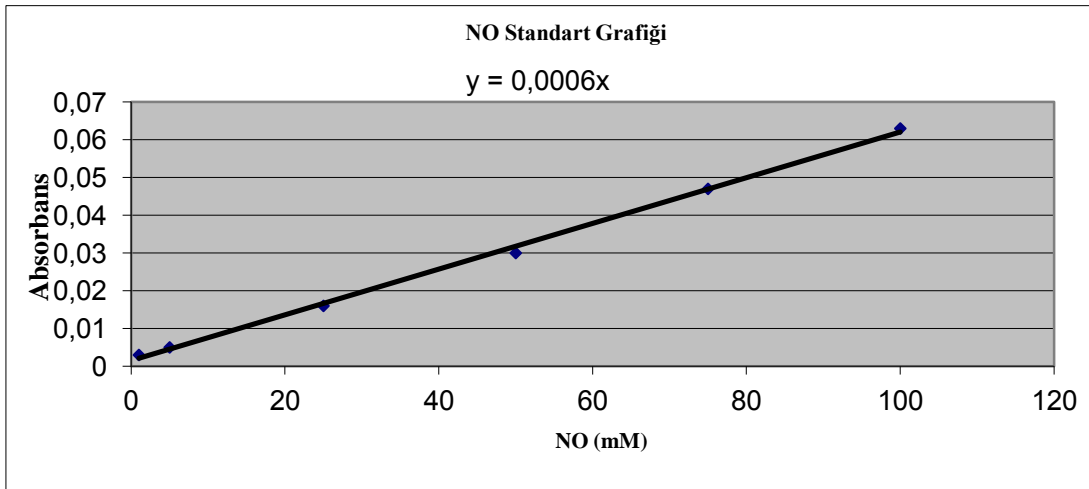
Deneyin Yapılışı:

Numune tüplerine arjinin ve numune eklenip karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kör ve numune tüplerine HCl, SA, NEDA eklendi.

Son olarak kör tüpüne arjinin eklendikten sonra kör ve numune tüpleri oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 540 nm' de suya karşı kör ve numunelerin absorbansları okutuldu.

Sonuçlar sodyum nitroprussid standart çözeltileri (1, 5, 25, 50, 75 ve 100 mM) ile yapılan çalışmadan elde edilen standart grafiklerden yararlanılarak (eğim) hesaplandı. Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg.protein olarak verildi.

Grafik 2: NO standart grafiği



CAT aktivitesi ölçümü

Numunelerdeki CAT aktivitesi tayini Aebi (161) metoduna göre yapıldı. Metodun prensibi; CAT enziminin katalizlediği $H_2O_2 \rightarrow O_2 + H_2O$ reaksiyonu gereği parçalanmış H_2O_2 'nin 240 nm'deki absorbanın azalması spektrofotometrik olarak 1-5 dakika boyunca takip edilir. H_2O_2 'nin ϵ değerinden (ϵ : 0.04098 litre/mmol.cm) CAT aktivitesi hesaplandı. Sonuçlar spesifik aktivite (SA), IU/mg.protein olarak verildi.

Paraoksonaz Tayini:

PON-1 enzimi aktivitesinin ölçümü Clement ve ark. (162)'nin tarif ettiği metoda göre çalışıldı. PON, paraoksonun p-nitrofenol ve asetik asite parçalanmasını katalizlemektedir. Reaksiyon sonucunda oluşan p-nitrofenol 405 nm'de maksimum absorbanı verir. Bu özellikten yararlanılarak PON aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifler

1. 100 mM Tris/HCl Tamponu pH: 8
2. $CaCl_2$: 2 mM $CaCl_2$ tampon ile hazırlandı.
3. Paraokson ($C_{10}H_{14}NO_6P$): 2.6 mM
4. %20'lik TCA

Deneyin Yapılışı:

Numune tüplerine 100 mM pH: 8 olan Tris/HCl tamponu, $CaCl_2$, numune ve paraokson eklendi. Kör tüplerine ise bunların yanı sıra reaksiyonu durdurmak için TCA eklendi ve karıştırıldı. 25 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Numune tüplerine de TCA eklendikten sonra 5000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı. Kör ve numunelerin absorbanları 405 nm'de distile suya karşı okutuldu.

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

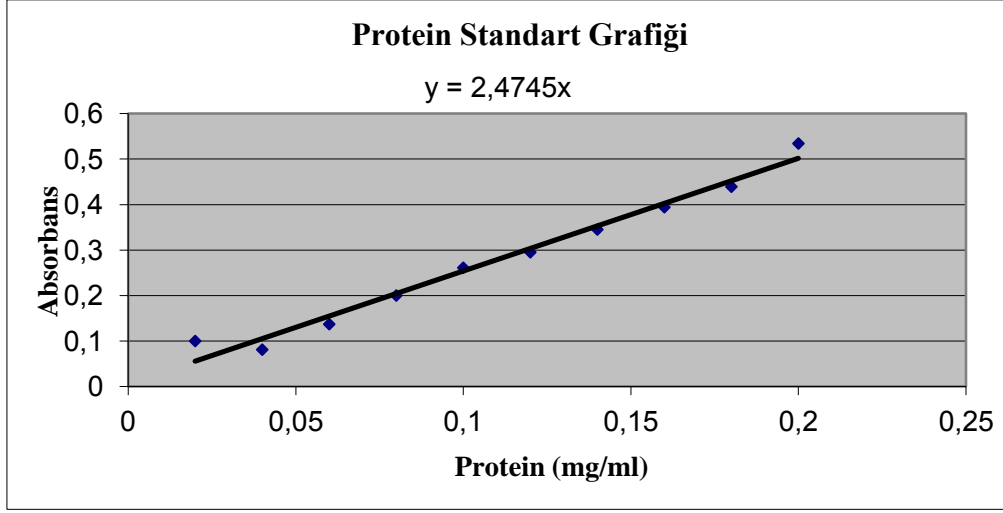
Protein Tayini:

Homojenat ve supernatantlardaki protein miktarı Lowry (163) metoduna göre yapıldı. Protein standartı olarak BSA (Sigma) kullanıldı. 0.02- 0.2 mg/ml konsantrasyon aralığında standartlar kullanılarak standart grafik çizildi ve eğimden numunelerdeki protein miktarı mg/mL olarak hesaplandı.

Metodun prensibi; alkali ortamda proteinler Cu^{2+} ile Cu^{++} -protein kompleksi oluşturarak fosfo molibdat-fosfo tungstat reaktifini (Folin-Ciocalteau-Phenol reaktifini) redükleyerek mavimor renkli ürün oluşturması esasına dayanmaktadır. Rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Folin reaktifinin ilavesinde şu önemli noktaya dikkat edilmesi metodun iyi işlemesi açısından önemlidir. Reaktif yalnız asidik ortamda dayanıklı olmasına rağmen metod gereği redüklenme olayı alkali ortamda (pH=10) gerçekleşmektedir. Bu yüzden folin reaktifi alkali bakır-protein kompleksine ilave edildikten hemen sonra iyice karıştırılmalıdır. Böylelikle folin reaktifi bozulmadan önce redüklenme gerçekleşir.

Grafik 3: Protein standart grafiği

3.5.



İstatistiksel değerlendirme

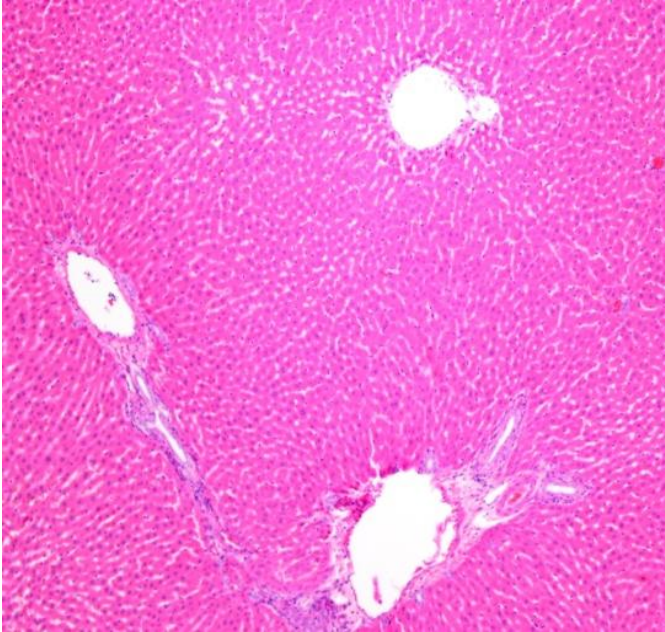
İstatistiksel değerlendirme SPSS 12.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bulguların zeti demografik veri için ortalama \pm standart sapma, diğer veriler için ortalama \pm standart hata, n (%) olarak verildi. Veriler Kruskal- Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık tespit edilen değişkenler, Bonferroni düzeltmeli Mann-Withney U testi ile değerlendirildi. Nicel verilerin değerlendirmesi chi-square veya Fisher' in kesin chi-square testleri ile yapıldı.

4. BULGULAR

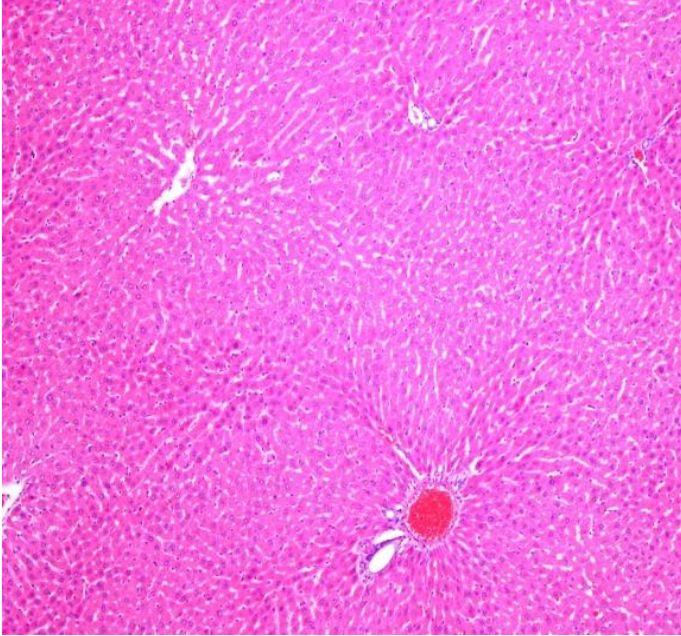
Çalışmaya alınan ratların ağırlıkları diyabet öncesi gruplar arasında benzerdi. Diyabet oluşturulan ratların ağırlıkları diyabet oluşturulmayan ratlara göre bütün gruplarda belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.0001$). Çalışma sonunda diyabet oluşturulan ratların ağırlıklarının başlangıç ağırlıklarına göre belirgin olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.0001$), (Tablo 8).

Çalışmaya alınan ratların kan glukoz değerleri diyabet öncesi gruplar arasında benzerdi. Çalışma sonunda diyabet oluşturulan ratların kan glukoz değerleri, diyabet oluşturulmayan ratlara göre bütün gruplarda belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.0001$). Diyabet oluşturulan ratların kan glukoz değerlerinin başlangıç kan glukoz değerlerine göre belirgin olarak arttığı tespit edildi ($p<0.0001$), (Tablo 9).

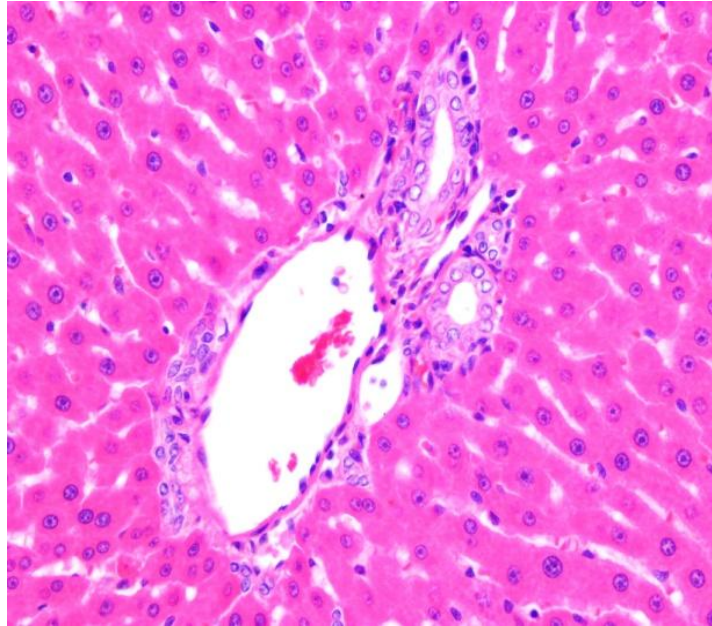
Kontrol grubundaki ratlardan Grup K' da 3 (% 50), Grup DK' da 5 (% 100) rat karaciğerinde hafif derecede histopatolojik hasar saptandı (Tablo 10, Tablo 11, Resim 1a, b, Resim 2 a, b, Resim 3).



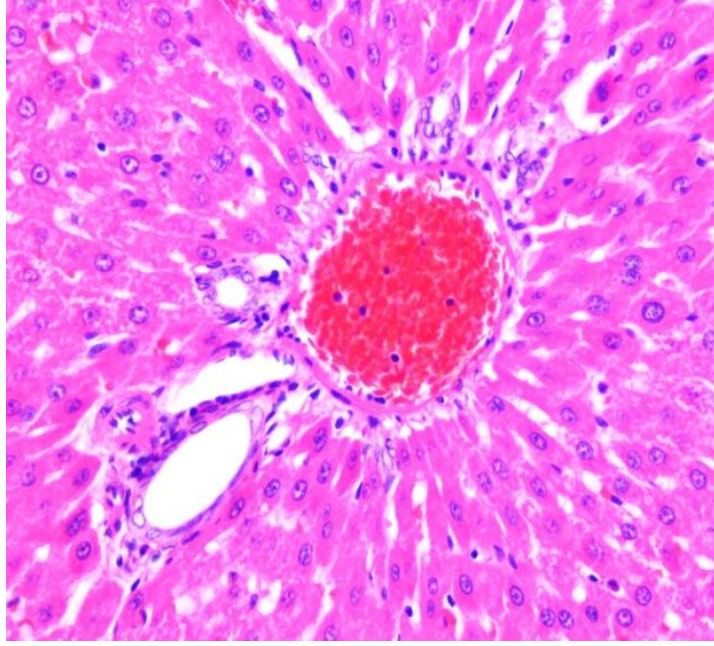
Resim 1a: Grup K karaciğer parankimi (H&EX100)



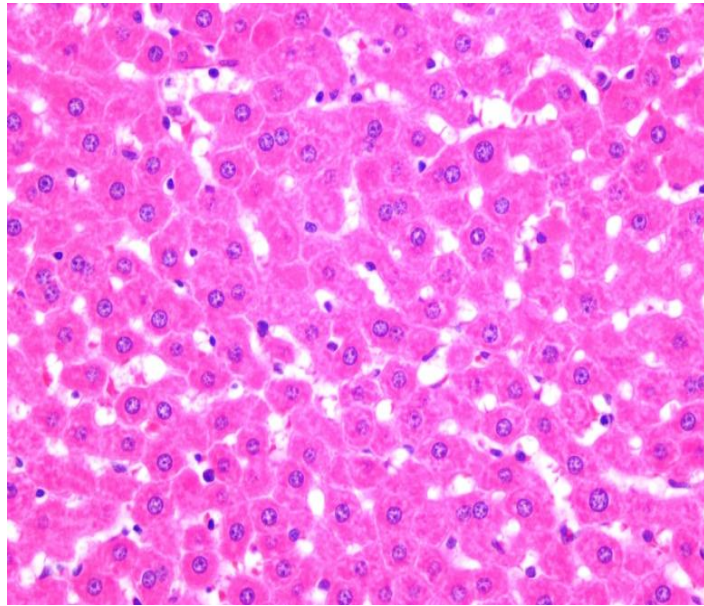
Reaim1b: Grup DK karaciğer parankimi (H&EX100)



Resim 2a: Grup K karaciğer portal alan (H&EX400)



Resim 2b: Grup DK karaciğer portal alan (H&EX400)

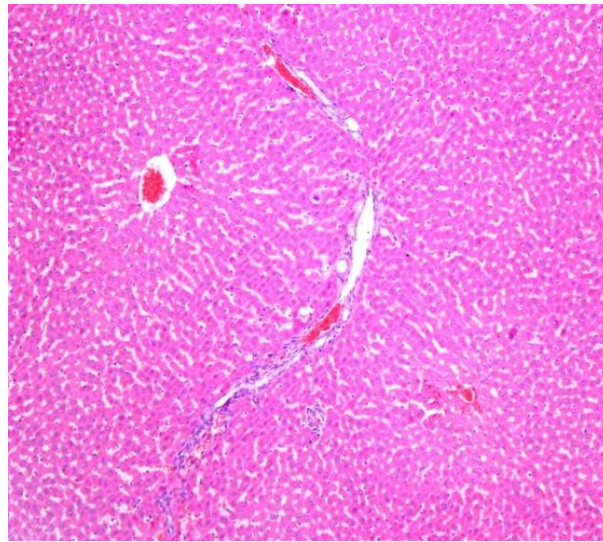


Resim 3: Grup K Lobüler alanda hepatositler (H&EX400)

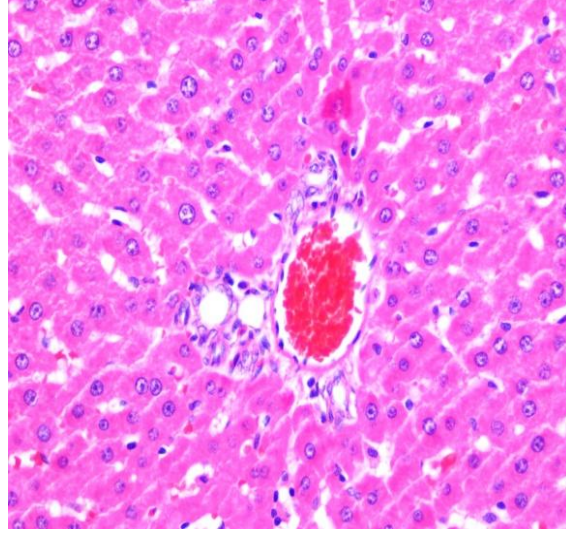
Desfluran grubunda 6 (% 100), Sevofluran grubunda 4 (% 66.7) ratın karaciğerinde hafif derecede histopatolojik değişiklik görüldü (Tablo 10, Tablo 11).

Ortalama histopatolojik skor değişikliklerinin derecesi incelendiğinde, diyabet oluşturulmayan ratlarda sevofluran ve desfluran uygulamasının OHS'yi artırmasına karşın, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10, Tablo 11). Diyabet oluşturulan ratlarda; diyabet kontrol, desfluran ve sevofluran uygulamalarının OHS' yi kontrol grubuna göre desfluran grubunda daha fazla olmak üzere her üç grupta da belirgin olarak artırdığı bulundu (Tablo 10, Tablo 12), (Grup K-Grup DK: $p=0.049$, Grup K- Grup DS: $p=0.049$, Grup K-Grup DD: $p=0.020$).

Diyabet oluşturulan ratlarda; desfluran ve sevofluran uygulamalarının OHS' yi diyabet kontrol grubuna göre desfluran grubunda artırmasına karşın, diyabet kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10, Tablo 12, Resim 1b, Resim 2b, Resim 4 a, b).



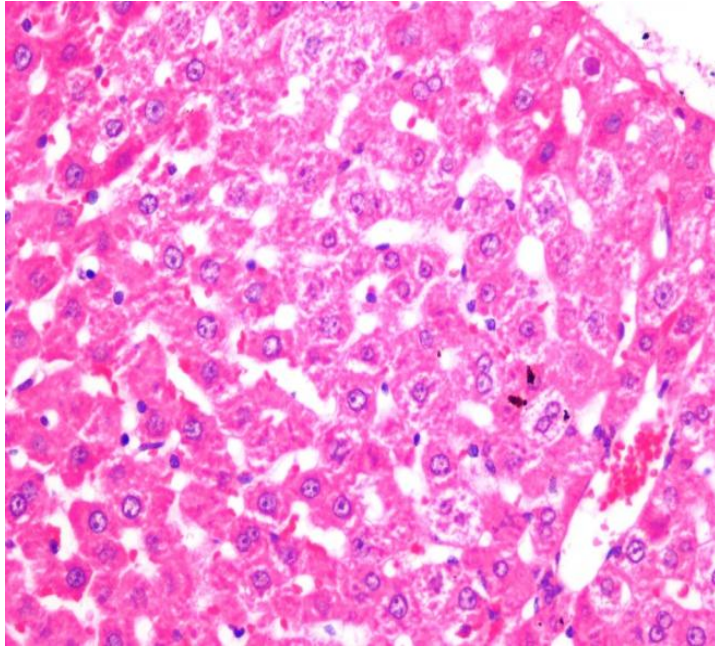
Resim 4a: DS, Karaciğer parankimi (H&EX100)



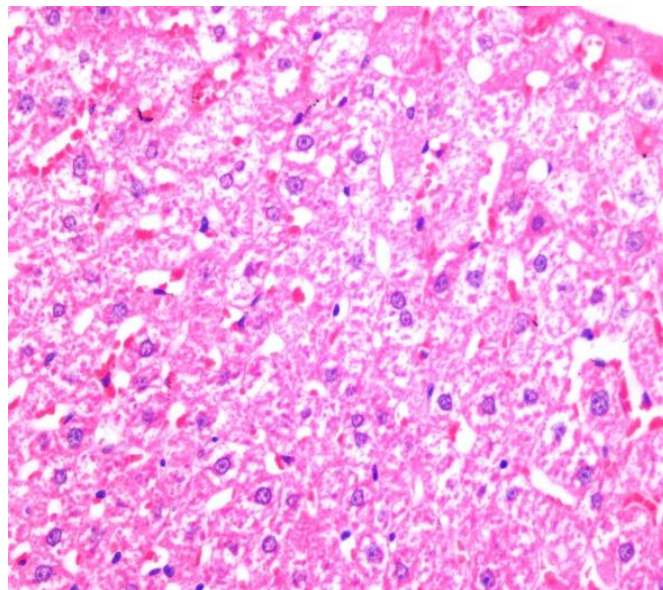
Resim 4b: DS, Karaciğer portal alan (H&EX400)

Diyabet oluşturulmayan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması HD, NP, PLİ, PNI, FN verilerinde kontrol grubuna göre değişiklik oluşturmadı (Tablo 12).

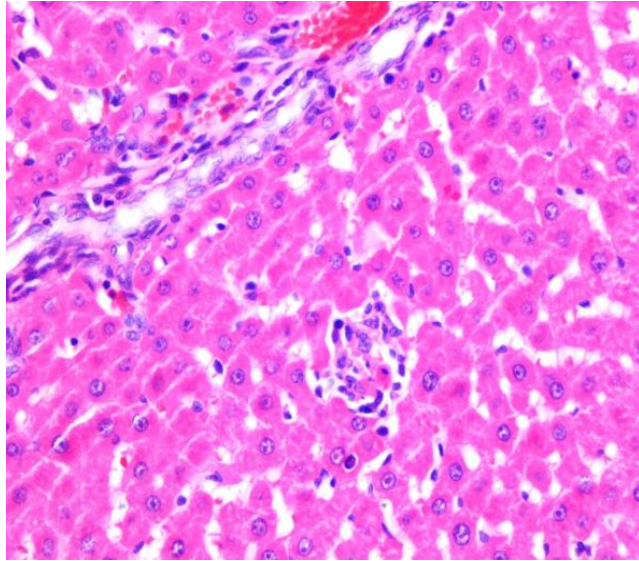
Diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması HD (Grup K- Grup DK: $p=0.003$, Grup K- Grup DS: $p< 0.0001$, Grup K- Grup DD: $p< 0.0001$) (Resim 5 a, b) ve FN (Grup K- Grup DK: $p=0.049$, Grup K- Grup DS: $p= 0.003$, Grup K- Grup DD: $p=0.003$) değerlerini kontrol grubuna göre belirgin artırdı (Tablo 12, Resim6 a, b).



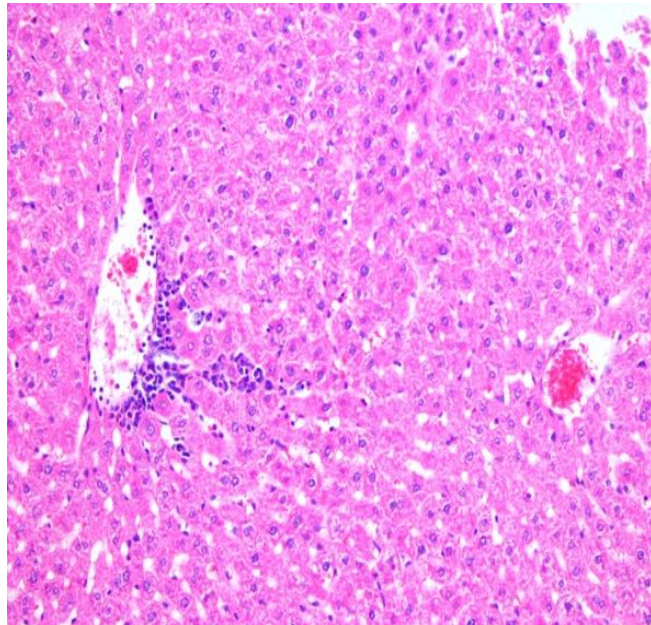
Resim 5a: Grup DS, HD (H&EX400)



Resim 5b: Grup DD, HD (H&EX400)



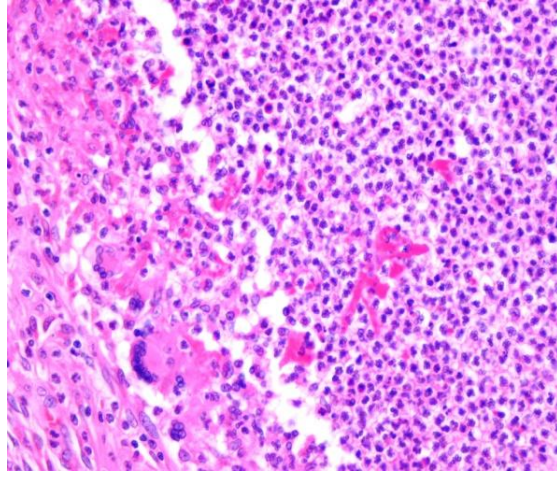
Resim 6a: Grup DS, FN, (H&EX400)



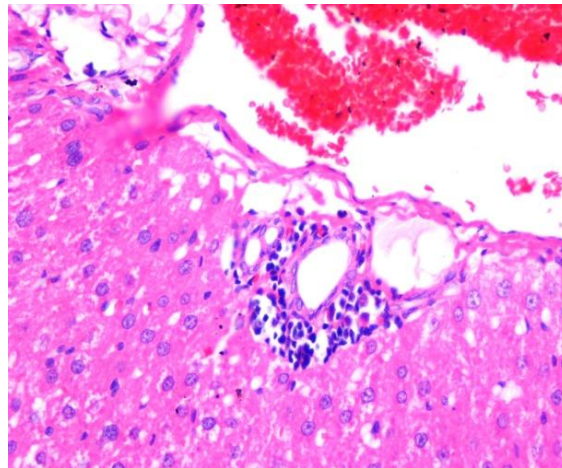
Resim 6b: Grup DD, FN (H&EX200)

Diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması HD (Grup DK- Grup DS: $p= 0.004$, Grup DK- Grup DD: $p< 0.0001$) değerlerini diyabet kontrol grubuna göre belirgin artırdı (Tablo 12, Resim 5 a, b).

Benzer şekilde diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması NP (Grup K- Grup DK: $p=0.015$, Grup K- Grup DS: $p= 0.015$, Grup K- Grup DD: $p< 0.0001$) ve PLİ (Grup K- Grup DK: $p=0.015$, Grup K- Grup DS: $p= 0.015$, Grup K- Grup DD: $p=0.011$) değerlerini kontrol grubundan belirgin olarak daha fazla artırdığı bulundu (Tablo 12, Resim 7 a, b).



Resim 7a: Grup DD, Lökosit infiltrasyonu (H&EX400)



Resim 7b: Grup DD, Mononükleer inflamasyon (H&EX400)

Diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulaması NP, PLİ, PNI, FN verilerinde diyabet kontrol grubuna göre değişiklik oluşturmadı (Tablo 12). Çalışmaya alınan tüm ratların karaciğerleri incelendiğinde PLİ hasar yok olarak tespit edildi (Tablo 10, 11, 12).

Tablo 8. Çalışmaya alınan ratların demografik verileri (ortalama ±standart sapma)

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup S (n=6)	Grup D (n=6)	Grup DS (n=6)	Grup DD (n=6)	
Başlangıç	233.8±13.9	212.5±17.7	217.5±21.2	221.8±8.4	230.7±47.5	219.0±10.4	
Bitiş	240.8±15.9	178.7±23.7*,+,&,#	223.5±13.0	228.0±10.3	180.2±13.5*,+,&,#	186.8±6.8*,+,&,#	<0

** p<0.05: Kruskal Wallis testi ile çoklu karşılaştırma; * p<0.05:Grup K ile karşılaştırıldığında; + p<0.05: Grup S ile karşılaştırıldığında; & p<0.05: Grup D ile karşılaştırıldığında; # Grup Başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında

Tablo 9. Çalışmaya alınan ratların kan glukoz değerleri (ortalama ±standart sapma)

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup S (n=6)	Grup D (n=6)	Grup DS (n=6)	Grup DD (n=6)	
Başlangıç	94.8±5.7	99.2±6.5	91.0±8.5	93.2±7.4	94.7±9.8	95.7±10.1	0

3. gün	94.8±5.7	333.0±60.6*+,&,#	91.0±8.5	93.2±7.4	382.5±67.4*+,&,#	428.3±58.9*+,&,#	<C
---------------	----------	------------------	----------	----------	------------------	------------------	----

** p<0.05: Kruskal Wallis testi ile çoklu karşılaştırma; * p<0.05:Grup K ile karşılaştırıldığında; + p<0.05: Grup S ile karşılaştırıldığında; & p<0.05: Grup D ile karşılaştırıldığında; # Grup Başlangıç

	Grup K (n=6)		Grup DK (n=5)		Grup S (n=6)		Grup D (n=6)		Grup DS (n=5)		Grup DD (n=6)	
	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%	HHOS	%
rlı olgu	3	50	5	100	4	66.7	6	100	5	100	6	100
	0		4		2		1		5		6	

değeri ile karşılaştırıldığında

	0		3		1		1		3		6	
	0		0		0		0		0		0	
	3		5		4		6		5		6	
	2		5		2		5		5		5	
S	5		17		9		13		18		23	
S	1.00±0.63		4.00±1.14		1.80±0.66		2.60±1.21		4.00±1.14		4.60±1.17	

Tablo 10. Ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verileri (ortalama± standart hata, n(%))

HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu, FN: fokal nekroz, THS: toplam hasar skoru, OHS: ortalama hasar skoru

Tablo 11. Diyabet oluşturulmayan ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Rat no	Grup K (n=6)					Grup S (n=6)					Grup D (n=6)				
	HD	NP	PNİ	PLİ	FN	HD	NP	PNİ	PLİ	FN	HD	NP	PNİ	PLİ	FN
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1
3	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1
4	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1
5	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu, PNİ: portal nötrofil infiltrasyonu, FN: fokal nekroz

Tablo 12. Diyabet oluşturulan ratların histopatolojik olarak saptanan karaciğer hasar verilerinin ayrıntılı dökümantasyonu

Rat no	Grup DK (n=5)					Grup DS (n=5)					Grup DD (n=6)				
	HD	NP	PNI	PLİ	FN	HD	NP	PNI	PLİ	FN	HD	NP	PNI	PLİ	FN
1	0	0	0	1	1	2	0	0	1	2	2	1	0	1	1
2	1	0	0	1	1	2	0	0	1	2	2	1	0	1	1
3	1	1	0	1	1	2	1	0	1	1	2	1	0	1	2
4	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	2	1	0	1	2
5	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	2	1	0	1	2
6											2	1	0	1	0

HD: hidropik dejenerasyon, NP: nükleer polimorfizm, PLİ: portal lenfosit infiltrasyonu, PNI: portal nötrofil infiltrasyonu, FN: fokal nekroz

Gruplar karaciğer dokusu TBARS düzeyi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). TBARS düzeyi K grubuna göre Grup DK, Grup DS ve Grup DD gruplarında anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.008$, $p<0.0001$, $p=0.0001$, sırasıyla), Grup S ve D' de TBARS düzeyi kontrol grubuna göre artmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13).

Benzer şekilde; gruplar karaciğer dokusu NOS enzim aktivitesi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.013$). NOS enzim aktivitesi K grubuna göre Grup DK, Grup DS ve Grup DD gruplarında anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.008$, $p=0.022$, $p=0.002$, sırasıyla), Grup S ve D' de NOS enzim aktivitesi kontrol grubuna göre artmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13).

Gruplar karaciğer dokusu CAT enzim aktivitesi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). CAT enzim aktivitesi K grubuna göre Grup DS ve Grup DD gruplarında anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.039$, $p=0.002$, sırasıyla), Diğer gruplarda CAT enzim aktivitesi kontrol grubuna göre benzer bulundu (Tablo 13).

Benzer şekilde; gruplar karaciğer dokusu PON enzim aktivitesi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.033$). PON enzim aktivitesi K grubuna göre Grup DS ve Grup DD gruplarında anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0.006$, $p=0.005$, sırasıyla), Diğer gruplarda PON enzim aktivitesi kontrol grubuna göre azalmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13).

Gruplar karaciğer dokusu GST enzim aktivitesi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.037$). GST enzim aktivitesi DS

grubunda; Grup K, Grup S ve Grup D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.023$, $p=0.030$, $p=0.028$, sırasıyla), Benzer şekilde DD grubunda da; Grup K, Grup S ve Grup D gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0.019$, $p=0.026$, $p=0.024$, sırasıyla). Grup S, D ve DK' da GST enzim aktivitesi kontrol grubuyla benzer bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Ratların karaciğer dokusunda oksidan durum parametreleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup K (n=6)	Grup DK (n=6)	Grup S (n=6)	Grup D (n=6)	Grup DS (n=6)	Grup D
TBARS (nmol/mgpro)	0.05±0.02	0.09±0.02*	0.08±0.03	0.07±0.02	0.12±0.02*	0.12±
CAT (IU/mg pro)	5941.8±674.3	6312.3±503.2	5395.1±764.1	5643.6±740.2	6854.6±613.7*	7374.2±
NOS (IU/mg pro)	0.47±0.26	1.19±0.52*	0.63±0.41	1.03±0.46	1.09±0.64*	1.35±
PON (IU/mg pro)	601.1±447.5	389.8±123.4	467.2±192.1	429.3±331.5	176.6±79.2*	164.9±
GST (IU/mg pro)	0.22±0.15	0.42±0.28	0.26±0.17	0.25±0.10	1.05±0.60*,+,&	1.08±1.2

** p<0.05: Kruskal Wallis testi ile çoklu karşılaştırma; * p<0.05:Grup K ile karşılaştırıldığında; +

p<0.05: Grup S ile karşılaştırıldığında; & p<0.05: Grup D ile karşılaştırıldığında.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, streptosozin (STZ) ile diyabet oluşturduğumuz ratlarda, desfluran ve sevofluranın karaciğer dokularında histopatolojik olarak hafif-orta derecede hasara yol açtığını ve bu hasarın desfluran grubunda klinik önemi olmamakla beraber, sevofluran grubundan daha fazla olduğunu gözlemledik.

Karaciğer; vücudun hayati fonksiyonlarının düzenlenmesi ve sürdürülmesinde bir dizi rol oynamaktadır. Bunlar arasında büyüme, üreme, hastalıklarla mücadele, besin ve enerji sağlanması gibi birçok biyokimyasal olay yer almaktadır. Yüksek dozda alınan veya bazen de terapötik aralıkta kullanılan medikal ajanlar, hepatik hasarlanmaya neden olabilmektedir. Bu karaciğer hasarlanması subklinik hafif enzim yüksekliği şeklinde olabileceği gibi ölümcül karaciğer yetmezliğine de neden olabilmektedir (75).

Son yıllarda anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmakta olan halojenli inhalasyon anesteziklerine bağlı karaciğer hasarlanması perioperatif veya postoperatif dönemde karşımıza çıkabilmektedir. İnhalasyon anesteziklerine karşı gelişen hepatotoksisite olgularında çoğunlukla halotan neden olarak gösterilmiş olsa da desfluran ve sevofluran ile ilgili hepatotoksisitenin gittikçe arttığı dikkati çekmektedir (3, 8).

Desfluran, karaciğerde halotan gibi CYP enzimleri ile metabolize olmaktadır. Desflurana ait hepatotoksisite mekanizması da bu nedenle enfluran, izofluran ve halotana benzer şekilde ancak daha seyrek olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde desflurana ait hepatotoksisite genellikle erişkinlerde (8, 9, 30-33) tanımlanmakla beraber, nadir de olsa pediatrik olgularda da gelişebileceği bildirilmiştir (3). Cote ve ark. (3) 15 aylık Mobius Sendromlu bir bebeğe yaşamının ilk gününde trakeaösefagial fistül onarımı ve 10 aylık iken gastrotomi açılması için izofluran-remifentanil anestezisi uygulamışlardır. Semptomatik gastrik regürjitasyon, gastrik boşalmada yavaşlaması bulunan ve Nissen fundoplikasyonu

planlanan olguya bu son operasyon için desfluran-remifentanil anestezisi uygulanması tercih etmişlerdir. Postoperatif 2. gün gastrik kanaması olan olgunun 3. gün karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır. 9. gün klinik iyileşme sonucu taburcu edilmiştir.

Benzer olarak Berghaus ve ark. (8) sundukları olguda daha önceki anestezi öyküsünde izofluran ve halotan kullanılmış olan 37 yaşında kadın hastaya, tibia kırığı nedeniyle yapılan operasyon için desfluran ile genel anestezi uygulamışlardır. Postoperatif 14. günde sarılık, kaşıntı, kusma ve epigastrik ağrı ile tekrar başvuran hastanın tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde artış, pıhtılaşma faktörlerinde azalma saptanmıştır. Yapılan abdomen USG' sinde diffüz hepatik parankimal heterojenite gözlenmesi üzerine karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Histopatolojik incelemede sentrilobüler nekroza hafif lobüler ve portal inflamasyonun eşlik ettiği saptanmış olup, anti-TFA IgG antikorlarını postoperatif yüksek saptamışlardır. Cote ve ark. (3)' nin sundukları pediatrik olgu ile Berghaus ve ark. (8)' nin sundukları erişkin olguda desfluran ile indüklenen hepatotoksisite nedeninin daha önce uygulanan halojenli volatil ajanlara bağlı gelişen immün sensitizasyon olabileceği bildirilmiştir.

Sevofluranın hızlı bir şekilde karaciğerde metabolize olması ve metabolitlerinin karaciğer proteinleri ile birleşmemesi nedeniyle hepatotoksisitenin immünojenik mekanizmalarla değil multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir. Oluşturduğu bileşik A ile humoral immün yanıtı tetikleyerek (80), sitozolik serbest kalsiyumu artırarak (83) ve serbest radikalleri artırarak (155) hepatosit hasarına neden olmaktadır.

Son yıllarda, çocuk (6, 7) ve erişkin (79, 80, 82-85) yaşlara ait olmak üzere, sevoflurana ait hepatotoksisite olguları gittikçe artmaktadır. Alotaibi (7)' nin sunduğu olguda 6 yaşında kız hastada posterior fossa tümörü cerrahisi için, %40 oksijen- hava karışımı içinde %1.5-2 konsantrasyonda yaklaşık 8 saat boyunca sevofluran kullanılmıştır. Postoperatif birinci günde hastada karaciğer enzimlerinde yükselme, hemoglobin ve trombosit

değerlerinde düşme saptanmıştır. Yapılan abdomen ultrasonografisinde periportal ekojenite artışı saptanan hastanın ailesi karaciğer biyopsisini kabul etmemiştir. Postoperatif dördüncü günde bilinci kötüleşen hasta intraventiküler hemoraji ve hidrosefali saptanması nedeniyle tekrar opere edilmiş ve anestezisi sırasında propofol ile intravenöz anestezi uygulanmıştır. Postoperatif derin koma hali devam eden hasta 9. gününde de kaybedilmiştir. Yazar postoperatif hepatotoksisiteyi açıklayacak sevofluran uygulamasından başka bir neden bulamadıklarını bildirmiştir.

Singhal ve ark. (80)' nin bildirdiği başka bir olguda da 37 yaşında erkek hastaya abdominal duvarda kitle operasyonu için sevofluran anestezisi uygulanmıştır. Hasta postoperatif 3. gününde şiddetli bulantı, kusma ve sarılık ile tekrar hastaneye başvurmuş ve yapılan laboratuvar incelemesinde artmış karaciğer enzimleri, kanama parametrelerinde uzama ve hiperbilirubinemi saptanmıştır. Tüm immünolojik ve serolojik değerleri normal çıkan hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve histopatolojik olarak incelenen preperatlarda sentrilobüler hepatosellüler balon dejenerasyonu, rozet formasyonları ve sitoplazmik safra tıkanıklıkları saptanmıştır. Santral venüller ve sinüzoidlerin etrafında plazma hücreleri, lenfositler ve seyrek eozinofiller içeren hücrel infiltratlar saptanmıştır. Akut, ilaçla indüklenen hepatotoksisite düşünülen hasta konservatif tedavi ile gözlenmiş ve yaklaşık 4.5 ay sonra laboratuvar değerleri normale dönmüştür. Yazarlar sevofluranın diğer halojenli anesteziklere göre hafif karaciğer disfonksiyonu bulunan hastalarda daha güvenilir olabileceğini, nadir de olsa hepatotoksisite gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Halojenli volatil anesteziklerle indüklenen hepatik disfonksiyon, önemli bir tanısal sorun oluşturmaktadır; çünkü gelişen karaciğer hasarının altında yatan nedeni ve patojenik mekanizmaları değerlendirmek zordur (82). Anesteziye bağlı hepatik toksisitenin tanısında karaciğer enzimlerinin artışı altın standart olarak kabul edilmiş olmasına karşın, karaciğer dışında başka organlarda da aminotransferazların olması tanıda spesifiteyi azaltmakta; hafif

ve geçici hasarın belirlenmesinde enzim ölçümlerinin yararını kısıtlamaktadır (157, 164). Bu nedenle çalışmamızda hepatotoksisitenin kesin göstergesi olan histopatolojik incelemeyi tercih ettik.

Demirel ve ark. (156) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada halotan, izofluran ve sevofluranın karaciğerdeki histopatolojik hasarlarını incelemişlerdir ve sonuçta volatil ajanlardan halotanın en fazla, izofluranın halotandan daha az ancak sevoflurandan daha fazla oranda hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde halotan ve sevofluranın ratların karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelendiği Saubhia ve ark. (77)' nin çalışmasında, sevofluranın halotana göre karaciğer parankiminde mikroskobik hasara neden olmadığı vurgulanmıştır. Ancak Özer ve ark. (165) ise sevofluran uyguladıkları ratların karaciğer dokularında şiddetli hidropik dejenerasyon, sinuzoidal konjesyon ve dilatasyon ile birlikte hafif şiddette sentrilobüler nekroz ve ödem saptamışlardır.

Çalışmamızda, Demirel ve ark. (156) ve Saubhia ve ark. (77)' nin sonuçlarına benzer olarak kontrol grubu ile sevofluran uyguladığımız ratların karaciğer dokuları arasında histopatolojik olarak HD, NP, PLİ, PNİ ve FN açısından fark saptayamadık. Sevofluran uygulaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ortalama hasar skoru (OHS) artışına neden oldu. Özer ve ark. (165)'nin sevoflurana bağlı olarak daha yoğun bir hasar gördüklerini belirtmelerinin nedeni olarak, eşit sürede ancak bizim çalışmamızdan daha yüksek konsantrasyonda sevofluran uygulamaları olabileceğini düşünmekteyiz.

Desfluranın karaciğer üzerindeki histopatolojik etkilerinin değerlendirildiği Katı ve ark. (166)' nin çalışmasında ratlara farklı konsantrasyonlarda ve sürelerde anestezi uygulanmıştır. Desfluranın, 1 MAK' tan 3 saat boyunca uygulandığında, ratların karaciğerlerinde parsiyel bileşik (konfluent) nekrozlara, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonlarına neden olduğu; 1 saat uygulanan ratlara göre, hafif hepatosellüler balon dejenerasyonu ve perivenüler fokal nekroz alanlarının daha fazla oranda olduğu saptanmıştır.

Desfluranın 2 MAK ve 1 saat boyunca uygulandığı ratlarda ise spoty ve konfluent nekrozlar ile nadir balon dejenerasyonları gözlenirken, 3 saat uygulanan ratlarda ise konfluent nekroz alanları, fokal balon dejenerasyonları ve ek olarak nadir mikroveziküler steatozis gözlenmiştir. Yazarlar, klinik herhangi bir bulgusu olmasa da desfluranın karaciğerde hücrel değişikliklere neden olduğunu vurgulamışlardır.

Arslan ve ark. (157) ise desfluran ve sevofluranın karaciğer üzerine histopatolojik etkilerini yaş ve cinsiyet bağımlı olarak incelemişlerdir. Karaciğer preperatları histopatolojik olarak incelenmiş hasar skorları hesaplanmıştır. Sonuç olarak desfluranın yaşlı erkek, yaşlı dişi ve genç dişi ratlarda hafif- orta derecede hepatik hasar oluşturduğunu; genç erkek ratlarda ise herhangi bir değişikliğe neden olmadığını belirtmişlerdir.

Genç erkek ratları kullandığımız çalışmamızda Arslan ve ark. (157)' nin bulgularına benzer olarak, desfluranın kontrol grubuna göre karaciğer dokusunda histopatolojik hasara neden olmadığını saptadık.

Deneyssel olarak DM; diyet, kimyasal veya cerrahi metotlarla oluşturulabilmektedir. Kimyasal ajanlarla oluşturulan diyabet modellerinin, diğer deneyssel modellere göre daha ucuz olması; daha kolay geliştirilebilmesi; pankreastaki beta hücrelerini tahrip ederken alfa ve delta hücrelerine zarar vermemesi; ketozis ve mortalitenin göreceli olarak daha az olması gibi çok sayıda avantajı bulunmaktadır. Alloksan ve STZ sıklıkla deneyssel diyabet oluşturmak için kullanılan kimyasal ajanlardır (167). Alloksanın diyabetojenik dozları ile toksik dozlarının birbirine çok yakın olması kullanımını kısıtlamaktadır. Diyabetojenik dozlarda alloksan uygulanması sonrasında bazı hayvanlarda diyabetin gelişmediği, bazı hayvanların ise öldüğü gözlenmiştir (168). STZ' nin diyabetojenik doz aralığı alloksan kadar dar olmadığı için çalışmamızda STZ ile diyabet oluşturmayı tercih ettik.

Ratlarda STZ' nin deneysel diyabet oluşturmak için önerilen dozu 35-65 mg/kg (167) olmasına karşın literatürde 30 mg/kg (169) gibi düşük ve 80 mg/kg (130) gibi yüksek dozların kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Buradan yola çıkılarak çalışmamızda STZ dozunu önerilen doz aralıklarında bulunan 55 mg/kg olarak tercih ettik.

Çalışmamızda tüm gruplardaki ratlarda başlangıç kan şekerleri benzerdi. STZ enjeksiyon sonrası 3. günde bakılan kan şekerlerini literatürle uyumlu olarak diyabetik gruplarda (Grup K, Grup S, Grup D) kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Dolayısıyla STZ' nin 55 mg/kg dozunun DM oluşturulması için yeterli bir doz olduğunu düşünmekteyiz.

Arslan ve ark (153) 65 mg/kg' dan uyguladıkları STZ ile diyabet oluşturdukları çalışmaları sırasında diyabetik gruplardan 4 ratın öldüğünü bildirmişlerdir. Bu ölümlerin nispeten yüksek doz STZ uygulanmasıyla ilgili olabileceğini ve bu nedenle deneysel diyabet oluşturulması sırasında düşük dozlarda STZ uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır. Deneysel diyabet modellerinde ilk 24 saatteki rat ölümlerinin bir başka nedeni de STZ enjeksiyonu ardından 4-8. saatlerde meydana gelen geçici hipoglisemik faz olduğu bildirilmektedir (168). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda mortalite gelişimini en aza indirebilmek amacıyla STZ' yi önerilen doz aralıklarında uyguladık ve ratların içme sularına ilk 24 saatte %5 glukoz solüsyonu ekledik. Buna rağmen çalışmamız sırasında biri grup DK, diğeri de grup DS' den olmak üzere 2 rat kaybı meydana geldi. Bu kayıpların, diyabetin seyri sırasında meydana gelebilecek ani hiperglisemi ve ketoasidoza bağlı olabileceğini ve mortalitenin daha sıkı kan şekeri takibi ve düzenli insülin tedavisi ile azalabileceğini düşünmekteyiz.

Di Naso ve ark. (170), Arslan ve ark. (153) ve Edremitlioğlu ve ark. (171) STZ ile diyabet oluşturdukları çalışmalarında kontrol gruplarına göre diyabetik gruplarda ratların ağırlıklarını azalmış olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda tüm gruplarda başlangıç

ağırlıkları benzer olarak bulunmasına karşın, bir ay sonunda literatüre benzer olarak, diyabet oluşturduğumuz gruplarda (Grup DK, Grup DS, Grup DD) ağırlıkları diğer gruplara göre (Grup K, Grup S, Grup D) anlamlı derecede azalmış olarak saptadık.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, artmış karaciğer enzimlerinin en yaygın nedenleri arasındadır ve tip 2 DM' ye en sık eşlik eden karaciğer patolojisidir. Diyabetin eşlik ettiği yağlı karaciğer makrovezikülerdir. Histolojik olarak daha çok perivenüler parankimal dokuda hasara neden olsa da portal ve periportal lezyonlar da karşımıza çıkabilmektedir. Trigiliseridlerin hepatositlerde birikimi ile basit steatozis meydana gelir (109). Gökalp ve ark. (112) ve Özkaya ve ark.(172)' larının yapmış oldukları araştırmalarda diyabetli hastalarda hepatosteatozun yüksek oranda saptanabileceği vurgulanmıştır.

Hepatosteatozun tanısında her ne kadar USG sıklıkla kullanılsa da altın standart karaciğer biyopsisidir (109, 112). Çalışmamızda diyabetin karaciğer üzerindeki etkilerini inceleyebilmek amacıyla histopatolojik değerlendirme yöntemini tercih ettik.

Vardı ve ark. (173) diyabetik sıçanların karaciğerlerinde ilk dikkati çeken bulgunun hepatositlerdeki şişme, nükleusların çapının artması ve santral ven etrafındaki ışınal yerleşimin bozulması olduğunu saptamışlardır. Diyabetik karaciğerdeki hücresel şişmenin, zedelenen hücrelerin hemen hepsinde ortaya çıkan ilk belirti olduğunu ve artan oksidatif strese bağlı olarak hücre membranı bütünlüğünün bozulması anlamına geldiğini belirtmişlerdir.

Halıgür ve ark. (174) çalışmalarında ratlarda pankreas, karaciğer ve böbrekte diyabetin erken dejeneratif etkileri immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. STZ uyguladıktan 3 gün sonra ratlarda hiperglisemi, glukozüri ve makroskopik olarak normal buldukları karaciğerlerde 3, 4 ve 5. günlerde histopatolojik olarak hafif düzeyde dejeneratif değişiklikler

saptamışlardır. Yazarlar diyabetin neden olduğu doku hasarının çok erken dönemlerinde bile gözlenebileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak diyabet oluşturulan rat karaciğerlerinde hafif düzeyde HD, PLİ ve FN saptadık. Çalışmamızdan elde edilen histopatolojik bulgulara göre diyabetin neden olduğu doku hasarının diyabetin erken dönemlerinde bile meydana gelebileceğini düşünmekteyiz.

Lipid peroksidasyonu hücrel oksidatif durumun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan göstergelerdendir. MDA, poliansature yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile yıkılmasıyla oluşan bir son üründür ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılabilir (117, 175). Desfluranın veya sevofluranın kullanıldığı çalışmalarda MDA düzeylerinin değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir (155, 175-178).

Dikmen ve ark. (155) ratlarda desfluran ve sevofluranın serbest radikallere etkilerini araştırmışlar ve sevofluran grubunda, desfluran grubuna göre MDA' yı daha yüksek saptamışlardır. Buna karşın Türkan ve ark. (175)' nin ratlardaki çalışmasında MDA düzeylerinin, hem desfluran hem de sevofluran gruplarında karaciğer, beyin ve böbrek dokularında belirgin şekilde azaldığını, akciğer dokularında ise arttığını göstermiştir.

Benzer şekilde Sıvacı ve ark. (177)' nin sevofluran ve desfluranın laparoskopik cerrahi olgularında oksijen radikalleri üzerine olan etkilerini araştırdığı çalışmalarında. Sevofluran uygulanan grupta kontrol grubuna göre, MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamamışlardır. Desfluran grubunda ise, sevofluran grubuna göre MDA'yı daha yüksek olarak saptamışlardır. Ceylan ve ark. (178) da desfluran ve propofolün oksidan ve antioksidan etkilerini kıyasladıkları çalışmalarında MDA seviyelerini desfluran grubunda daha yüksek saptamışlardır.

Çalışmamızda Sıvacı ve ark. (177) ile uyumlu olarak sevofluran grubunda MDA düzeylerini artmış olarak saptadık, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Desfluran grubunda MDA, Ceylan ve ark. (178)' nin çalışmasına benzer şekilde artış göstermekteydi ancak istatistiksel olarak anlamlı yoktu.

Lipid peroksidasyonu, diyabette artmış serbest radikallere bağlı hücresel hasardaki en önemli mekanizmalardan biridir. Spesifik olmamakla birlikte diyabette MDA' nın lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (121, 125, 127, 171, 179-181).

Ulus ve ark. (179) yaptıkları bir çalışmada diyabetik ratların beyin ve kalp dokularında MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, böbrek dokusunda ise anlamlı bir artış gözleyememişlerdir. Özer ve ark. (121) ise STZ ile diyabetik hale getirilen ratlarda kontrol grubuna göre karaciğer MDA düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

Edremitlioğlu ve ark. (171) ratlarda orta ve uzun süreli DM' nin akciğer, aort, kalp, dalak, karaciğer ve böbrekler gibi çeşitli dokulardaki oksidatif hasarını araştırmışlardır. STZ uygulamasından sonra orta süreli DM oluşturmak için 8 hafta, uzun süreli DM oluşturmak için ise 16 hafta beklemişlerdir. Diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre, oksidatif hasarın göstergesi olarak MDA düzeyleri akciğer dokusu dışında incelenen tüm dokularda daha yüksek bulunmuştur.

Kumawat ve ark. (127) da yapmış oldukları klinik çalışmada lipid peroksidasyonu ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında yaşları 50-70 arasında değişen 50 diyabetik hastada, kontrol grubuna göre MDA düzeylerini artmış olarak saptamışlardır.

Literatür ile uyumlu olarak DM oluşturduğumuz ratlarda MDA enzim aktivitesinin diyabet oluşturulmayan ratlara göre belirgin olarak arttığını saptadık. MDA enzim aktivitesi DM' li ratlara hem desfluran hem de sevofluran uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre

belirgin şekilde artmasına karşın diyabet kontrol grubuna benzerlik göstermiştir. Bu sonuçlara göre diyabette artan lipid peroksidasyonuna, uyguladığımız inhalasyon ajanlarının istatistiksel olarak bir etkisinin olmadığını saptadık.

Katalaz, esas olarak peroksizom denen hücre organellerinde bulunur ve H_2O_2 ' nin su ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar. SOD ve CAT' nin ilk reaktif ürünler olan süperoksit radikal ve hidrojen peroksidi katalize edici etkileri nedeniyle teorik olarak antioksidan etkilerinin diğer antioksidanlara göre avantajlı olabileceği düşünülmektedir (115, 182). Volatil ajanların CAT düzeyine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; Dikmen ve ark. (155) CAT düzeylerinde artış, Watanabe ve ark. (183) ve Bezerra ve ark. (184) ise azalış saptamışlardır.

Dikmen ve ark. (155) tekrarlayan sevofluran ve desfluran uygulamalarının serbest oksijen radikallerini artırdığını ve buna bağlı olarak antioksidan mekanizmanın devreye girerek CAT aktivitesini artmış olabileceğini belirtmişlerdir. Bezerra ve ark. (184) ise CAT enzim aktivitesinin sevofluranın metabolizmasına sonucu ortaya çıkan florid iyonuna bağlı inhibe olabileceğini düşünmektedirler.

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda Bezerra ve ark. (184)' na benzer olarak CAT aktivitesinin sevofluran ve desfluran verilen gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azaldığını tespit ettik. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmayışının nedeni, Bezerra ve arkadaşlarına göre daha az konsantrasyonda ve daha kısa süreli anestezi ajan uygulamış olmamızdan ve yeterli florid iyonu oluşmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Diyabetiklerde yapılan çalışmalarda CAT aktivitesinin artış gösterebildiği gibi (130-132, 170), azalış da gösterebileceği saptanmıştır (171, 185).

Kakar ve ark. (130) STZ ile oluşturdukları diyabet modelinde karaciğer ve pankreas dokusundaki oksidatif stresi değerlendirmişlerdir. Kontrol grubuna göre diyabetik grupta CAT enzim aktivitesini artmış olarak saptamışlardır.

Bukan ve ark. (131) yaptıkları çalışmada diyabetik ratlarda karaciğer dokusundaki lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi değerlendirmişlerdir. Kısa dönem etkileri değerlendirmek için STZ enjeksiyonu ardından 8 hafta, uzun dönem etkileri değerlendirmek için de 24 hafta beklemişlerdir. Diyabetik ratlarda kısa dönemde CAT enzim aktivitesinin karaciğerde kontrol grubuna göre değişmediğini; uzun dönemde ise arttığını saptamışlardır. Sonuç olarak diyabetin artmış bir oksidatif stres durumu olduğunu ve oksidatif hasarın derecesinin diyabetin süresi ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır.

Diyabetik hastalarda Memişoğulları ve ark. (132)'nin diyabetik hastaları değerlendirdikleri çalışmada diyabetli grupta kontrol grubuna göre CAT enzim aktivitesi artmış olarak saptanmıştır.

Di Naso ve ark. (170) STZ ile diyabet oluşturdukları ratların karaciğerlerinde, eksojen verilen SOD' nin etkilerini araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre CAT aktivitesini diyabetik grupta kontrol grubuna göre artmış olarak saptamışlardır.

Abou-Seif ve ark. (185) klinik çalışmalarında tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda lipid peroksidasyonu ve oksidatif durumu araştırmışlardır. Her iki diyabet grubunda da kontrol grubuna göre CAT enzim aktivitesini anlamlı derecede azalmış tespit etmişlerdir. Edremitlioğlu ve ark. (171) da 8 hafta ve 16 hafta gruplarında diyabetin dalak, karaciğer ve böbrek dokularında, kontrol grubuna göre CAT enzim aktivitelerinin belirgin azalmış olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda Bukan ve ark. (131)'na benzer olarak diyabetin erken dönemde karaciğer dokusuna etkilerini inceledik ve CAT enzim aktivitesini kontrol grubu ile benzer bulduk. DM' li ratlara hem desfluran hem de sevofluran uygulanması CAT enzim aktivitesini

diyabet oluşturulmayan ratlara göre belirgin olarak artırdı. Diyabet kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise DM' li ratlara anestezi uygulanması, CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan bir artışa neden oldu.

İlaç intoksikasyonuna bağlı karaciğer hasarı ve karaciğer hastalıklarında hepatosellüler bütünlüğün duyarlı bir göstergesi olan GST değeri histolojik değişikliklerle daha iyi korelasyon gösterir. GST hepatosellüler hasarlanmadan hemen sonra dolaşıma hızlıca bırakılır ve bu tespit hepatosellüler değişimin hızlı indikatörü olarak kullanılabilir (1). Sevofluran ve desfluran ile yapılan çalışmalarda; Arslan ve ark (154), Dikmen ve ark (155) GST düzeylerini yüksek, Watanane ve ark (183) düşük, Arslan ve ark. (1) ile Schmidt ve ark (186) ise değişmemiş olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda, Arslan ve ark. (1) ve Schmidt ve ark. (186)' nın desfluran kullandıkları çalışmalarına benzer olarak, GST enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre değişiklik saptamadık. Sevofluran grubunda da GST aktiviteleri benzerdi. Sevofluran ve desfluran uyguladığımız gruplarda histopatolojik olarak hasar oluşmadığından GST enzim aktivitesinin artmamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda diyabette GST düzeylerinin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. (135- 137).

Velladath ve ark. (135) diyabetiklerde eritrosit GST aktivitelerini ve HbA_{1C} ile ilişkisini araştırmışlardır. Diyabetik ve kontrol grubundaki hastalarda GST aktiviteleri arasında fark bulamamışlardır. Buna karşın Zavodnik ve ark. (136) STZ ile diyabet oluşturdukları çalışmalarında, diyabetik grupta karaciğer GST aktivitelerini azalmış olarak saptamışlardır. Çelik ve ark. (137)' nın rat çalışmasında ise STZ ile diyabet oluşturulan grupta, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubuna göre daha yüksek karaciğer GST aktivitesi saptanmıştır.

Biz de Çelik ve ark. (137) gibi, STZ ile diyabet oluşturduğumuz ratlarda GST enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptadık. Diyabetin erken dönemlerinde oluşan histopatolojik değişikliklerin hepatosellüler bütünlüğü bozacak düzeyde olmadığını ve bu nedenle GST enzim aktivitesinin anlamlı bir artışa neden olmadığını düşünmekteyiz. Diyabetli ratlara anestezi uygulanması GST enzim aktivitesini Grup K ve Grup DK' ya göre belirgin olarak artırmıştır.

Nitrik Oksit, NOS enzim aktivitesiyle oluşan lipofilik bir serbest radikaldir. Süperoksitin arttığı durumlarda süperoksitle reaksiyona girip prooksidan olan peroksinitriti oluştururken bazı durumlarda da antioksidan gibi davranır ve hücreyi lipid peroksidasyonundan korur (117). Nitrik oksitin laboratuvar değerlendirilmesi kısa yarılanma ömrü ve biyolojik sıvılardaki düşük konsantrasyonu nedeniyle güçlük yaratmaktadır (187). NOS düzeyleri oksidatif stresin endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılabilir bir göstergedir (188).

İnhalasyon ajanları kullanılarak yapılan çalışmalarda NOS enzim aktiviteleri değişkenlik göstermiştir. Tobin ve ark. (189) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada halotan ve izofluran gibi volatil anesteziklerle ketamin, pentobarbital, midazolam ve fentanil gibi intravenöz ajanları karşılaştırmışlardır. Halotan ve izofluranın beyin NOS aktivitesinde azalmaya neden olduklarını saptamışlardır. Buna karşın Arslan ve ark. (154) ise desfluran uyguladıkları genç dişi ratların karaciğerinde NOS aktivitesini benzer bulmuşlar, yaşlı dişi ratların karaciğerinde ise desfluran anestezisi sonrasında NOS aktivitesini artmış olarak saptamışlardır.

Arslan ve ark (154) gibi genç ratlar kullandığımız çalışmamızda desfluran ve sevofluran uygulamasının NOS enzim aktivitesini değiştirmediğini saptadık.

Normal fizyolojik koşullarda endotelden salınan NO vasküler tonus, koagülasyon ve inflamasyon gibi pek çok süreçte rol oynamaktadır. NOS tarafından sentezlenen NO' nun yapımı diyabet gibi patolojik durumlarda bozulmaktadır (121). Diyabetiklerde NOS aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar değişkenlik göstermiştir. Stadler ve ark. (190) ile Dias ve ark. (191) NOS aktivitesini diyabetik ratlarda daha yüksek saptamalarına rağmen Akyüz ve ark. (192) azaldığını, Özbayer ve ark. (193) ise değişmediğini saptamışlardır.

Stadler ve ark. (190) çalışmalarında STZ ile ratları diyabetik hale getirmişler ve oksidatif hasarı değerlendirmek için iNOS aktivitelerini değerlendirmişler. DM' de hedef organ konumunda olan karaciğer ve böbrek dokusunda iNOS aktivitesini artmış olarak saptamışlardır. Dias ve ark. (191) ise Quercetin' in antioksidan etkilerini diyabetik ratlarda incelemek için STZ diyabet modeli oluşturmuşlardır. Kontrol grubuna göre diyabetik grupta iNOS aktivitesini artmış saptamışlardır.

Akyüz ve ark. (192) ratlar üzerindeki çalışmalarında diyabet oluşturmak için STZ ile beraber nikoninamid (NA) de kullanmışlar ve kontrol grubuna göre karaciğerde NOS aktivitesini azalmış olarak saptamışlardır.

Özbayer ve ark. (193) Stevia rebaudiana Bertoni (SrB) ve L-NNA (N-nitro L-arginin)' nin STZ-NA ile indüklenmiş tip 2 diyabetik sıçanlardaki serbest radikal oluşumu üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kontrol grubu ve diyabetik grupta karaciğer iNOS aktivitesinin değişiklik göstermediğini saptamışlardır. Bunun sebebi olarak da diyabetin uzun dönemde doku hasarı oluşturduğu ve deneydeki kısa diyabet süresinin hepatositlerde yeterli harabiyet sağlayamadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda Stadler ve ark. (190) ve Dias ve ark. (191) gibi NOS aktivitesini diyabetik ratlarda yüksek saptadık. Diyabet oluşturulan ratlara hem desfluran hem de sevofluran uygulanmasının NOS aktivitesini kontrol grubuna göre belirgin artırdığını,

diyabetik kontrol grubuna göre de değiştirmediğini saptadık. Bu artışın diyabetin erken döneminde bile gözlenebilen hepatosellüler hasarın sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

PON, rat karaciğeri ve plazmasında yüksek oranda bulunan, doğal antioksidan bir enzimdir. Sentez ve salınımı karaciğer tarafından yapılan bu enzimin akut ve kronik karaciğer hastalıklarında azaldığı bildirilmiştir (194- 195). Erhan ve ark. (196) ratlarda tekrarlanan halotan uygulamalarında histopatolojik hasarın artarken PON-1 düzeyinin düşmekte olduğunu saptamışlardır. Yaşar ve ark. (197) ise klinik çalışmalarında sevofluran uygulanan hastalarda PON-1 düzeyinin anlamlı olarak azaldığını ve sevofluranın karaciğer üzerinde neden olduğu hasarın değerlendirilmesinde PON-1 düzeylerinin kullanılabilir bir parametre olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda desfluran ve sevofluran uygulamalarının, PON enzim aktivitesini azaltmasına rağmen kontrol grubu ile istatistiksel anlamda benzer bulduk. PON enzim aktivitesinin azalmasına karşın benzer bulmamızın nedeninin karaciğer hasarlanmasının hafif derecede olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yapısında yer alan ve lipid peroksidasyonunun zararlı etkilerine karşı koruyucu olan antioksidan bir enzim olan PON aktivitelerinin diyabetlilerde azaldığı (138, 198) veya değişmediği (137, 199) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Nair ve ark. (138) 370 olguda yaptıkları klinik çalışmada Tip 2 DM' li olgularda PON-1 aktivitesini kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Ancak tip 1 DM'li hastalarda PON-1 aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptamamışlardır. Parmaksız ve ark. (198) STZ ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda aminoguanidinin serum PON aktivitesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada diyabetik grupta serum PON aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığını saptamışlardır.

Kopprasch ve ark. (199) klinik çalışmalarında normal ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar ile yeni tanı almış erken dönem diyabetik hastalar arasında PON-1 aktivitesi açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çelik ve ark. (137) STZ ile diyabetik hale getirdikleri ratlarda akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp dokularında hipergliseminin neden olduğu oksidatif hasarı ve antioksidan yanıtları değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak diyabet ve kontrol gruplarında karaciğer dokusunda PON aktivitesi açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Kopprasch ve ark. (199) ve Çelik ve ark. (137) ile benzer şekilde diyabet oluşturduğumuz ratlarda PON aktivitesini kontrol grubu ile benzer bulduk. Bu sonuçlardan elde ettiğimiz bilgilere göre diyabetin erken döneminde oksidan ve antioksidan dengenin bozulduğunu ancak antioksidan aktivitenin henüz ortadan kalkmadığını düşünmekteyiz. Diyabet oluşturulan ratlara anestezi uygulaması PON aktivitesini Grup DK' ya göre değiştirmedir. Ancak Grup K' ya göre PON aktivitesini belirgin olarak artırdı.

Karaciğer, inhalasyon ajanlarının direkt veya metabolitlerinin etkileri ile hasarlanabileceği gibi travmatik nedenler, hepatotoksik diğer ilaçlar, hipoksi, enfeksiyöz hastalıklar, sepsis, gebelik ve nutrisyonel defektler gibi birçok nedenden dolayı da hasar görebilmektedir (66, 83). Anestezi sırasında pek çok mekanizma fonksiyonel kapasitede azalmaya ve oksijenasyonda bozulmaya neden olmaktadır. İnhalasyon ajanları hipoksik ventilatuvar yanıtı etkileyerek bu sürece katılmaktadır (49). Shingu ve ark. (200) ratlarda subanestezik dozlarda bile inhalasyon ajanlarının hipoksik ventilatuvar cevabı inhibe edebileceğini ve hepatic hipoksiye neden olabileceklerini göstermişlerdir.

Hipoksi, hiperkapni veya hipotansiyon sonucu gelişen refleks sempatik aktivasyon nedeniyle hepatic kan akımının azalması hepatosellüler hasara neden olabilmektedir (78). Anestezik gazların, hipoksik ortamda doku ve hücrelerin enerjilerinin tam karşılanamamasına neden olarak hepatotoksisteye yol açabildikleri bilinmektedir. Frink ve ark. (201) köpeklerde

yaptıkları çalışmada portal ven kan akımını 1.5-2 MAK izofluran ve sevofluran anestezisinde azalmış olduğunu ve 2 MAK sevofluranın hepatik oksijen sunumunu azalttığını bildirmişlerdir.

Hipoksinin karaciğer üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir. Shingu ve ark (200) izofluranın düşük oksijen konsantrasyonlarında uygulandığında karaciğerde hasar oluşturmadığını belirtmesine karşın Eger ve ark. (202) ile Russel ve ark. (203) ise hasara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Strum ve ark. (4) sevofluranı %12, %14 ve %100 oksijen konsantrasyonlarında uyguladıktan sonra karaciğer hasarını incelemiştir. Sevofluranın %12 oksijen ile verildiğinde, ratların %86.8' inde karaciğer hasarına neden olduğunu; ancak %14 ve %100 oksijen konsantrasyonları ile verildiğinde hasara neden olmadığını belirtmişlerdir. Honda ve ark. (204) ise ratlarda yaptıkları çalışmada farklı oksijen konsantrasyonlarında izofluran ve sevofluranın hepatositler üzerine etkilerini incelemiştir. İnhalasyon ajanlarına bağlı karaciğer hasarının oluşan metabolitlere bağlı veya hipoksiye bağlı olabileceğini ancak halen altta yatan gerçek nedenin tespit edilemediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hipoksiyi engellemek amacıyla inhalasyon ajanlarını %100 oksijen ile verdiğimiz için ve ek bir cerrahi işlem uygulamadığımız, inhalasyon ajanları dışında enzim indüksiyonuna neden olabilecek başka bir ajan kullanmadığımız, çalışma sırasında besin alımını kısıtlamadığımız için hepatotoksisiteye neden olabilecek diğer etkenleri ortadan kaldırdığımızı düşünmekteyiz.

Ancak çalışmamızda; hayvan sayısının az olması, spontan soluyan deneklerde uygulanması ve kardiyovasküler değişiklikleri gözlemleyememe gibi bazı limitasyonlar mevcuttur. Çalışmanın daha fazla sayıda hayvan ile yapılması durumunda istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar oluşturulabileceğini ve kullandığımız inhalasyon ajanlarının hepatik etkilerinin değerlendirilmesinde daha kesin sonuçlara varılabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Yapılan deneysel çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluran uygulamalarının karaciğer dokusu üzerine etkileri histopatolojik olarak karşılaştırıldığında;

1. Desfluran ve sevofluran uyguladığımız ratların karaciğer dokularında histopatolojik olarak hafif-orta derecede hasar saptadık.
2. Streptozotosin ile diyabet oluşturduğumuz ratlarda kontrol grubuna göre histopatolojik olarak hafif düzeyde hepatik hasar mevcuttu.
3. Desfluran ile daha fazla olmak üzere, kullandığımız inhalasyon ajanlarının, diyabetik ratların karaciğer dokusu üzerinde hafif-orta derecede hasar oluşturduğunu saptadık.

Oksidan ve antioksidan durum değerlendirildiğinde ise;

1. Diyabet kontrol grubunda, kontrol grubuna göre MDA, NOS artmıştı; CAT ve GST benzer; PON ise azalmıştı.
2. Desfluran ve sevofluran uygulamasında, kontrol grubuna göre MDA, NOS artmış, PON azalmıştı; ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. CAT ve GST aktiviteleri benzerdi.
3. Diyabetik ratlara desfluran ve sevofluran verildiğinde ise MDA, NOS, CAT ve GST artmıştı; PON azalmıştı.

Sonuç olarak yeni volatil anestezi ajanları olan desfluran ve sevofluran DM oluşturulan ratlarda hafif orta düzeyde hepatik hasar oluşturmaktadır. Ancak, her iki ajanın da yarattığı hepatik hasarın hafif-orta derecede olması bu ajanların günlük anestezi pratiğinde halen güvenle kullanılabilmesini göstermektedir. 7

7. KAYNAKLAR

1. Arslan M, Kurtipek O, Dogan AT, Ünal Y, Kizil Y, Nurlu N ve ark. Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function. Singapore Med Original Article J 2009; 50: 73-77.

2. Reiche FM, Conzen PF. Halogenated inhalation anaesthetics. Best practice & Research Clinical Anaesthesiology 2003; 17, 29-46.
3. Cote G, Bouchard S. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia in a 15-month old child with Mobius Syndrome after previous exposure to isoflurane. Anesthesiology 2007; 107:843-5.
4. Strum DP, Eger EI, Johnson BH, Steffey EP, Ferrell LD. Toxicity of Sevoflurane in Rats. Anesth Analg 1987; 66: 769-773.
5. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of Modern Volatile Anaesthetics. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2005; 19: 331-348.
6. Reich A, Everding AS, Bulla M, Brinkmann OA, Aken HV. Hepatitis After Sevoflurane Exposure in an Infant Suffering from Primary Hyperoxaluria Type 1. Anesth Analg 2004; 99: 370-372.
7. Alotaibi WM. Severe hepatic dysfunction after sevoflurane exposure. Saudi Med J. 2008; Vol. 29 (9): 1344-1346.
8. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G. Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. Hepatology 1999, 29: 613-614.
9. Nelson TW. Desflurane-Induced Hepatitis. The Internet Journal of Anesthesiology. 2012; 30:
10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Miki Matbaacılık, 2011.
11. Kang H. Current therapeutic agents and anesthetic considerations for diabetes mellitus. Korean J Anesthesiol 2012; 63 (3): 195-202.
12. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2005; 365-373.

13. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress İn The Pathogenesis Of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*, August 2004; 25: 612–628.
14. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *SQU Medical Journal*, February 2012; 12, 5-18.
15. Denker Ç, Tural B.Z. İnhalasyon Anestezikleri Etki Mekanizmaları ve Komplikasyonları. İn: Özatamer O. Batislam Y. Anestezide Güncel Konular II. Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 25-44.
16. Saber AT, Hougaard KS. Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 2009; 43: 1-115.
17. Product Monograph. Suprane, Desflurane, USP, Liquid (for Inhalation). Baxter Corporation Mississauga, Ontario. Date of Revision: February 13, 2012
18. Evers A.S, Crowder C.M, Balzer J.R. Genel Anestezikler. İn: Brunton L.L, ed. Süzer Ö, ç.ed. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009; 341-368.
19. Kapoor MC, Vakamudi M. Desflurane – Revisited. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 28 (1): 92–100.
20. Martin J.L. Inhaled Anesthetics: Metabolism and Toxicity. İn: Miller R.D, ed. Miller’s Anesthesia, 7th edition Churchill Livingstone, 2010; 633-666.
21. Rörtgen D, Kloos J, Fries M, Grottke O, Rex S, Rossaint R, et al. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 2010; 104 (2): 167-174.

22. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. in: dexter f, ed. economics, education, and policy. *Anesthesia & Analgesia* 2010; 110: 570-580.
23. Agoliati A, Dexter F, Lok J, Masursky D, Sarwar MF, Stuart SB, et al. Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 2010; 110: 1433-1439.
24. Wachtel RE, Dexter F, Epstein RH, Ledolter J. Meta-analysis of desflurane and propofol average times and variability in times to extubation and following commands. *Can J Anesth/J Can Anesth.* 2011; 58: 714–724.
25. Pagel P.S, Farber N.E, Pratt P.F. Cardiovascular Pharmacology. İn: Miller R.D, ed. *Miller’s Anesthesia*, 7th edition Churchill Livingstone, 2010; 595-632
26. Morgan E, Mikhail M.S, Murray M.J. İnhalasyon anesteziikleri. İn: Tulunay M, ç.ed. *Klinik Anesteziyoloji*, Öncü Basımevi, 2008; 155-178.
27. Goodwin N, Strong PJ, Sudhir G, Wilkes AR, Hall JE. Effect of breathing low concentrations of volatile anaesthetic agents on incidence of adverse airway events. *Anaesthesia*, 2005; 60, 955–959.
28. O’Riordan J, O’ Beirne, Young Y, Bellamy MC. Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. *Br J Anaesth.* 1997; 78 (1): 95-96.
29. Weiskopf RB, Eger EI, Ionescu P, Yasuda N, Cahalan MK, Freire B, et al. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesth Analg.* 1992; 74: 570-574.
30. Martin JL, Pievak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys EC, et al. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1995; 83: 1125-1129.

31. Chung PC, Chiou SC, Lien JM, Li AH, Wong CH. Reproducible hepatic dysfunction following separate anesthesia with sevoflurane and desflurane. *Chang Gung Med J* 2003; 26; 357-362.
32. Tung D, Yoshida EM, Wang CSK, Steinbrecher P. Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anesth.* 2005; 52: 2, 133–136.
33. Anderson JS, Rose, MD, Martin JL, Eger EI, Njoku DB. Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. [Anesth Analg.](#) 2007; 104 (6): 1452-3.
34. Product Monograph. Sevoflurane, Sevoflurane USP, Liquid (for Inhalation). Baxter Corporation Mississauga, Ontario. Date of Revision: January, 13, 2012.
35. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent. *Anesthesia and Analgesia. Current Researches* 1975; 54: 758-766.
36. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuck R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 1995; 82: 1369-1378.
37. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1379-1388.
38. Holak EJ, Mei DA, Dunning MB, Gundamraj R, Noseir R, Zhang L, Woehlck HJ. Carbon Monoxide Production from Sevoflurane Breakdown: Modeling of Exposures Under Clinical Conditions *Anesth Analg* 2003; 96: 757–764.
39. Lee HC, Kim D, Ahn W, Sim J, Chung Y. Comparison of the renal safety between carbon dioxide absorbent products under sevoflurane anesthesia: a pilot study. *Korean J Anesthesiol.* 2012; 63 (1): 11-17.

40. Kharasch ED, Frink EJ, Artru AA, Michalowski P, Rooke GA, MD, Nogami W. Long-Duration Low-Flow Sevoflurane and Isoflurane Effects on Postoperative Renal and Hepatic Function. *Anesth Analg.* 2001; 93: 1511–1520.
41. Kharasch ED, Powers KM, Artru AA. Comparison of Amsorb®, Sodalime, and Baralyme® Degradation of Volatile Anesthetics and Formation of Carbon Monoxide and Compound A in Swine In Vivo. *Anesthesiology* 2002; 96: 173–182.
42. Bedford RF, Harlan E. Ives HE. The Renal Safety of Sevoflurane. *Anesth Analg.* 2000; 90: 505–508.
43. Redhu S, Jalwal KG, Shrivastava OP. A comparative study of induction, maintenance and recovery characteristics of sevoflurane and halotane anaesthesia in pediatric patients (6 months to 6 years). *J Anaesth Clin Pharmacol* 2010; 26 (4): 484-487.
44. Ahrazoğlu MS, Türktan M, Özbek H, Güneş Y. Çocuklarda Şaşılık Cerrahisinde Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin Derlenme ve Ajitasyon Üzerine Etkileri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 37: 186-192.
45. Aono J, Ueda W, Maiya K, Takimato E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997; 87: 1298-1300.
46. Malan TP, DiNardo JA, Isner j, Frink EJ, Goldberg M, Fenster PE, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology.* 1995; 83: 918-928.
47. Erhan Ö.L. İnhalasyon Anestezikleri ve Uygulamaları. İn: Tüzüner F, ed. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Özyurt Matbaacılık*, 2010; 157-180.
48. William B. Green WB. The Ventilatory Effects of Sevoflurane. *Anesth Analg.* 1995; 81: 23-26.

49. Farber N.E, Pagel P.S, Warlter D.C. Pulmonary Pharmacology. In: Miller R.D, ed. Miller's Anesthesia, 7th edition Churchill Livingstone, 2010; 561-594.
50. Banevičius G, Rugytė D, Macas A, Tamašauskas A, Stankevičius E. The effects of sevoflurane and propofol on cerebral hemodynamics during intracranial tumors surgery under monitoring the depth of anesthesia. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46 (11): 743-752.
51. Edwards DA, Shah HP, Wengang Cao W, Gravenstein N, Seubert CN, Martynyuk AE. Bumetanide Alleviates Epileptogenic and Neurotoxic Effects of Sevoflurane in Neonatal Rat Brain. *Anesthesiology*, 2010; 112: 567–575.
52. Julliac B, Guehl D, Chopin F, Arne P, Burbaud P, Sztark F, Cros AM. Risk Factors for the Occurrence of Electroencephalogram Abnormalities during Induction of Anesthesia with Sevoflurane in Nonepileptic Patients. *Anesthesiology* 2007; 106:243–251.
53. Ebert TJ, Frink EJ, Kharasch ED. Absence of Biochemical Evidence for Renal and Hepatic Dysfunction after 8 Hours of 1.25 Minimum Alveolar Concentration Sevoflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 601–610.
54. Erdem AF, Ilgaz A, Yüksek MŞ, Gürsan N, Canan Atalay C. Ratlarda Izofluran, Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin Gliserol Modeli ile Olusturulan Rabdomiyolizis Sonrası Gelisen Akut Böbrek Yetmezligine Etkileri. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007; 39: 33-36.
55. Sivaci R, Serap Demir S, Koken T, Sivaci Y, Yilmaz S. Biochemical effects of low-flow anesthesia with inhalation agents in patients undergoing laparoscopic surgery. *J Med Biochem* 2012; 31: 53–59.

56. Crawford MW, Lerman J, Saldivia VB, Orrego, H, Carmichael FJ, Ph.D. The effect of adenosine-induced hypotension on systemic and splanchnic hemodynamics during halothane or sevoflurane anesthesia in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 159-167.
57. Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly CE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1992; 77: 541-545.
58. Kanaya N, Nakayama M, Fujita S, Namiki A. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 74: 164-167.
59. Drake R.L, Vogl W, Mitchell A.W.M. Bölgesel Anatomi, Karın, Abdominal organlar. İn: Yıldırım M, ç.ed. *Gray's Anatomi, Güneş Kitabevi, 2007; 285-288.*
60. Mushlin P.S, Gelman S. Hepatic Physiology and Pathophysiology. İn: Miller R.D, ed. *Miller's Anesthesia, 7th edition Churchill Livingstone, 2010; 411-440.*
61. Gürbüz H. Karaciğerin Damar Sistemi. *Trakya Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004; 21 (1-3): 31-35.
62. Solak M. Hepatik Sistem Fizyolojisi. İn: Keçik Y, ed. *Temel Anestezi, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012; 311-318.*
63. Loutt WW. *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology. Morgan & Claypool Life Sciences 2009.*
64. Katz NR. Metabolic Heterogeneity of Hepatocytes across the Liver Acinus. *The Journal of Nutrition* 1992; 122: 843-849.
65. Hall J.E. The Liver as an Organ. İn: Guyton and Hall *Textbook of Medical Physiology, 12th Edition. Saunders Elsevier, 2011; 837-842.*
66. Morgan E, Mikhail M.S, Murray M.J. Hepatik Fizyoloji ve Anestezi. İn: Tulunay M, ç.ed. *Klinik Anesteziyoloji, Öncü Basımevi, 2008; 773-788.*

67. Narasimhulu S. New cytochrome P450 mechanisms: implications for understanding molecular basis for drug toxicity at the level of the cytochrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6 (1): 1–15.
68. Martin JL. Volatile anesthetics and liver injury: a clinical update or what every anesthesiologist should know. *Can J Anesth* 2005; 52: 2, 125–129.
69. Arııcı S. Toksik Hepatit. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2008; 1(2): 113-119.
70. Güneş Y. Yeni İnhalasyon Ajanları ve Hepatotoksisite. *Arşiv* 2011; 20: 270-277.
71. Lee WM, Senior JR. Recognizing Drug-Induced Liver Injury: Current Problems, Possible Solutions. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 155-164.
72. Brody GL, Sweet RB. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 1963: 29-37.
73. Gall EA. National Halothane Study. *Anesthesiology* 1968; 233-248.
74. Habibollahi P, Mahboobi N, Esmaceli S, Safari S, Dabbagh A, Alavian SM. Halothane-induced hepatitis: A forgotten issue in developing countries. *Hepat Mon.* 2011; 11 (1): 3-6.
75. Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2012; 02 (05): 233-243.
76. Dugan CM, MacDonald AE, Roth RA, Ganey PE. A Mouse Model of Severe Halothane Hepatitis Based on Human Risk Factors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 333 (2): 364–372.
77. Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespague LB, Facin E. Effects of the Inhalational Anesthetics Halothane and Sevoflurane on an Experimental Model of Hepatic Injury. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61: 591-603.

78. Kaymak Ç, Başar H, Kurtipek Ö, Erdemli E, Ünal N. Ratlarda Tekrarlanan Sevofluran Anestezisinin Karaciğer Üzerine Etkileri. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2001; 29: 392-396.
79. Park JT, Lee YB, Kim JS, Ryu H, Lim HK. Acute liver injury after sevoflurane anesthesia: A case report. (abst) Korean J Anesthesiol 2009; 57 (2): 221-224.
80. Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. Sevoflurane Hepatotoxicity: A Case Report of Sevoflurane Hepatic Necrosis and Review of the Literature. American Journal of Therapeutics 2010; 17, 219–222.
81. Yuan Z, Liu J, Liang X, Lin D. Serum biochemical indicators of hepatobiliary function in dogs following prolonged anaesthesia with sevoflurane or isoflurane. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2012; 39: 296–300.
82. Zizek D, Ribnikara M, Zizek B, Ferlan-Maroltc V. Fatal subacute liver failure after repeated administration of sevoflurane anaesthesia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010; 22: 112–115.
83. Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A Fatal Case of Fulminant Hepatic Necrosis Following Sevoflurane Anesthesia. Toxicol Pathol 2007; 35: 780-785.
84. Lehmann A, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J. Case report: Fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. Can J Anesth 2007; 54: 917–921.
85. Son Y, Cheong YK, Kim DJ. A Case of Postoperative Acute Hepatic Dysfunction after Sevoflurane Anesthesia: A case report. Korean J Anesthesiol. 2006; 51: 359-362.
86. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes

- Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 1998; 15: 539–553.
87. Bennet P.H, Knowler W.C. Diabetes Mellitus ve Glukoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırılması. İn: Kahn R.C, ed. Yumuk V, ç.ed. Joslin's Diabetes Mellitus, Ondördüncü baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008; 331-339.
88. American Diabetes Association Diagnosis And Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2012; 35: 64-71.
89. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Endocrinology* 2012; 8: 228-236.
90. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 5th Edition, 2012 Update.
91. Satman İ. Diyabet ve Sindemi. *ANKEM Derg* 2012; 26 (Ek 2): 380-385.
92. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S. Population-Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics İn Turkey. Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2009; 25: 1551-1556.
93. Satman İ. ve TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP II Çalışma Sonuçları. 2010.
94. Buyukbese MA, Bakar B. Diabetes Where Continents Meet: Turkey. *Eur J Gen Med.* 2012; 9: 214-215.
95. Shaw J.E, Sicree R.A, Zimmet P.Z. Diabetes Atlas. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice.* 2010; 87: 4-14.
96. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223.
97. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2011. *Diabetes Care* 2011; 34: 11-61.

98. Atmaca A. Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri. *J. Exp. Clin. Med.* 2012; 29: 2-6.
99. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications
Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization, 1999.
100. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüő İİ. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009; 26: 134-138.
101. Funk J.L. Endokrin Pankreas Bozuklukları. İn: McPhee S.J, ed. Süleymanlar G, ç.ed. Hastalıkların Patofizyolojisi, Dördüncü baskıdan çeviri. Palme Yayınları, 2006; 502-530.
102. Brown WV. Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: Renal Protection Accompanies Cardiovascular Protection. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102: 10-13.
103. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka T. Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* 2010: 1-11.
104. Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2010; 24: 739–747.
105. McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *British Journal of Anaesthesia.* 2000; 8: 80-90.
106. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283: 3223-3229.

107. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stres. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2006: 167-178.
108. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734-743.
109. Obika M, NoguchiH. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hindawi Publishing Corporation Experimental Diabetes Research* 2012; 1-12.
110. Saligram S, Williams EJ, Masding MG. Raised liver enzymes in newly diagnosed Type 2 diabetes are associated with weight and lipids, but not glycaemic control. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16: 1012–1014.
111. Yılmaz Ö, Kasap E, Yüceyar H. 4 yıllık kronik karaciğer hastalıklı olgularımızda diyabetes mellitus ile birlikteliğin değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2012; 11: 18-23.
112. Gökalp D, Kılınç İ, Akın D. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Hepatosteatoz Görülme Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007; 34 : 199-202.
113. Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999; 22: 756-761.
114. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* 2009; 20: 353–357.
115. Derviş E. Oral Antioksidanlar. *Dermatoz.* 2011; 2 : 263-267.

116. Altan N, Diñel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem 2006; 31; 51–56.
117. Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 3: 30-39.
118. Lipinski B. Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2011; 1-9.
119. Levine AB, Punahaole D, Levine TB. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications. Cardiology 2012; 122: 55–68.
120. Salvemini D, Wang ZQ, Wyatt PS, Bourdon DM, Marino MH, Pamela T. Manning, et al. Nitric oxide: A key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. British Journal of Pharmacology 1996; 118: 829-838.
121. Özer Ç, Gönül B. Diyabetik Sıçanlarda Askorbik Asit Uygulamasının Karaciğerde Oksidan Olaylara Etkisi. Gazi Tıp Dergisi / Gazi Medical Journal 2006; 17: 196-199.
122. Oranje WA, Wolffenbuttel BHR. Lipid peroxidation and atherosclerosis in type II diabetes. J Lab Clin Med 1999: 19-32.
123. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2005; 338: 668–676.
124. Fenercioğlu AK, Saler T, Genç E, Sabuncu H, Altuntaş Y. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stres and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus without complications. J Endocriol Invest. 2010; 33: 118-124.

125. Savu O, Tîrgoviste CI, Atanasu V, Gaman L, Papacocea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *The journal of international medical research*, 2012; 40: 709-716.
126. Pan H, Zhang L, Guo M, Sui H, Li H, Wu W, et al. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2009; 1-6.
127. Kumawat M , Singh I , Singh N , Singh V , Kharb S . Lipid Peroxidation and Lipid Profile in Type II Diabetes Mellitus. *Webmed Central Biochemistry* 2012; 3: 1-10.
128. Halliwell B. Free Radicals and other reactive species in Disease. *Encyclopedia of Life Sciences*, 2001: 1-7.
129. Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. *Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. Plant Physiology* 2006;141: 312–322.
130. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Kalra J. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clinical Science*, 1998; 94: 623-632.
131. Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö, Koca C, Tutkun F, Özçelikbay AT, et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin- induced diabetic rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics.* 2003; 40: 447-450.
132. Memişoğulları R, Taysı S, Bakan E, Çapoğlu İ. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21: 291-296.
133. Mahmoud AM, Ashour MB, Moneim AA, Ahmed OM. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2012; 1-8.

134. Moasser E, Kazemi-Nezhad SR, Saadat M, Azarpira N. Study of the association between glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) polymorphisms with type II diabetes mellitus in southern of Iran. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 10187–10192.
135. Velladath SU, Das A, Kumar R. Erythrocyte Glutathione-S-Transferase Activity in Diabetics and its Association with HBA1c . *Webmed Central Clinical Biochemistry* 2011; 2 (7): 1-9.
136. Zavodnik IB, Lapshina EA, Cheshchevik VT, Dremza IK, Kujawa J, Zabrodskaya SV, Reiter RJ. Melatonin And Succinate Reduce Rat Liver Mitochondrial Dysfunction in Diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2011; 62: 421-427.
137. Çelik VK, Şahin ZD, Sari İ, Bakir S. Comparison of Oxidant/Antioxidant, Detoxification Systems in Various Tissue Homogenates and Mitochondria of Rats with Diabetes Induced by Streptozocin. *Experimental Diabetes Research* Volume 2012: 1-5.
138. Nair SP, Shah NC, Taggarsı A, Nayak U. PON I and its association with oxidative stress in type I and type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2011; 5: 126-129.
139. Memişoğulları R, Orhan N. Paraoksonaz ve Kanser. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010; 2: 22-26.
140. Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları, klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2004; 75: 75-80.
141. Aksoy Ş, Cam N, Gurkan U, Oz D, Özden K, Altay S, et al. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiology Journal* 2012; 19: 381–386.

142. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases. *N Am J Med Sci.* 2012 November; 4: 523–532.
143. Kilic SS, Aydin S, Kilic N, Erman F, Aydin S, Celik İ. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7351-7354.
144. Prakash M, Phani NM, Kavya R, Supriya M. Paraoxonase: Its antiatherogenic role in chronic renal failure. *Indian J Nephrol.* 2010; 20: 9–14.
145. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Louis SR, Alwahaibi N, Mohamed J. Palm vitamin E reduces oxidative stress, and physical and morphological alterations of erythrocyte membranes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Oxid Antioxid Med Sci*, 2012;1: 59-68.
146. Parmaksız İ. Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Medical Journal*, 2011; 24: 141-148.
147. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative Stress and the Etiology of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 993–999.
148. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010; 107 : 1058–1070.
149. Zuurbier CJ, Keijzer PJM, Koeman A, Wezel HBV, Hollmann MW, Anesthesia's Effects on Plasma Glucose and Insulin and Cardiac Hexokinase at Similar Hemodynamics and Without Major Surgical Stress in Fed Rats. *Anesth Analg* 2008; 106: 135–142.
150. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Sevoflurane Increases Glucose Transport in Skeletal Muscle Cells. *Anesth Analg* 2002; 95: 123–128.

151. Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y. The Effects of Sevoflurane and Propofol on Glucose Metabolism Under Aerobic Conditions in Fed Rats. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109: 1479-1485.
152. Akavipat P, Polsayom N, Pannak S, Punkla W. Blood Glucose Level in Neurosurgery. Is It Different Between Isoflurane and Desflurane Anesthesia? *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2009; 41: 121- 125.
153. Arslan M, Comu FM, Isik B, Ozturk L, Kesimci E. Effect of dexmedetomidine on erythrocyte deformability during ischemia-reperfusion injury of liver in diabetic rats. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113; 687-691.
154. Arslan M, Işık B, Kavutçu M, Kurtipek O. Effects of desflurane oxidant/antioxidant status of female young versus old rat liver tissues. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2010; 9 (19): 2502-2507.
155. Dikmen B, Unal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek Ö, Canbolat O ve ark. Effects of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2007; 294: 31–36.
156. Demirel CB, Kösem M, Katı İ, Özbek H, Hüseyinoğlu ÜA, Koçoğlu H. Tekrarlanan haloyan, izofluran ve sevofluran anestezisinin fare karaciğeri üzerine histopatolojik etkileri. *Anestezi Dergisi* 2000; 8; 289-295.
157. Arslan M, Ozkose Z, Akyol G, Barit G. The age- and gender-dependent effects of desflurane and sevoflurane on rat liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2010; 62: 35–43.
158. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson CP, Adams MB. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphological damage. *J Surg Res* 1993; 55: 553–558.

159. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249: 7130–7139.
160. Durak I, Kavutcu M, Kaçmaz M. Et al. Effects of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 119–122.
161. Aebi H. Catalase. In: H.U.Bergmeyer (Ed): *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press, New York and London, 1974: 673-677.
162. Clement E., Richter R, Seidel S, Costa L, Motulsky A. Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/arylesterase. *Analytical Biochemistry* 1989; 180: 242-247.
163. Lowry O. Rosenbraugh N, Farr L, Randall R. Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem* 1951; 182: 265-275.
164. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Hüttner I, Kumle B, MD, Piper SN. Low-Flow Desflurane and Sevoflurane Anesthesia Minimally Affect Hepatic Integrity and Function in Elderly Patients. *Anesth Analg.* 2000; 91: 206–212.
165. Özer AB, Özer S. Ratlarda Sevofluranın Oluşturduğu Histopatolojik Değişimlere Likopenin Etkisi. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg,* 2007; 21: 103 – 108.
166. Katı İ, Tekin M, Tas A, Ragbetli C, Ugras S. Histopathological effects of desflurane on the liver and kidney using light microscopy. *Journal of Animal and Veterinary Advances,* 2010; 9: 1940-1942.
167. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res* 2007; 125: 451-472.
168. Kurçer Z, Derya Karaoğlu D. Deneysel Diyabet Modellerinde Alloksan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turk Jem* 2012; 16: 34-40.

169. Delibaş N, Kılınç İ. İnsulin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin Diabetik Rat Hipokampuslarında Lipid Peroksidasyonuna Etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2003; 1: 33-39.
170. Di Naso FC, Dias AS, Porawski M, Marroni NAP. Exogenous Superoxide Dismutase: Action on Liver Oxidative Stress in Animals with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Experimental Diabetes Research* 2011: 1-6.
171. Edremitlioğlu M, Andic MF, Korkut O. Quercetin, a Powerful Antioxidant Bioflavonoid, Prevents Oxidative Damage in Different Tissues of Long-Term Diabetic Rats. *Balkan Med J* 2012; 29: 49-55.
172. Özkaya M, Demirbaş B, Çulha C, Altunkeser A, Çakal E, Çiftçi A, ve ark. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Hepatosteatoz. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 2: 76-79.
173. 208. Vardı N, Iraz M, Öztürk F, Gül M, Uçar M, Çetin A, ve ark. Deneysel Diyabetin Sıçan Karaciğerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin Dıylestirici Etkileri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27: 641-648.
174. Haligur M, Topsakal S, Ozmen O. Early Degenerative Effects of Diabetes Mellitus on Pancreas, Liver, and Kidney in Rats: An Immunohistochemical Study. *Experimental Diabetes Research*, 2012: 1- 10.
175. Turkan H, Aydın A, Sayal A, Eken A, Akay C, Karahalil B. Oxidative and Antioxidative Effects of Desflurane and Sevoflurane On Rat Tissue In Vivo. *Arh Hig Rada Toksikol* 2011; 62: 113-119.
176. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, MD, Duflo F. Oxidative Stress Status During Exposure to Propofol, Sevoflurane and Desflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 981–985.

177. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 293–298.
178. Ceylan BG, Yılmaz F, Eroğlu F, Yavuz L, Gülmen Ş, Vural H. Oxidant and antioxidant of different anesthetic techniques. Propofol versus desflurane. *Saudi Med J* 2009; 30: 371-376.
179. Ulusu NN, Sahilli M, Avcı A, Canbolat O, Ozansoy G, Ari N, ve ark. Pentose Phosphate Pathway, Glutathione-Dependent Enzymes and Antioxidant Defense during Oxidative Stress in Diabetic Rodent Brain and Peripheral Organs: Effects of Stobadine and Vitamin E. *Neurochemical Research* 2003; 28: 815–823.
180. Paşaoğlu H, Sancak B, Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 211-218.
181. Bigagli E, Raimondi L, Mannucci E, Colombi C, Bardini G, Rotella CM, Lodovici M. Lipid and protein oxidation products, antioxidant status and vascular complications in poorly controlled type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2012; 33-39.
182. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide Dismutase: An Emerging Target For Cancer Therapeutics (Abstract). *Expert Opin Ther Targets* 2001; 5: 697-710.
183. Watanabe H, Kamagata C, Tsuboko Y, Sakamoto A. Volatile and Intravenous Anesthesia Alter Rat Liver Proteins: Proteomic Time Course Analysis of Rat Liver Proteins. *The Open Proteomics Journal*, 2012, 5: 8-16.
184. Bezerra FJL, Vale NB, Macedo BO, Rezende AA, Almeida MG. Evaluation of Antioxidant Parameters in Rats Treated with Sevoflurane. *Rev Bras Anesthesiol* 2010; 60: 162-169.

185. Abou-Seif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta* 2004; 346: 161–170.
186. Schmidt CC, Suttner SW, Piper SN, Nagel D, Boldt J. Comparison of the effects of desflurane and isoflurane anaesthesia on hepatocellular function assessed by alpha glutathione S-transferase. *Anaesthesia* 1999, 54: 1204–1219.
187. Pitocco D, Zaccardi F, Stasio ED, Federica Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, Ghirlanda G. Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes. *Rev Diabet Stud* 2010; 7: 15-25.
188. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney International* 2005; 67: 1659–1661.
189. Tobin JR, Martin LD, Breslow MJ, Traystman RJ. Selective anesthetic inhibition of brain nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 1994; 81: 1264-1269.
190. Stadler K, Bonini MG, Dallas S, Jiang JJ, Radi R, Mason RP, et al. Involvement of inducible nitric oxide synthase in hydroxyl radical-mediated lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2008; 15: 866–874.
191. Dias AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collado PS, Gallego JG. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Nutr* 2005; 135: 2299–2304.
192. Akyuz F, Tekin N, Aydın O, Temel HE, Isıklı B. The effect of metformin and exercise on serum lipids, nitric oxide synthase and liver nitric oxide levels in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012; 6: 336-342.
193. 266. Özbayer C, Değirmenci İ, Kurt H, Özden H, Çivi K, Başaran A, et al. Antioxidant and Free Radical-Scavenging Properties of *Stevia rebaudiana* (Bertoni)

- Extracts and L-NNA in Streptozotocine- Nicotinamide Induced Diabetic Rat Liver.
Turkiye Klinikleri J Med Sci 2011; 31: 51-60.
194. Ketage V, Muttigi MS, Shetty MS, Suvarna R, Raos SS, Joshi C, et al. Serum paraoxonase 1 activity status in patients with liver disorders. The Soudi Journal of Gastroenterology 2010; 16: 79-83.
195. Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L, Joven J. Serum Paraoxonase Activity: A New Additional Test for the Improved Evaluation of Chronic Liver Damage. Clinical Chemistry 2002; 48: 261–268.
196. Erhan ÖL, Özer AB, Gürsu F, Yılmaz F, Timurkaan N, Gülcü F, Gülbayrak K. Halotan İle Oluşan Karaciğer Toksisitesinin Belirlenmesinde Paraoksonazın (PON 1) Yeri. Fırat Tıp Dergisi 2004; 9: 103-107.
197. Yaşar D, Yaşar MA, Erhan ÖL, Özer AB, Demirel İ, Toprak GÇ, İlhan F, Gülcü F. Sevofluranın Böbrek ve Karaciğer Toksisitesinin Belirlenmesinde, Paraoksonaz ve β 2-Mikroglobulinin Yeri. Fırat Tıp Dergisi 2006; 11: 126-129.
198. Parmaksız İ, Atak PG, Yavuz DG, Şirikçi Ö. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda aminoguanidinin serum paraoksonaz aktivitesi üzerine etkisi. Turk J Biochem 2011; 36: 329-333.
199. Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Graessler J. Lack of Association between Serum Paraoxonase 1 Activities and Increased Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels in Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1711–1716.
200. Shingu K, Eger I, Johnston B. Hepatic injury by anaesthetic agent rats. Anesth Analg 1983; 62: 140-143.
201. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and

- oxygenation in chronically instrumented greyhaund dogs. (abstract) *Anesthesiology* 1992; 76: 85-90.
202. Eger EI, Johnson BH, Ferrell LD. Studies of the toxicity of I-653 halothane and isoflurane in enzyme-induced hypoxic rats. *Anesth Analg* 1987; 66: 1227-1229.
203. Russell A. Dyke V. Hepatic Centrilobular Necrosis in Rats after Exposure to Halothane, Enflurane, or Isoflurane *Anesth Analg* 1982; 61: 812-819.
204. Honda M, Yamaday T, Nomuraz T, Miki Y, Kandeyy S, Sekizz A et al. Differential, histochemical and immunohistochemical changes in rat hepatocytes after isoflurane or sevoflurane exposure. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 1-12.

8. ÖZET

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA SEVOFLURAN VE DESFLURANIN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu tez çalışmasında desfluran ve sevofluranın, diyabet oluşturulan ratların karaciğerleri üzerine histopatolojik ve biyokimyasal açıdan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra, 36 adet rat, rastgele 6 gruba ayrıldılar: Kontrol (grup K), diyabet kontrol (grup DK), desfluran (grup D), sevofluran (grup S), diyabet-desfluran (grup DD) ve diyabet-sevofluran (grup DS). Diyabet gruplarına 55 mg/kg streptozotosin tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. 72. saat kan şekeri 250 mg/dl ve üzerinde saptananlar diyabetik olarak kabul edildi ve 4 hafta sonunda minimum alveoler konsantrasyon (MAK) ratlar için 1 olacak şekilde, desfluran %6 ve sevofluran %2 oranında 4 L/dk %100 oksijen içinde 2 saat süreyle uygulandı. Anestezi sonrasında tüm ratlara intraperitoneal ketamin (100 mg/kg) verilip abdominal aortadan kan alınarak ötenazi uygulandı. Karaciğer doku örnekleri alındı. Biyokimyasal olarak MDA, CAT, GST, NOS, PON aktiviteleri ve histopatolojik olarak da ortalama hasar skorları (OHS) değerlendirildi.

Desfluran ve sevofluran uygulaması karaciğer dokusunda OHS'yi artırmıştı ancak kontrol grubuna göre istatistiksel bir anlamlı değildi. DM'lilerde ise kontrol grubuna göre OHS artmıştı. Diyabetik ratlara desfluran ve sevofluran uygulaması, kontrol diyabet grubuna göre karaciğerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir OHS artışına neden olmuştu. Diyabet kontrol grubunda, kontrol grubuna göre TBARS, NOS artmıştı; CAT ve GST benzer; PON ise azalmıştı. Desfluran ve sevofluran uygulamasında, kontrol grubuna göre TBARS, NOS artmış, PON azalmıştı; ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. CAT ve GST aktiviteleri

benzerdi. Diyabetik ratlara desfluran ve sevofluran verildiğinde ise TBARS, NOS, CAT ve GST artmıştı; PON azalmıştı.

Sonuçta, desfluran ve sevofluran DM oluşturulan ratlarda hafif orta düzeyde hepatik hasar oluşturduklarını; DM oluşturulmayan ratlarda değişikliğe neden olmadıklarını saptadık. Her iki ajanın da yarattığı hepatik hasarın hafif-orta derecede olması bu ajanların günlük anestezi pratiğinde halen güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, Sevofluran, Diyabetes Mellitus, Karaciğer.

9. SUMMARY

THE EFFECTS OF SEVOFLURANE AND DESFLURANE ON LIVER IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

The purpose of this study was to determine the hepatic effects of sevoflurane and desflurane in streptozocin induced diabetic rat liver.

Following the local research ethics committee approval, 36 rats were divided into 6 groups: Group-C, group-S, group-D, group-DC, group-DS, groupDD. DM induced by a single injection of intraperitoneal streptozotocin at a dose of 55 mg/ kg. Rats were classified

as diabetic if their blood glucose levels exceed 250 mg/dl. After 4 weeks maintaining minimum alveolar concentration (MAC) 1 for rats, 6% desflurane and 2% sevoflurane were administered in 4 L of 100% oxygen for 2 hours. At the end of anesthesia, all rats received ketamin 100 mg/kg intraperitoneally and euthanasia were applied by exsanguinating intraabdominal blood. Liver tissue were extracted to determine TBARS, CAT, NOS, GST, PON activities biochemically and average damage scores (ADS) were evaluated histopathologically.

Average damage scores increased in the liver tissue of desflurane and sevoflurane groups versus control group, but it was not statistically significant. ADS in DM induced rats was significantly higher when compared to the control group. Administration of desflurane and sevoflurane in diabetic rats, demonstrated a statistically non-significant increase in ADS compared to control diabetes in the liver. In the diabetes control group than the control group TBARS, NOS increased, CAT, GST were similar and PON decreased. Administration of desflurane and sevoflurane in rats, TBARS, NOS increased, PON decreased, but not statistically significant than the control group, CAT and GST activities were similar. In diabetic rats given desflurane and sevoflurane, TBARS, NOS, CAT and GST increased while PON decreased.

In conclusion, desflurane and sevoflurane caused mild to moderate hepatic damage in diabetic rats, but we found that they are not caused by changes in non-diabetic rats. As hepatic injury due to these two agents is mild to moderate, we believe that they can be used safely in daily anesthesia practice.

Key Words: Desflurane, Sevoflurane, Diabetes Mellitus, Liver

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Volkan ŞIVGIN

Doğum Tarihi : 30.06.1982

Doğum Yeri : Turhal / TOKAT

Adres : Uğur Mumcu Mh. 1649.sk Parkvadi Batı Evleri A1 blok No:7

Batıkent / Yenimahalle/ ANKARA

Telefon : 0505 299 67 82

e-mail : dr.v.sivgin@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

1990-1995: Yavuz Selim İlkokulu, Turhal / TOKAT

1995-2001: Anadolu Lisesi, Turhal / TOKAT

2001-2007: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ESKİŞEHİR

2008- : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. (Araştırma Görevlisi)

YABANCI DİLİ

İngilizce

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

1. Nurdan Bedirli, Mehmet Akçabay, **Volkan Şıvgın**. ‘Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ve septorinoplasti operasyonu için total intravenöz anestezi uygulanmasında kullanılan farklı propofol dozlarının derlenme süresi ve ajitasyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması. TARK 2011 Poster Sunumu

2. Arslan M, Işık B, **Şıvgın V**, Kartal S, Ünal Y, Akçabay M. ‘Pediatrik Endoskopik Girişimlerde Sedasyon Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma’ TARK 2011 Poster Sunumu

3. Yusuf Ünal, **Volkan Şıvgın**, Mükerrerem Uysal, Zerrin Özköse. Anestezi İndüksiyonu Sonrası Akut Atektazi: Olgu Sunumu. TARK 2012 Poster Sunumu

KATILDIĞI KONGRE, TOPLANTI ve KURSLAR

1. Yeşim Ateş Anestezi ve Ağrı Günleri-1 Toplantısı. 27-28 Mayıs 2011

2. IX. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu. 18-28 Nisan 2011

3. Türk Anestezi ve Reanimasyon Derneği 46. Ulusal Kongresi. 7-11 Kasım 2012

4. 9. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım kongresi, Mekanik Ventilasyon Kursu.
27 Kasım 2012

5. 9. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi ve 1. Avrasya Yoğun Bakım
Toplantısı. 27-30 Kasım 2012

PROJELERİ

1. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda desfluran ve sevofluranın karaciğer üzerine etkileri. Tez çalışması Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-28 proje numarası ile desteklenmiştir.



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

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 81-10833
KONU :

28.05/2012

Sayın

Prof.Dr.Zerrin ÖZKÖSE
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Zerrin ÖZKÖSE, Volkan ŞIVGIN, Mustafa ARSLAN ve Güldal YILMAZ'dan oluşan, G.Ü.ET-12.052 kod numaralı ve "*Streptozosin ile Diabet Oluşturulan Sıçanlarda Desfluran ve Sevofluranın Karaciğer Üzerine Etkileri*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-12.052 and entitled "*The Effects of Sevoflurane and Desflurane on liver in Streptozocin Induced Diabetic Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

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