

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ
MODELİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN
KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yeşim YAĞBASAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ
MODELİNDE DEKSMEDETOMİDİNİN
KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeşim YAĞBASAN

**Tez Proje Danışmanı
Doç. Dr. Deniz ÖZZEYBEK**

TEŐEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve eğitimimde emeiği geçen tüm değerli hocalarıma,

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr.Deniz zzeybek'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün tüm ğretimyelerine ve uzmanlarına,

Uzmanlık tezime başladığım ilk günden bitimine kadar tüm çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Dr.Burak Kkebe' ye, Uzm.Dr. Ömer Torun şahin'e, Dr.Duyguhan İşgven'e, Uzm.Dr.Nil Hoccoğlu Aksal'a, Uzm.Dr.Tuncay Küme'ye, Yard.Doç.Dr. Işıl Tekmen'e,

Projenin deneysel aşaması sırasında gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve destek nedeniyle Dr. Kubilay Oransay'a,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğunbakım, derlenmenitesi, ağrınitesi, gündüz hastanesi hemşire ve çalışanlarına,

Hayatım boyunca benden sevgisini, sabrını ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teőekkür ederim.

Dr.Yeşim Yağbasan

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
RESİM LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER.....	7
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	38
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	46
EKLER.....	56

Tablo 1: Akut Böbrek Yetersizliği Sınıflaması ve Nedenleri	8
Tablo 2: Akut Böbrek Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan Klinik ve Deneysel Yaklaşımlar	13
Tablo 3: Deneysel Akut Böbrek Yetersizliği Modelleri.....	14
Tablo 4: α Adrenerjik Reseptörlerin Vücutta Dağılımı ve İşlevleri	16
Tablo 5: α_2 Agonist Etkiye Sahip İlaçlar	17
Tablo 6: Çalışma Aşamaları.....	25
Tablo 7: Grupların Kan Üre Nitrojeni, Kreatinin, Tümör Nekrozis Faktör- Alfa ve İnterlökin- 6 Değerleri.....	26
Tablo 8: Işık Mikroskopi Skorlarının Gruplara Dağılımı.....	27
Şekil 1: Akut Tübüler Nekroz Fizyopatolojisinde Etkili Faktörler	9

Resim 1: Grup 1 (Kontrol)'e ait ışık mikroskop görüntüsü.....	29
Resim 2: Grup 2 (Sham)'e ait ışık mikroskop görüntüsü.....	29
Resim 3: Grup 3 (Gli)'e ait ışık mikroskop görüntüsü.....	30
Resim 4: Grup 4 (Gli-Deks 50)'e ait ışık mikroskop görüntüsü	30
Resim 5:Grup 5 (Gli-Deks 100)'e ait ışık mikroskop görüntüsü	31
Resim 1a: Grup 1 (Kontrol)'e ait elektron mikroskop görüntüsü.....	33
Resim 2a: Grup 2 (<i>Sham</i>)'e ait elektron mikroskop görüntüsü.....	33
Resim 3a,3b,3c,3d: Grup 3 (Gli)'e ait elektron mikroskop görüntüsü.....	34-35
Resim 4a,4b: Grup 4 (Gli-Deks 50)'e ait elektron mikroskop görüntüsü	36
Resim 5a,5b: Grup 5 (Gli-Deks 100)'e ait elektron mikroskop görüntüsü	37

KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetersizliği
ATN	: Akut tübüler nekroz
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
BUN	: Kan üre nitrojeni
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- alfa
IL-6	: İnterlökin- 6
IL-8	: İnterlökin- 8
ACE	: anjiotensin <i>converting</i> enzim
CPK	: Kreatin fosfokinaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
TGF- β	: <i>Transforming growth</i> faktör- beta
RANTES	: <i>Regulated activation normal Tcell expressed and secreted</i>
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
ANP	: Atrial natriüretik peptit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
EGF	: Epidermal <i>growth</i> faktör
HGF	: Hepatosit <i>growth</i> faktör
IGF-1	: İnsülin <i>like growth</i> faktör-1

ÖZET

Deneysel Akut Böbrek Yetersizliği Modelinde Deksmetomidinin Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

Yeşim Yağbasan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İZMİR

Amaç: Akut böbrek yetersizliği; böbrek fonksiyonlarında kısa süre içinde izlenen bozulma ile karakterize bir tablodur. Deksmetomidin; yoğun bakım ünitelerinde izlenen, entübe ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda 24 saati aşmayan sürelerde sürekli infüzyon şeklinde uygulanması önerilen bir α_2 agonisttir. Yapılan çok az sayıda çalışmada ise antiinflamatuvar etkinliği ile ilgili veriler elde edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; sıçanlarda oluşturulan deneysel akut böbrek yetersizliği modelinde deksmedetomidinin olası koruyucu etkinliğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Her biri 7 sıçandan oluşan 5 gruptan;

Grup1 (Kontrol, n=7)'de yer alan sıçanlara ilaç uygulaması yapılmadı.

Grup 2 (*Sham*, n=7)'de yer alan sıçanlara deksmedetomidin (2.5mL/kg) ile eş hacimde intraperitoneal (IP) SF ve %50 hipertonic gliserol (8mL/kg) ile eş hacimde intramüsküler (IM) SF verildi.

Grup 3 (Gli, n=7)'de yer alan sıçanlara deksmedetomidin (2.5mL /kg) ile eş hacimde SF IP ve 8 ml/kg %50 hipertonic gliserol IM verildi.

Grup 4 (Gli+deks50, n=7)'de yer alan sıçanlara 50 μ g/kg deksmedetomidin IP, 8mL/kg %50 hipertonic gliserol IM verildi.

Grup5 (Gli+deks100,n=7)'de yer alan sıçanlara 100 μ g/kg deksmedetomidin IP, 8 mL/kg %50 hipertonic gliserol IM verildi.

İlaç uygulamalarından 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı.

Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin; spektrofotometrik yöntemle, TNF- α ve IL-6 tayini ELISA yöntemiyle yapıldı.

Histopatolojik incelemeler için hem ışık, hem de elektron mikroskobu kullanıldı. Hazırlanan preparatlar, akut tübüler nekrozu tanımlayan histopatolojik kriterler dikkate alınarak 0-3 arasında skorlandı.

0: Hasar yok

1: %25'den az hasar

2: %25 -50 hasar

3: %50'den fazla hasar

Bulgular: Gliserol verilen tüm sıçanlarda (Grup 3,4 ve 5), 24 saatin sonunda ABY oluştu ($p=0.000$). Ancak deksmedetomidin uygulanan gruplarda (Grup 4 ve 5), gliserol verilen Grup 3'e kıyasla BUN ve kreatinin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$). TNF- α ve IL- 6 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Histopatolojik incelemelerde, akut tübüler nekroz bulguları, gliserol uygulanan tüm gruplarda (Grup 3,4 ve 5) saptanmış olmakla birlikte, deksmedetomidin uygulanan grup 4 ve 5'deki sıçanlarda histopatolojik bulgularda anlamlı bir değişiklik elde edilemedi. Grup 1 ve 2'de 0 olan skorlar Grup 3, 4 ve 5'te 2 ve 3 şeklinde elde edildi. Skorlar açısından Grup 1 ve 2, Grup 3,4 ve 5'ten anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.000$). Grup 3,4,5 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda; TNF- α ve IL-6 değerleri açısından gruplar arasında hiçbir farklılık elde edilemedi. Deksmetomidinin deneysel akut böbrek yetersizliği modelinde, toksik akut tübüler nekroz gelişimini önleyici etkisinin olduğunu gösteren biyokimyasal ve histopatolojik bir veri elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, akut böbrek yetersizliği, gliserol, deksmedetomidin.

SUMMARY

Investigation of Protective Effects of Dexmedetomidine in Experimental Acute Renal Failure Model

Dr. Yeşim Yağbasan, Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir/Turkey

Objective: Acute renal failure (ARF) is characterized by a rapid deterioration in renal function. Dexmedetomidine is an α_2 – agonist which is suggested for short-term sedation (<24 hours) and given as a continuous infusion in intubated and mechanically ventilated patients in intensive care units.

Data regarding dexmedetomidine's anti-inflammatory effects has been obtained from a few number of previous studies.

The aim of this study is to investigate the potential protective activity of dexmedetomidine in experimental ARF model in rats.

.

Method: Rats were randomized into 5 groups consisting of 7 rats.

Group 1 (Control, n=7) : Rats did not receive any medication.

Group 2 (Sham, n=7) : Saline was administered at equal volumes with dexmedetomidine (2.5 mL/kg) intraperitoneally (I.P) and 50 % hypertonic glycerol (8 mL/kg) intramuscularly (I.M) . to the rats.

Group 3 (Gli, n=7) : Saline at equal volumes with dexmedetomidine (2.5 mL/kg) (I.P) and 8 mL/kg of 50 % glycerol (I.M) were administered to the rats.

Group 4 (Gli + dex 50, n=7) : 50 μ g/kg of dexmedetomidine (I.P) and 8 mL/kg of 50 % hypertonic glycerol (I.M) were administered to the rats

Group 5 (Gli + dex 100, n=7): 100 μ g/kg of dexmedetomidine (I.P) and 8 mL/kg of 50 % hypertonic glycerol (I.M) were administered to the rats..

All of the study subjects were sacrificed 24 hours after drug administrations and the blood and tissue samples were collected.

Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine were assessed by spectrophotometric method, TNF- α and IL-6 assessment was performed using ELISA method

Light and electron microscobic assessments were used for hystopathological examinations

Samples were assessed hystopathologically with a three level score which is based on acute tubular necrosis hystopathological identifying criteria.

0: No injury

1: Injury less than 25 %

2: Injury between 25 %-50%

3: Injury more than 50 %

Results: ARF was produced at the end of 24 hours in all rats which were administered glycerol (groups 3,4 and 5)($p= 0.000$) However, there were no significant differences in BUN and creatinine levels between the groups which were given dexmedetomidine (groups 4 and 5) and glycerol (group 3) ($p>0.05$). There were no significant differences in TNF- α and IL- 6 levels among groups ($p>0.05$)

In hystopathological assessments, acute tubular necrosis was determined in all glycerol administered groups (groups 3,4 and 5), whereas there were no significant hystopathological differences among groups receiving dexmedetomidine (groups 4 and 5). The scores determined as 0 in groups 1 and 2 were determined as 2, and 3 in groups 3,4 and 5. The scores were significantly different between groups 1,2 and groups 3,4,5.($p=0.000$). there were no significant difference among groups 3,4,5.

Conclusion: In our study, there was no significant difference at TNF- α ve IL-6 levels among groups. We could not determine any biochemical and hystopathological data showing protective effects of dexmedetomidine on development of toxic acute tubular necrosis in experimental acute renal failure model.

Keywords: Rat, acute renal failure, glycerol, dexmedetomidine

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek yetersizliği (ABY); glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ani bir azalma ile birlikte nitrojenli atıkların birikmesi, böbreğin asit-baz, elektrolit ve sıvı dengesini sağlayamaması sonucunda ortaya çıkan klinik tablodur ^{1,2,3}.

Hastaneye yatan tüm hastaların % 5'inde, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ise % 15-30'unda görülen ABY'ne bağlı mortalite mevcut diyaliz tedavi seçeneklerinin gelişmesine ve yaygınlaşmasına karşın %10–15 oranında olmayı sürdürmektedir. Çoklu organ disfonksiyonlarının olaya eklenmesi ile bu oran % 50-90'lara çıkmaktadır ⁴.

Akut böbrek yetersizliğinde halen uygulanmakta olan destek tedavileri haricinde spesifik bir tedavi yoktur. On yıldan uzun süredir oluşan kanıtlar inflamatuvar mediyatörlerin, mikrovasküler disfonksiyonun ve apoptozisin ABY gelişim safhasında ve hasarın patogeneğinde önemli rolleri olduğunu desteklemektedir.

Tümör nekrozis faktör- alfa; inflamasyonun önemli mediyatörlerinden biri olup, immünolojik, fizyolojik ve metabolik fonksiyonlarda rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokindir. İnflamatuvar yanıt oluşumunda IL–1 ve IL–6 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin serbestleşmesini de uyararak, bu yanıtın daha da şiddetlenmesine yol açar⁵. TNF- α 'nın hem kronik böbrek yetersizliği hem de ABY gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir ^{5,6}.

Akut böbrek yetersizliği gelişiminde etkili olduğu öne sürülen potansiyel mekanizmalar dikkate alınarak pek çok ilaç, gerek klinik çalışmalarla gerekse deneysel modeller üzerinde uygulanmıştır.

Araujo ve ark.⁷ deneysel iskemik ABY modelinde magnezyum ve antioksidan etkili N-asetilsisteinin, Fujii ve ark.⁸ ise L-Karnozinin etkisini araştırmışlardır.

Magnusson ve ark.⁹ köpekler üzerindeki çalışmalarında renin anjiyotensin

sisteminin inhibisyonunu sağlayan ACE inhibit6r6 kaptoprilin post iskemik renal hasarı azalttığını belirtmişlerdir. Aylı ve ark.¹⁰ ise yaptıkları klinik çalışmada kaptoprili ABY'li olgulara uygulayarak renal vask6ler direnci azalttığını bildirmişlerdir.

Deksmedetomidin, yoğun bakımlarda sedasyon amacıyla kullanımı onaylanmış sedatif ve analjezik etkili, selektif bir α_2 adrenerjik agonisttir. Esas olarak karaciğerde metabolize olduğundan farmakokinetiği şiddetli renal disfonksiyonu olanlarda sağlıklı deneklerdekinden farklı değildir ^{11,12}.

Deksmedetomidinin hem intraven6z hem de volatil anestezik ilaç gereksinimlerini azalttığı ve perioperatif hemodinamik stabiliteyi arttırdığı g6sterilmiştir^{13,14}. Ayrıca, gerek iskemik gerekse toksik inflamatuvar yanıt modellerinde gerçekleştirilen az sayıdaki çalışmada deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkinlik de sergilediği belirlenmiştir^{14,15}.

Bu bilgiler işığında, yoğun bakım 6nitesinde izlenen olgularda sedasyon amacıyla uygulanan deksmedetomidinin antiinflamatuvar bir etkinlik g6stererek hastaları ABY'nden koruyabileceği varsayımı ile literat6r incelendiğinde, deneysel ABY modellerinde deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmanın amacı, gliserolle oluşturulan deneysel ABY modelinde, 6nceden uygulanan deksmedetomidinin antiinflamatuvar 6zellikleri ile ABY gelişimi 6zerinde koruyucu etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ

Akut böbrek yetersizliği (ABY); saatler veya günler içinde böbrek fonksiyonlarının hızla bozulması sonucunda plazma üre ve kreatinin düzeylerinin yükselmesi ile ortaya çıkan bir sendromdur ^{1,2,3}.

Hastalarda oluşan ABY;

Yapısal ve fonksiyonel olarak sağlam nefronlara sahip hastalarda hipotansiyon veya aşırı volüm kaybı durumlarında oluşan renal hipoperfüzyon sonucu ortaya çıkan; Prerenal ABY (% 55-60),

Çeşitli sitotoksik uyarılara yanıt olarak böbreğin yapı ve fonksiyonlarında bozulma olması sonucu oluşan; İntrensek veya renal ABY (% 35-40),

İdrar yollarında pasajın tam olarak tıkanması sonucu gelişen; Postrenal ABY (<%5) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Sınıflandırmanın hem nedeni saptamada, hem de uygun tedavi seçeneklerini belirlemede ve prognozu tahmin etmede önemli olduğu bildirilmiştir .

Akut böbrek yetersizliği yapan pek çok neden saptanmış olup, bu nedenler Tablo 1'de sunulmuştur.

Renal (intrensek) ABY, tüm ABY olgularının %35-40'ını, iskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz (ATN) ise intrensek renal ABY'lerin %90'dan fazlasını oluşturur. Ayrıca, ATN'un, yoğun bakım ünitesinde yatan ABY'li hastaların %76'sından sorumlu olduğu bildirilmiştir ².

Tablo 1. Akut Böbrek Yetersizliği Sınıflaması ve Nedenleri ¹⁶

Prerenal

1-intravasküler volüm kaybı

Kanama

Gastrointestinal kayıplar (kusma, ishal)

Böbrekten kayıp (sürrenal yetersizlik, diyabetes insipidus)

Deriden kayıp (yanık, hipertermi)

Üçüncü boşluğa kayıp (*crush* sendromu, pankreatit, hipoalbuminemi

2-Kardiyak debi azalması

3-Sistemik vazodilatasyon

Sepsis

Anafilaksi

4-Böbreğin otoregülasyon mekanizmasının bozulması

Renal arter stenozunda *anjiotensin converting* enzim(ACE) inhibitörü

kullanılması

Renal hipoperfüzyon sırasında nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanılması

Renal (intrinsek)

1-Böbreğin büyük damarlarının tutulması

Renal arter tıkanması (tromboz ,emboli)

Renal ven tıkanması (tromboz, bası)

2-Glomerül ve küçük damar hastalıkları

Akut glomerülonefritler

Hızlı ilerleyen glomerülonefritler

Hemolitik-üremik sendrom

Trombotik trombositopenik purpura

3-İskemik akut tübüler nekroz

Prerenal nedenlerin sürmesi

4-Toksik akut tübüler nekroz

Endojen toksinler (miyoglobin,hemoglobin, ürik asit...)

Eksojen toksinler (antibiyotikler, kemoterapötikler,radyokontrast maddeler...)

5-Akut tübülointerstisyel hastalıklar

Allerjik interstisyel nefrit

Akut piyelonefrit

Akut hücresele allogreft rejeksiyonu

Malign infiltrasyon

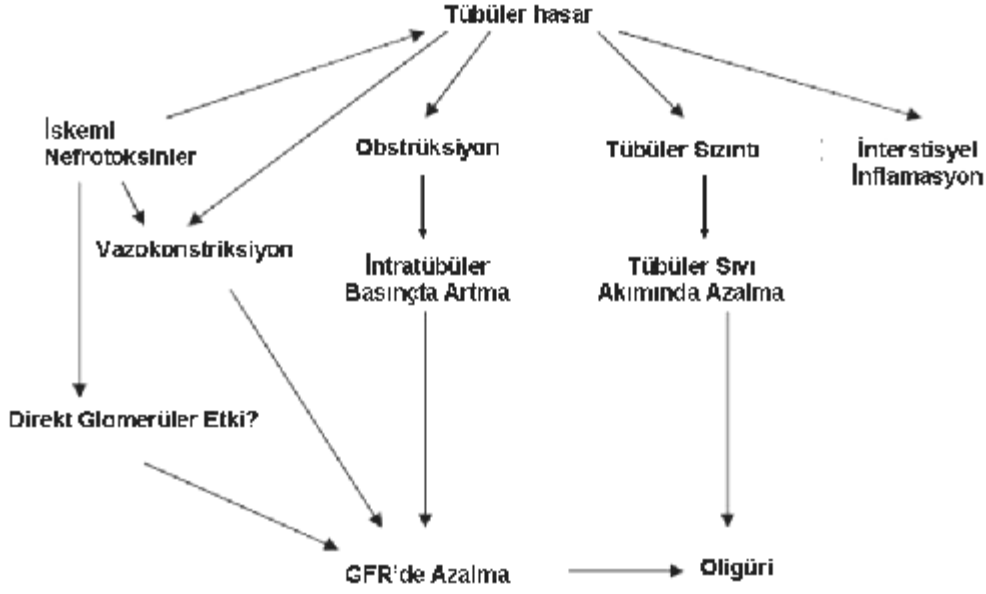
Postrenal

1-Üreter obstrüksiyonu

2-Mesane boynu obstrüksiyonu

3-Üretral obstrüksiyon

Akut tübüler nekrozun fizyopatolojisinde vasküler düzensizlik, tübüler obstrüksiyon ve idrar geri sızıntısı yanında inflamasyonun, subletal hücre hasarı, apopitoz ve hasar sonrası hücre onarımı gibi faktörlerin de rol oynadığı belirlenmiştir. Tüm bunların karşılıklı etkileşimi glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'da azalmayla sonuçlanır ¹⁷. (Şekil 1)



Şekil 1: Akut tübüler nekroz fizyopatolojisinde etkili faktörler ¹⁷.

Akut tübüler nekrozun önemli nedenlerinden biri olan rabdomiyoliz, iskelet kası yıkımı sonucunda kas hücre içeriklerinin hücre dışı sıvılara ve dolaşıma karışması ile oluşan tablodur ^{18,19,20}.

Rabdomiyoliz, ilk olarak 1881 yılında Fleisher tarafından, kas egzersizleri ile birlikte hemoglobinüri görülmesi olarak tanımlanmıştır. 1941 yılında Bywaters ve Beall iskelet kası ezilme hasarı (*crush*) ile ATN birlikteliğini ortaya koymuşlardır ²¹.

Kas dokusunda *crush* hasarı ile kas hücre membranının (sarkolemma) bütünlüğü bozulur. Kas hücresi içerikleri hücre dışı sıvılara ve dolaşıma geçer. Bu içerik miyogloblin, kreatin fosfokinaz (CPK), aldolaz, laktat dehidrogenaz (LDH), serum glutamik-okzalasetiktransaminaz (SGOT) ve potasyumdan(K+) oluşmaktadır ^{19,22}.

Rabdomiyoliz; hem travmatik (deprem gibi doğal afetler, trafik kazaları, göçük kazaları) hem de travmatik olmayan (hipertermi, kas iskemisi, alkolizm, ağır egzersiz, status epileptikus, deliryum tremens, kronik potasyum eksikliği, toksinler ve viral enfeksiyonlar) sebeplerle ortaya çıkabilir ^{18,23,24}.

Miyogloblin, hem içeren ve ATN'a en sık neden olan nefrotoksindir. Kas nekrozu sonrası kas hücrelerinden dolaşıma geçen miyoglobin glomerüllerden serbestçe filtre olur ve büyük çoğunluğu proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir.

Kas zedelenmesi sırasında üçüncü boşluğa sıvı kaçağı sonucu dehidratasyon ve asidoz gibi önemli komplikasyonlar gelişir. Miyogloblin glomerüllerden yoğun miktarlarda filtre olduğunda geri emilemeyebilir ve asidik ortamda dehidratasyonun da etkisi ile silendirler oluşması sonucunda silendir nefropatisi gelişebilir. Bu moleküllerin yıkımı sırasında açığa çıkan demir elementi de serbest radikallerin oluşumuna ve lipid peroksidasyonuna sebep olarak tübüler hasara yol açmaktadır ^{19,22}.

Kas zedelenmesi sonrası gelişen ATN'de, patogeneizde rol oynayan etmenlerden biri dehidratasyona bağlı iskemik faktörlerin aktive olmasıdır. Nefrotoksik ATN'un en yaygın formlarında ve iskemik ATN'da görülen morfoloji benzerlik gösterir. ATN'un fizyopatolojisinde rol oynadığı belirlenen ve daha önce belirtilmiş olan vasküler düzensizlik, tübüler obstrüksiyon ve idrar geri sızıntısı yanında inflamasyon, subletal hücre hasarı, apoptoz ve hasar sonrası hücre onarımı gibi faktörlerden inflamasyonun, ATN'nin ilerleme (ekstansiyon) fazının gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır.

Akut iskemik veya toksik hasara bağlı olarak renal dokuda inflamasyonu başlatan en önemli basamağın, tübüler hasar sonucu tübül hücrelerinden inflamasyonu tetikleyen tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1alfa (IL-1 α) ve *transforming growth faktör beta* (TGF-b) gibi sitokinlerle, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8) ve RANTES

(*regulated activation, normal T cell expressed and secreted*) gibi kemokinlerin salgılanması olduğu belirlenmiştir²⁵. Ayrıca tübül hücrelerinin, iskemi reperfüzyon hasarı sırasında intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerini ortaya çıkardıkları da gösterilmiştir²⁶. Benzer şekilde, iskemi/reperfüzyon hasarı sırasında kompleman sisteminin de aktive olduğu, lökotrienlerin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi faktörlerin de salgılandığı saptanmıştır. Bu faktörlerin nötrofillerin hasar bölgesine taşınmalarına yardımcı olduğu belirlenmiştir.

Operasyon, travma, hemoraji, yanıklar, komplike transplantasyon, inflamatuvar durumlar, enfeksiyonlar ve septik şok gibi doku hasarının çeşitli formlarında serum IL-1, IL-6, TNF- α düzeylerinde artış olduğu ortaya konmuştur^{27,28}.

Pro-inflamatuvar sitokinlerin prototipi olan TNF- α 'nın lokal veya sistemik hasardan sonraki dakikalar içinde makrofajlardan serbestleştiği, çok sayıda metabolik ve immünolojik olayı modüle ettiği ve böylece lokal enfeksiyon veya inflamasyon bölgesinde bir immün yanıtı başlatarak antimikrobiyal savunma mekanizmalarını aktive ettiği saptanmıştır. Potent bir nötrofil ve mononükleer fagosit aktivatörü olan TNF- α 'nın, ayrıca fibroblastlar için büyüme faktörü ve anjiyogenetik faktör olarak görev yaptığı; serbest oksijen radikal üretiminin stimülasyonu, lökosit *upregülasyonu* ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonu, nitrik oksit üretimi ve asetilkolin bağımlı dilatasyonun blokajı ile postiskemik kas hasarına da katıldığı belirlenmiştir^{27,29,30}.

IL-6, inflamasyon sırasında makrofaj, endotel hücresi ve fibroblastlardan serbestleşen ve önemli etkileri olan bir diğer sitokindir. Başlıca etkisinin karaciğerden akut faz proteini sekresyonunu başlatmak ve B lenfositler için büyüme ve farklılaşma faktörü olarak görev yapmak olduğu gösterilmiştir. Direkt olarak doku hasarını oluşturmuyor gibi görünse de, travma olgularında ve sepsiste IL-6 düzeyinde inatçı yükseklik ile kötü sonuç arasında bir korelasyon bulunduğu ve inflamasyon sürecinde IL-6 düzeyinin iyi bir gösterge olduğu belirlenmiştir.

Çoklu organ yetersizliğinden ölen hastalarda TNF- α ve IL-6 düzeylerinin dramatik olarak arttığı ve özellikle IL-6'daki artışın %100 mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³¹.

DENEYSSEL AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ MODELLERİ

Son 20 yılda ABY'nin patogenezini aydınlatmak için kültür ortamları ve deneysel hayvan modelleri kullanılarak yoğun çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar ışığında insanlarda ABY'de potansiyel rol oynayabilecek mekanizmalar konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır . İskemik ve toksik ABY'de renal hasarı azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak amacıyla patogenezde etkisi olabilen potansiyel mekanizmalar göz önüne alınarak yeni önlem ve ilaçlar deneysel modellerde çalışılmıştır³².

Düşük dozda dopamin (0.5-3 mcg/kg/dk) oligürik ve durumu kritik olan hastalarda idrar çıkışını arttırmak ve ATN'yi önlemek veya tedavi etmek için bir süre yaygın olarak kullanılmıştır^{33,34}.

Atriyal natriüretik peptit (ANP) ile deneysel ABY modellerinde yapılan çalışmalarda, ajanın afferent arteriyolde dilatasyon ve efferent arteriyolde vazokonstriksiyon şeklindeki hemodinamik etkileri ile GFR'de artışa neden olduğu gösterilmiştir⁴. Klinik çalışmalarda ise ANP ile tedavi sonrası diyaliz gereksiniminde anlamlı azalma olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mortalitede de azalma eğilimi olduğu görülmüştür³⁵.

Deneysel olarak oluşturulan modellerde epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeylerinde artış saptanması, bu faktörlerin iskemik veya nefrotoksik ajanlarla oluşan hasar sonrasında tübüler hücre rejenerasyonunun artışında etkili oldukları düşüncesine neden olmuştur³⁶.

Deneysel modellerde ABY'yi düzeltmede etkili olduğu gösterilen çok sayıda ilaç olmasına karşın, klinik uygulamada ABY'nin tedavisinde çok az sayıda yaklaşımın etkili olduğu gözlenmiştir. En önemli klinik ve deneysel yaklaşımlar Tablo 2'de özetlenmiştir ^{37,38,39,40,41}.

Tablo 2: Akut Böbrek Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan Klinik ve Deneysel Yaklaşımlar

Patojenik Mekanizmalar	Güncel veya gelecekteki klinik yaklaşımlar	Güncel deneysel yaklaşımlar
Renal vazokonstriksiyon	Düşük doz dopamin Ca ² kanal blokerleri ANP Endotelin reseptör antagonistleri Lokotrien reseptör antagonistleri PAF antagonistleri	Düşük doz dopamin Ca ² kanal blokerleri ANP Endotelin reseptör antagonistleri Lokotrien reseptör antagonistleri PAF antagonistleri iNOS <i>antisense</i> oligonükleotidleri
Reperfüzyon hasarı	Anti-ICAM-1 mAB Anti-CD 18 m Ab Asetilsistein	Anti-ICAM-1 mAB Anti-CD 18 m Ab Proteaz inhibitörleri Alfa-MSH Serbest radikal temizleyicileri
Tübüler obstrüksiyon	Diüretikler	Diüretikler iNOS <i>antisense</i> oligonükleotidleri
Tübüler rejenerasyon	İnsülin benzeri büyüme faktörü Tiroksin	İnsülin benzeri büyüme faktörü Epidermal büyüme faktörü Hepatosit büyüme faktörü Tiroksin Osteopontin

Akut böbrek yetersizliğinin patogenezi aydınlatmak ve tedavi seçenekleri geliştirmek amacıyla deney hayvanlarında iskemi modeli, toksik modeller ve sepsis modelinden oluşan üç temel ABY modeli kullanılmaktadır. Modeller ile ilgili özellikler, bunların birbirlerine üstünlükleri Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3: Deneysel Akut Böbrek Yetersizliği Modelleri

Model	Basit	Tekrarlanabilme	Tübüler	Medüller	İnflamasyon	Fonk.hasar ve pat. uyumu	İnsan pat.ile benzerlik	Klinikle uyum
İskemi	+	+	+	+	+	+		+/-
Sisplatin	+	+	+				+	+/-
Gliserol	+	+	+		+			+
Endotoksin	+	+			+			

Deneysel ABY modellerinin tümü basittir, kolay uygulanabilir ve gerektiğinde tekrarlanabilir. İskemik ABY modelinde fonksiyonel hasar ve patoloji uyumu söz konusuysen, sisplatin modeli insan patolojisi ile benzerlik avantajına sahiptir. Gliserolle oluşturulan ABY modelinde ise tübüler hasar belirgindir, fizyopatolojisinde inflamasyon rol oynar, böbrek dokusunda oluşan patoloji klinikle uyumludur ⁴².

Hiçbir modelin ABY çalışmaları için evrensel geçerliliği gösterilememiştir. Ayrıca hiçbir model ciddi ABY'li olgulardaki tabloyu tam olarak taklit edemez ⁴².

Toksik modeller içinde yer alan, hipertonic gliserolle oluşturulan model miyoglobürik ABY'nin en sık kullanılan *in vivo* modelidir ^{23,46}. Sıçanların arka bacaklarına intramüsküler olarak uygulanan 8-10 ml/kg %50 hipertonic gliserol enjeksiyonu sonrasında miyoliz, hemoliz ve dehidratasyon oluşmakta, intrarenal vazokonstriksiyon ile birlikte böbreklerde yoğun olarak biriken "hem" proteinleri sonucunda ATN'a bağlı böbrek yetersizliği gelişmektedir ^{18,43,44,45}.

Hipertonic gliserolle oluşturulan ATN modeli; oluşum mekanizması ve böbreğin pek çok segmentinde hasarlanma meydana getirmesi sebebiyle insandaki ATN için tatminkar bir modeldir ⁴⁴.

DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif bir α_2 adreno reseptör agonistidir. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik tipleri arasında α_1 ve α_2 reseptörler bulunmaktadır ve α_2 reseptörler tüm vücutta yerleşmişlerdir. Tablo 4'de α_1 ve α_2 adreno reseptörlerin vücutta dağılımı ve işlevleri özetlenmiştir^{47,48}. Yapılan radyoligand bağlama çalışmalarında α_2 adreno reseptörlerin α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ve α_{2D} gibi alttipleri olduğu gösterilmiştir.

Medetomidinin farmakolojik olarak aktif d-izomeri olan deksmedetomidinin moleküler ağırlığı 236,7 ve moleküler formülü C₁₃ H₁₈ N₂ HCL'dir^{49,50,52,53}.

Sempatik sinir uçlarındaki α_2 adreno reseptörlerin presinaptik aktivasyonu noradrenalin serbestleşmesini engellemektedir. Santral sinir sistemindeki postsinaptik aktivasyon ise sempatik aktivitenin inhibisyonuna, endotrakeal entübasyon ve cerrahi strese yanıtta azalmaya, hemodinamik stabiliteye, anestezik ve opioid gereksiniminde azalmaya, sedasyona ve anksiyolizise neden olur. Ek olarak spinal kordda bulunan α_2 adreno reseptörlere agonistlerin bağlanmasıyla analjezi sağlanır^{51,52,53}.

Tablo 4. α Adrenerjik Reseptörlerin Vücutta Dağılımı ve İşlevleri

	α_1	α_2		α_1	α_2
ARTERİYOLLER			URETER		
İskelet kasında	Vazokons.	Vazokons.	Tonus ve motilite	Artma	
Koroner	Vazokons.	Vazokons.	UTERUS	Konstr.	
Cilt mukoza	Vazokons.	Vazokons.	ERKEK GENİTAL ORGANLARI		
Kann organlarında	Vazokons.	Vazokons.	Penis	Arter Vazokons.	
Beyin	Vazokons.	Vazokons.	Vezikula seminalis	Ejakülasyon	
Akciğer	Vazokons.	Vazokons.	YAĞ DOKUSU LİPOLİZ		Azalma
Tükrük bezi	Vazokons.	Vazokons.	PANKREAS		
VENLER	Vazokons.	Vazokons.	İnsülin Salınımı		Azalma
AKCİĞER			BÖBREK		
Seröz salgı	Artma	Artma	Jukstaglomerüler aparat	Renin azalma	
GÖZ			Proksimal tübülüs	Na reabs.artma	
İris radyal kas	Midriyazis		TİROİD		
Aköz humor oluşumu		Azalma	Foliküler hücreler	İnhibisyon	İnhibisyon
Aköz humor drenajı	Azalma		TROMBOSİT		Agregasyon
MİDE			PİLOEREKTÖR KAS	Konstr.	
Tonus ve motilite	Azalma	Azalma	DALAK KAPSÜLÜ	Konstr.	
Sfinkter	Konstr.		DIŞ SALGI BEZLERİ		
Asit salgılanma		İnhibisyon	Apokrin ter bezi	Sekresyon	Sekresyon
BARSAK			Tükrük	K / su sekresyonu	
Tonus ve motilite	Azalma	Azalma	Pankreas	İnhibisyon	İnhibisyon
Due donal bikarbonat		Azalma			
Sfinkter	Konstr.				
Salgilama		İnhibisyon			
Su tuz abs.		Artma			
Özofagus alt sfinkter	Konstr.	Konstr.			
MESANE					
Trigon ve sfinkter	Konstr.				

α_2 agonist etkiye sahip ilaçlar Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5: α_2 Agonist Etkiye Sahip İlaçlar

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

Sempatik sinir sistemindeki çoğu adrenoseptörlerin noradrenerjik yollar ile beyin sapında özellikle de beyinde predominant noradrenerjik nükleus olan lokus seruleusda yüksek reseptör dansitesi vardır. Deksmmedetomidin, yoğun bakım ünitelerinde tedavi sırasında başlangıçtan itibaren entübe edilmiş ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda endike olup, 24 saati aşmayan sürelerde sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır ^{51,53}.

Deksmmedetomidin uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur. Hastalar kolayca uyandırılabilmiş, koopere ve oryante durumda kalmış ve sonuç olarak tedavilerinde kolaylık sağlanmıştır ⁵³.

Yoğun bakım ünitesinde koroner arter *bypass* cerrahisi sonrasında sedasyon amacıyla uygulanan deksmmedetomidin ve propofolün karşılaştırıldığı 295 olguyu kapsayan çok merkezli bir çalışmada, sternum kapatılırken 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deksmmedetomidin uygulanmış, ardından Ramsay sedasyon skalası asiste ventilasyon sırasında ≥ 3 veya ekstübasyon sırasında ≥ 2 olacak şekilde infüzyona (0,2 – 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$) devam edilmiştir. Ortalama sedasyon düzeyleri, ventilatörden ayrılma döneminde ve ekstübasyon sırasında benzer iken deksmmedetomidin grubunda ventilatörde kalma süresi daha kısa saptanmıştır. Morfin kullanımı deksmmedetomidin grubunda daha az olmuştur (%28–69). Ventriküler taşikardi deksmmedetomidin ile sedatize olgularda gözlenmezken, propofol verilen olgularda %5 oranında ortaya çıkmıştır. Bu olgularda beta bloker, antiemetik, diüretik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç gereksinimi de daha az olmuştur ⁵⁴.

Deksmedetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir.

Laparoskopik tuba ligasyonu uygulanan 96 kadın hastayı içeren çift kör bir çalışmada deksmedetomidin (0,4 µg/kg iv) uygulanan hastaların %33'ünde, diklofenak uygulanan hastaların ise (0,25mg/kg) %83 de morfin gereksinimi olmuştur⁵⁵.

Arain ve ark.⁵⁶, fiziksel durumları ASA I - 3 olan, elektif intraabdominal ya da ortopedik cerrahi uygulanan 34 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada; cerrahinin sonlanmasından 30 dak önce verdikleri tek doz (0.08 mg/kg) morfin ve deksmedetomidini (1µg/kg bolus uygulamanın ardından 0.4 µg/kg/saat infüzyon) analjezik etkinlikleri yönünden karşılaştırmışlardır. Derlenme ünitesindeki ve ilk 24 saat içindeki ek morfin gereksinimini kaydeden çalışmacılar, bu süre içindeki ek morfin tüketiminin deksmedetomidin grubunda 4.5 ± 6.8 mg, morfin grubunda ise 9.2 ± 5.2 mg olduğunu saptamışlardır. Birinci saatin sonunda morfin gereksinimi olan hasta sayısının da deksmedetomidin grubunda (6 olgu) morfin grubuna kıyasla (15 olgu) daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu olgularda kalp atım hızı da morfin grubundan daha düşük seyretmiştir.

Ünlügenç ve arkadaşlarının⁵⁷ yaptığı bir başka çalışmada abdominal cerrahide preanestezik dönemde uygulanan tek doz deksmedetomidinin (1 µg/kg) postoperatif ağrı skoru ve hasta kontrollü analjezide morfin tüketimi üzerine etkisi araştırılmış, 6., 12. ve 24. saatlerdeki kümülatif morfin tüketiminin deksmedetomidin grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu azalma 24. saat için %28 olarak belirtilmiş, tek doz deksmedetomidinin derlenmeyi etkilemeksizin postoperatif morfin tüketimini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Deksmedetomidinin pediyatrik yaş grubunda kullanımı yaygın değildir. Ancak 1-7 yaş arası çocuklarda MRI çekilmesi sırasında deksmedetomidinin sedatif, hemodinamik ve respiratuvar etkilerinin midazolam ile karşılaştırıldığı bir

çalışmada deksmedetomidin grubunda yükleme dozunu takiben 0.5 µg/kg/saat infüzyon, midazolam grubunda 0.2 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 µg/kg/dk infüzyon uygulanmıştır. MRI çekimi sırasındaki sedasyon düzeyinin deksmedetomidin grubunda midazolam grubundan daha iyi ve daha kısa süreli olduğu, ek ilaç gereksiniminin daha az olduğu bildirilmiştir⁵⁸.

Bir başka çalışmada ise 1-10 yaş arası çocuklarda sevoflurana bağlı ajitasyonun engellenmesinde indüksiyondan 10 dk. sonra uygulanan 0.3 µg/kg deksmedetomidinin etkili olduğu ve postanestezik ajitasyon oranının %37'den %10'a düştüğü gösterilmiştir⁵⁹.

Deksmedetomidin farmakokinetik profilinin yaşa bağlı olarak değişmediği, bu nedenle ilerleyen yaşlarda dozun azaltılmasının gerekli olmadığı öne sürülmüştür. Geriyatrik olgularda yapılan bir çalışmada, deksmedetomidinin (0.5 µg/kg) trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyovasküler değişiklikler, ekstübasyon kalitesi ve uyanma süresi üzerine etkisi SF ile karşılaştırılmıştır. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ekstübasyondan önce, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra kaydedilmiştir. Bolus olarak uygulanan deksmedetomidinin ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişiklikleri azalttığı ve ekstübasyon kalitesini arttırdığı belirtilmiştir⁶⁰.

Deksmedetomidin ile yapılan çalışmaların büyük kısmı ilacın sedatif ve analjezik etkilerine yöneliktir. Ancak α_2 reseptörlerin organizmada dağılımları göz önüne alındığında farklı etkilerinin de olabileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada; deksmedetomidinin santral noradrenerjik geçişi inhibe ederek epilepsi eşiğini azalttığı gösterilmiştir⁶¹.

Yine epileptik odak rezeksiyonu planlanan 8 kraniyotomi olgusunda deksmedetomidin yeterli operatif koşulları sağladığı bildirilmiştir⁶².

Deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin de olduğu ve bu etkiye yol açan α_2 adreno reseptör subtipinin α_{2A} olduğu, fokal serebral iskemide,

deksmedetomidin uygulamasının (9 µg/kg) kortekste infarkt volümünü % 40 azalttığı, bunun yanı sıra minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir⁶³.

İnkomplet serebral iskemide, deksmedetomidin uygulamasıyla plazma katekolamin düzeyinde düşme ile birlikte histopatolojik iyileşmenin doza bağımlı olarak kontrole göre daha iyi olduğu gözlenmiştir⁶⁴. Serebral iskemi sırasında dolaşımdaki katekolaminler azalırken, beyindeki noradrenalin ve glutamat konsantrasyonlarının deksmedetomidinden etkilenmediği de bildirilmiştir⁶⁵.

Deksmedetomidin ile yapılan iskemik ve toksik inflamatuvar yanıt modelindeki az sayıda çalışmada ise antiinflamatuvar etkinlik sergilediği belirlenmiştir^{14,15}.

Taniguchi ve arkadaşları¹⁵ sıçanlardaki endotoksine bağlı şok modelinde deksmedetomidinin hemodinamik parametreler, arteriyel kan gazları ve plazma sitokin konsantrasyonları üzerine etkisini incelemişler; akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonunu değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, deksmedetomidinin IL-6 ve TNF-α düzeyini azaltarak inflamatuvar yanıtları inhibe ettiğini, alveol duvarlarında nötrofil infiltrasyonunu ve mortalite oranlarını azalttığını belirlemişlerdir.

Venn ve arkadaşları¹⁴ majör cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesinde izlenen ve postoperatif dönemde 8 saat süreyle sedasyon amacıyla propofol veya deksmedetomidin uygulanan 20 hastada adrenokortikal fonksiyonları, kardiyovasküler, endokrin ve inflamatuvar yanıtları incelemişlerdir. Sekiz saatin sonunda, kanda adrenokortikotropik hormon, prolaktin, kortizol ve glukoz düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmazken, deksmedetomidin uygulanan grupta IL-6 düzeyinin azaldığı belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan ağırlıkları 240-300 g arasında değişen, 35 adet erişkin, dişi, Wistar-Albino türünde sıçan kullanıldı. Araştırma başlangıcına kadar; en az 3 gün süreyle, 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık ortamda bakılan deneysel hayvanlarının ortama adaptasyonları sağlandı. Sıçanlar ışık ve ısı standardize edilmiş şartlarda barındırıldı, standart sıçan gıdası (pellet yemi) ile beslendi ve yeterli suya erişimleri sağlandı.

Sıçanlar, 24 saatlik su kısıtlaması^{45,46} sonrasında rastgele olarak beş gruba ayrıldı. Gruplardaki sıçanlar renksiz, mavi, siyah, kırmızı, yeşil, mavi-kırmızı, yeşil-kırmızı şeklinde boyanarak birbirlerinden ayrılmaları sağlandı. Sıçanlar tartılarak ağırlıkları belirlendi, uygulanacak gliserol ve deksmedetomidin miktarları hesaplandı.

Her biri 7 sıçandan oluşan 5 gruptan;

-Grup 1 (Kontrol, n=7)'de yer alan sıçanlara ilaç uygulaması yapılmadı.

-Grup 2 (Sham, n=7)'de yer alan sıçanlara deksmedetomidin ile eş hacimde (2,5mL/kg) serum fizyolojik (SF) intraperitoneal yolla verildi. Bu uygulamadan 30 dakika sonra sıçanların arka bacaklarına % 50 hipertonic gliserol ile eş hacimde (8 mL/kg) SF intramüsküler yolla, yavaş olarak ve üç bölünmüş dozda verildi.

-Grup 3 (Gliserol, n=7)'de yer alan sıçanlara deksmedetomidin ile eş hacimde (2,5mL/kg) SF intraperitoneal yolla verildi. Bu uygulamadan 30 dakika

sonra sıçanların arka bacaklarına intramüsküler yolla (8 mL/kg)^{44,45,46} %50 hipertonic gliserol yavaş olarak ve üç bölünmüş dozda verildi.

-Grup 4 (Gliserol+deksmedetomidin 50, n=7)'de yer alan sıçanlara 50 µg/kg deksmedetomidin (Precedex, Abbot Laboratories Ltd.North Chicago ABD) 2,5 mL/kg intraperitoneal olarak verildi^{64,65,66}. Deksmetomidin uygulamasından 30 dakika sonra sıçanların arka bacaklarına intramüsküler yolla 8 ml/kg %50 hipertonic gliserol yavaş olarak ve üç bölünmüş dozda verildi.

-Grup 5 (Gliserol+deksmedetomidin 100, n=7)'de yer alan sıçanlara 100 µg/kg deksmedetomidin 2,5 mL/kg intraperitoneal olarak verildi. Deksmetomidin uygulamasından 30 dakika sonra sıçanların arka bacaklarına intramüsküler yolla 8 ml/kg %50 hipertonic gliserol yavaş olarak ve üç bölünmüş dozda verildi.

Tüm sıçanlar gliserol enjeksiyonundan sonra tekrar 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamda izlendi. Enjeksiyondan 24 saat sonra 100 mg/kg tiyopental sodyumun (İ.E. Ulagay İlaç Sanayi Türk AŞ, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal yolla uygulanması ile sakrifiye edilen sıçanlarda orta hattan abdominal insizyon yapılarak abdominal aortadan alınan kan örnekleri EDTA içeren tüplere kondu ve 1200 G hızında 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Örnekler çalışılıncaya kadar -70°C'de saklandı⁶⁷. Böbrekler çıkarılıp, %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplara kondu ve histopatolojik inceleme için saklandı⁴⁵.

Işık mikroskopisi için %10'luk formaldehit ile tespit edilen böbrek dokuları, fiksatifin uzaklaştırılması amacıyla 1 gece akarsu altında yıkandıktan sonra, dehidratasyon amacıyla 20'şer dakika %70, %80 ve %96'lık etil alkol serilerinden geçirildi. Ardından aseton ve ksilen serilerinden geçirildi. 60°C'lik etüv içersinde parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklar içersine gömüldü.

Mikrotom (Reichert-Jung) aracılığı ile alınan 5µ'luk parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 60°C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 30'ar dakika iki değişim ksilene tabi tutuldu. Ardından rehidratasyon işlemi için %96'dan %70'e azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler distile su ile yıkandı. 2 dakika hematoksilen (33230, Riedel-de Haen, Almanya) ile boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 5 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 30 saniye eozin (1345, Merck, Darmstadt, Almanya) boyası ile boyandı. Aynı şekilde 5 dakika akarsu altında yıkama yapıldıktan sonra sırasıyla %70, %80 ve %96'lık alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilende tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Almanya) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BH-2) 200 büyütmede, rastgele seçilen 10 alanda; tübül hücre nekrozu, bazal membran hasarlanması, cast birikim, tübül hücrelerinde şişlik ve donuklaşma, fırçamsı kenar kaybı, interstisiyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi ATN'yi tanımlayan histopatolojik kriterler dikkate alınarak incelendi⁶⁸. Dokular 0-3 arasında skorlandı⁶⁹.

0: Hasar yok

1: %25'den az hasar

2: %25 -50 hasar

3: %50'den fazla hasar

Elektron mikroskopik inceleme için her gruptan, rastgele seçilen 2 sıçanın böbrek dokularından 1mm³ kesitler alındı, %2,5 'luk glutraldehit içinde tesbit edildi. Post fiksasyonları %1' lik osmiyum tetraoksit ile yapılan dokular, alkol serilerinden geçirildi ve daha sonra dehidrate edilerek araldit CY212, DDSA (dodesenyl süksinik anhidrit) ve BDMA (benzil dimetil amin) den oluşan kit ile hazırlanan gömme materyali içeren jelatin kapsüllere gömüldü ve 56°C' de polimerize olmaları sağlandı. Hazırlanan bloklardan alınan yarı ince kesitler toluidin blue ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi, işaretlenen bölgelerden ultramikrotom (Leica) ile 0,5 mikron kalınlığında bakır gridler üzerine alınan ince kesitler uranil asetat-kurşun sitrat ile boyanarak transmission elektron mikroskopta (TEM) incelendi.

Renal fonksiyon tayini için; kan üre azotu (BUN) ve kreatinin plazma örnekleri Architect C 16000 (Abbot Inc.) otoanalizöründe, spektrofotometrik yöntemle analiz edildi.

İnflamatuvar mediyatörlerin(TNF- α , IL-6) tayini ELISA yöntemiyle yapıldı. Biosource international firmasının ELİSA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) prensibine dayanan ticari kiti (Cat. No. KRC 3011) kullanılarak sıçan serumlarında kantitatif analiz yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü'nde bulunan plak okuyucu cihazından yararlanıldı. Ayrıca örnek ön hazırlık basamakları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Absorbans değerleri 450 nm'de Organon Technica Microwell System Reader 230 S ELISA plak okuyucu cihazında okundu. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

Çalışmanın aşamaları basamaklar halinde Tablo 6'da özetlenmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 11,0 programından yararlanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve ki kare, grupların tekli karşılaştırmalarında Mann-Whitney *U* testleri kullanıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Tablo 6. Deney Protokolü

		Deksmedetomidin	Gliserol		
GRUP 1	Tüm gruplara 24 saat süre ile su kısıtlaması yapıldı	-	-	24 saat sonra sıçanlara yüksek doz anestezi (100 mg/kg) intraperitoneal tiyopental sodyum uygulandı	*Orta hattan abdominal insizyon yapıldı *Abdominal aortadan kan örnekleri alındı *Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri için alınan örnekler hemen biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı *TNF- α ve IL-6 için ayrılan plazma örnekleri -70 °C'de ölçüm gününe kadar saklandı *Böbrekler çıkarılıp, % 10'luk tamponlanmış formol içeren kaplara kondu ve histopatolojik inceleme için saklandı *Elektron mikroskopik inceleme için her gruptan 2 sıçanın böbreklerinden örnekler alındı ve gluteraldehit içinde tespit edildi
GRUP 2		intraperitoneal SF (2,5mL/kg)	intramüsküler SF (8 mL/kg)		
GRUP 3		intraperitoneal SF (2,5mL/kg)	intramüsküler yolla 8 ml/kg %50 hipertonic gliserol yavaş olarak ve bölünmüş dozlarda		
GRUP 4		50 μ g/kg deksmedetomidin 2,5 mL/kg intraperitoneal	intramüsküler 8 ml/kg %50 hipertonic gliserol yavaş olarak ve bölünmüş dozlarda		
GRUP 5		100 μ g/kg deksmedetomidin 2,5 mL/kg intraperitoneal	intramüsküler 8 ml/kg %50 hipertonic gliserol yavaş olarak ve bölünmüş dozlarda		
		0.saat	30 dk	24.saat	Anestezi uygulaması sonrası

BULGULAR

Çalışmamız, 7'şer sıçandan oluşan 5 gruptaki toplam 35 sıçanda gerçekleştirildi. Tüm denekler deney protokolünü tamamladı. Grup 3, 4 ve 5'de yeralan tüm sıçanlarda gliserol uygulamasından 24 saat sonra, BUN ve kreatinin değerlerindeki yükselmelere dayanılarak ATN geliştiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda; BUN, kreatinin değerleri açısından gli, deks50 ve deks100 grupları ile kontrol ve *sham* grupları arasında anlamlı bir fark olduğu, ancak gliserol uygulanan üç grubun (Grup3, 4 ve 5) karşılaştırmalarında anlamlı bir fark oluşmadığı saptandı.

Grupların TNF- α ve IL-6 değerleri yönünden karşılaştırılmalarında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı belirlendi.

Grupların BUN, kreatinin, TNF- α ve IL-6 değerleri ve bu değerlerin istatistiksel analizine ait veriler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Grupların BUN, Kreatinin, TNF- α ve IL-6 Değerleri [ortanca (min-max)]

	Grup 1 Kontrol n=7	Grup 2 <i>Sham</i> n=7	Grup 3 Gli n=7	Grup 4 Gli-deks 50 n=7	Grup 5 Gli-deks 100 n=7	P değeri
BUN (mg/dl)	17 (14-20)*	14(11-22)*	120(23-165)	127(54-162)	145(78-168)	0,000
Kreatinin (mg/dl)	0.57(0.50-0.68)*	0.56(0.50-0.76)*	4.70(0.70-5.84)	4.04(0.97-5.16)	4.97(1.16-5.55)	0,000
TNF-α (pg/ml)	3.6 (3.2- 6)	4.0(3.1- 5.9)	3.8 (3.2-6.3)	3.7(3.5-6.8)	4.3 (3.6-7.7)	0,590
IL-6 (pg/ml)	6.6 (6.0-12.4)	7.0(5.1-13.2)	5.6(4.8-7.9)	5.5(4.9-7.6)	6.3 (5.8-8.4)	0,087

* 3,4 ve 5. gruplara kıyasla anlamlı fark

İŞIK MİKROSKOPİK BULGULAR

Işık mikroskopik değerlendirmeler, her denek için 200 büyütmede 10 alan incelenerek yapıldı. Her alan için, ATN'ü tanımlayan histopatolojik kriterler dikkate alınarak 0 ile 3 arasında bir skorlama yapıldı. 0: Hasar yok, 1: %25'den az hasar, 2: %25 -50 hasar, 3: %50'den fazla hasar.

İncelenen 10 mikroskopik alan skorlarının ortanca değerleri üzerinden istatistiksel analiz yapıldı. Bu veriler ışığında;

Grup1 ve Grup 2'deki 7'şer sıçanda ATN'ü tanımlayan histopatolojik bulgulara rastlanmadı.

Grup 3'de yeralan, gliserol uyguladığımız 7 sıçanda ise ATN'a ait hasarlanma %50'nin üzerinde oluştu.

Grup 4'de bulunan, gliserol ve deksmedetomidin(50 µg/kg) uyguladığımız 7 sıçandan 6'sında hasarlanma %50'nin üzerindeyken,1 sıçanda hasarlanma %25 ile %50 arasında oluştu.

Grup 5'de ise gliserol ve deksmedetomidin (100 µg/kg) uyguladığımız tüm sıçanlarda hasarlanma %50'nin üzerinde oluştu.

Grupların ışık mikroskopik verileri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Işık Mikroskopi Skorlarının Gruplara Dağılımı

SKOR	Grup 1 Kontrol n=7	Grup 2 <i>Sham</i> n=7	Grup 3 Gli n=7	Grup 4 Gli-deks 50 n=7	Grup 5 Gli-deks 100 n=7
0	7	7	-	-	-
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	1*	-
3	-	-	7*	6*	7*

*Grup 3,4 ve 5'de grup 1 ve 2'ye kıyasla anlamlı fark (p=0.000)

Grup 1 ve grup 2'den alınan kesitlerde, korteks ve medullar yapılar normal olarak değerlendirildi (Resim 1 ve 2).

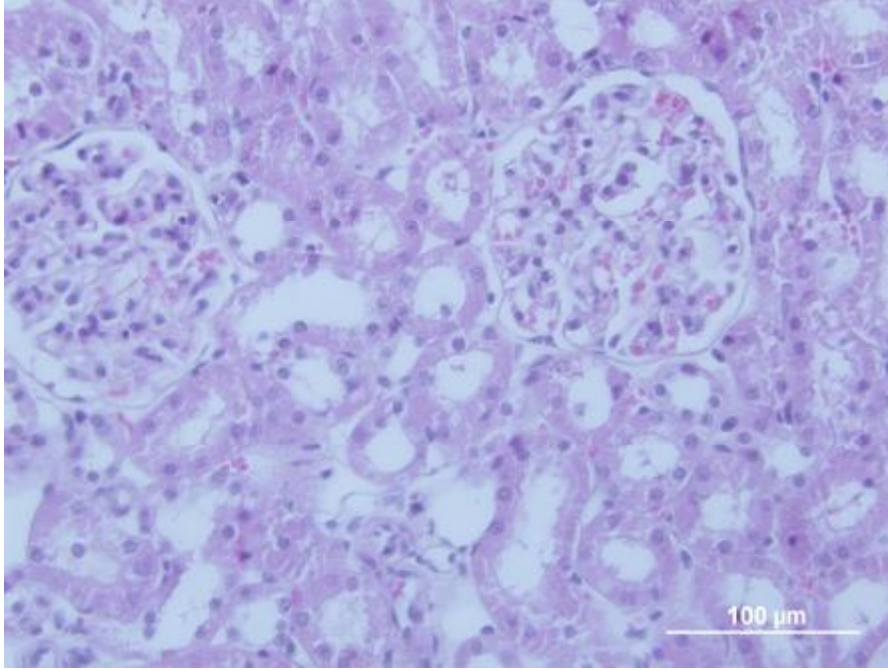
Grup 3, 4 ve 5'de gözlenen morfolojik değişiklikler, daha az olmakla birlikte medullada da izlendi.

Grup 3'den alınan kesitlerde; proksimal kıvrımlı tübüllerin çoğunun lümeninde eozinofilik miyogloblin birikimleri, tübül hücrelerinin boyunda kısılma ve tübül lümeninde dilatasyon gözlemlendi. Bazı proksimal tübül lümenlerinde, dökülmüş apoptotik hücreler izlenirken; bazı tübüllerde bazal membran intakt ve tübül epitel hücrelerinin nükleusları boya almamış olarak izlendi. İntertisyumda fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, mezengiyal proliferasyon, yaygın nekrotik tübül görüntüleri gözlemlendi (Resim 3).

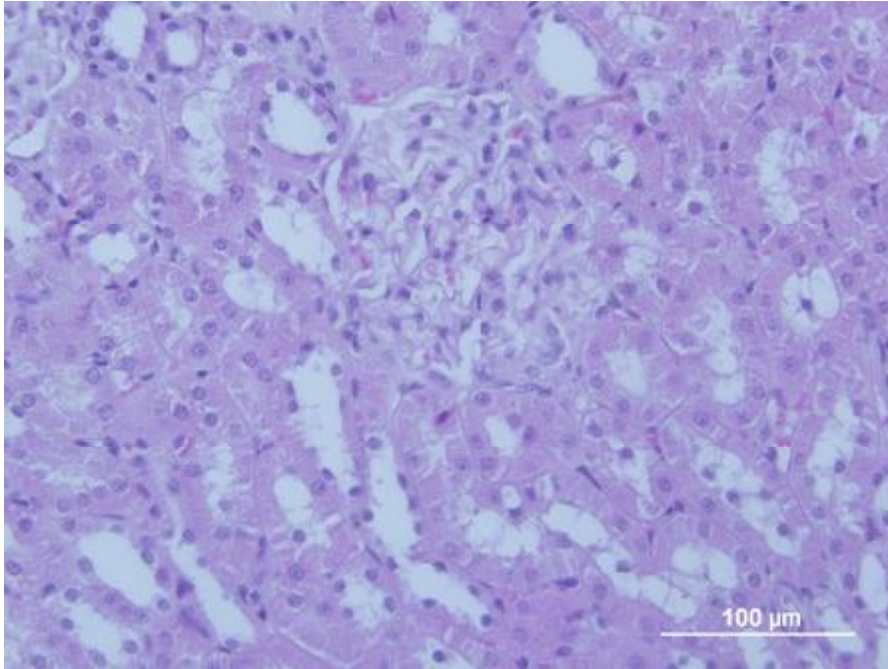
Grup 4'den alınan kesitlerde; bazı proksimal kıvrımlı tübüllerin lümeninde eozinofilik miyogloblin birikimleri, tübül hücrelerinin boyunda kısılma; bazı tübüllerde ise bazal membran intakt olduğu halde tübül duvarı soyulmuş görünümde, hücreler lümenine dökülmüş olarak izlendi. Tübül epitel hücreleri, hidropik değişikliklere bağlı olarak soluk ve şişkin görünümde, pek çok tübül lümeninde apoptotik hücreler gözlemlendi (Resim 4).

Grup 5'den alınan kesitlerde; bazı proksimal kıvrımlı tübüllerin lümeninde eozinofilik miyogloblin birikimleri, nekrotik hücre döküntüleri; bazı tübüllerde hidropik değişikliklere bağlı olarak soluk boyalı tübül hücreleri izlenirken, bazı tübüllerde bazal membran intakt olduğu halde tübül duvarı soyulmuş görünümde gözlemlendi (Resim 5).

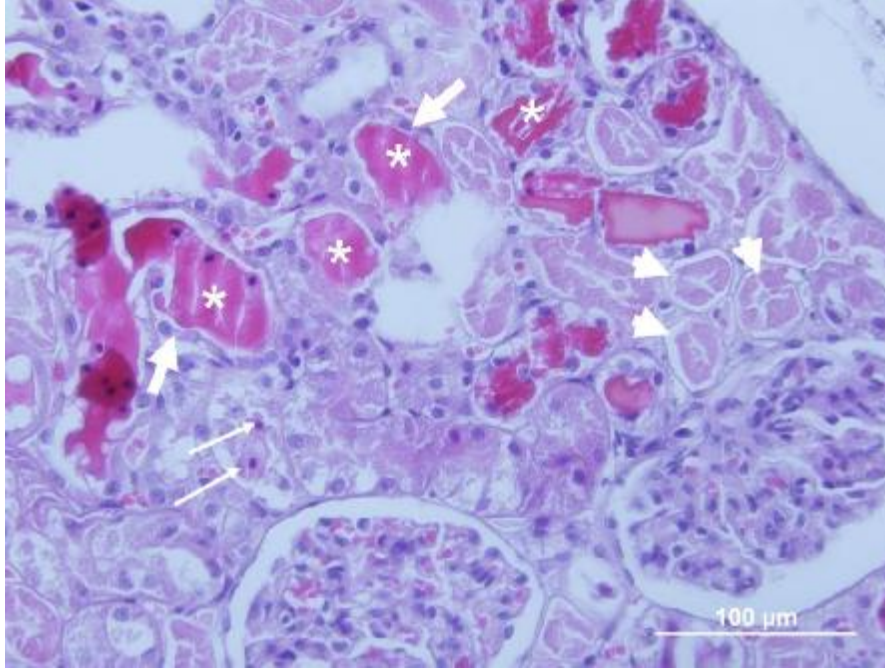
Işık mikroskop incelemelerinde, gliserol uyguladığımız tüm gruplarda ATN'ü tanımlayan histopatolojik bulguların tamamen oluştuğu belirlendi. Bu bulgular dikkate alınarak, gliserol uygulanan grupların (grup 3,4,5) kontrol grubu ile karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken, gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık oluşmadığı belirlendi.



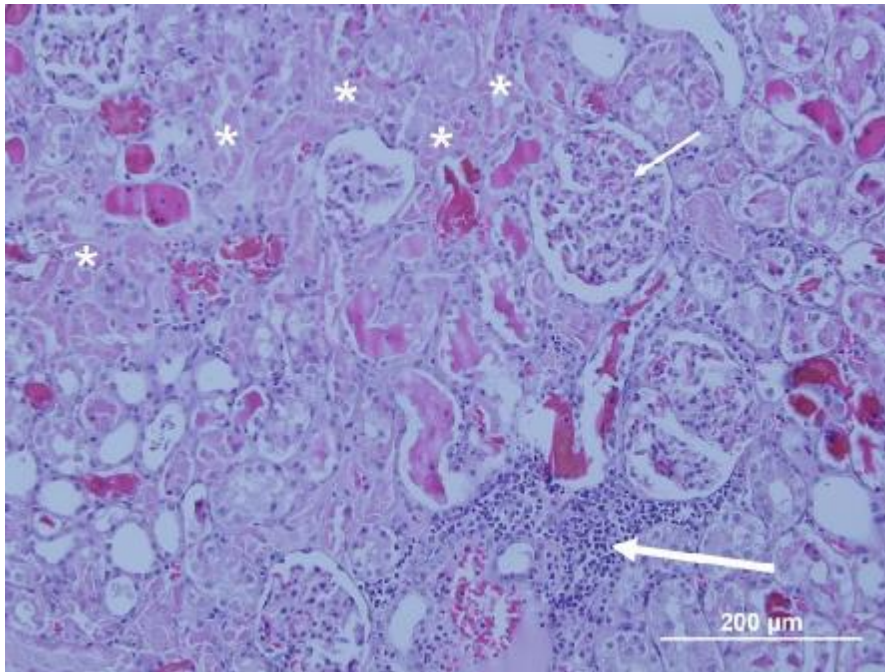
Resim 1: GRUP 1 böbrek korteksinden alınan kesit. Glomerüller ve tübüller, normal yapıya sahip.



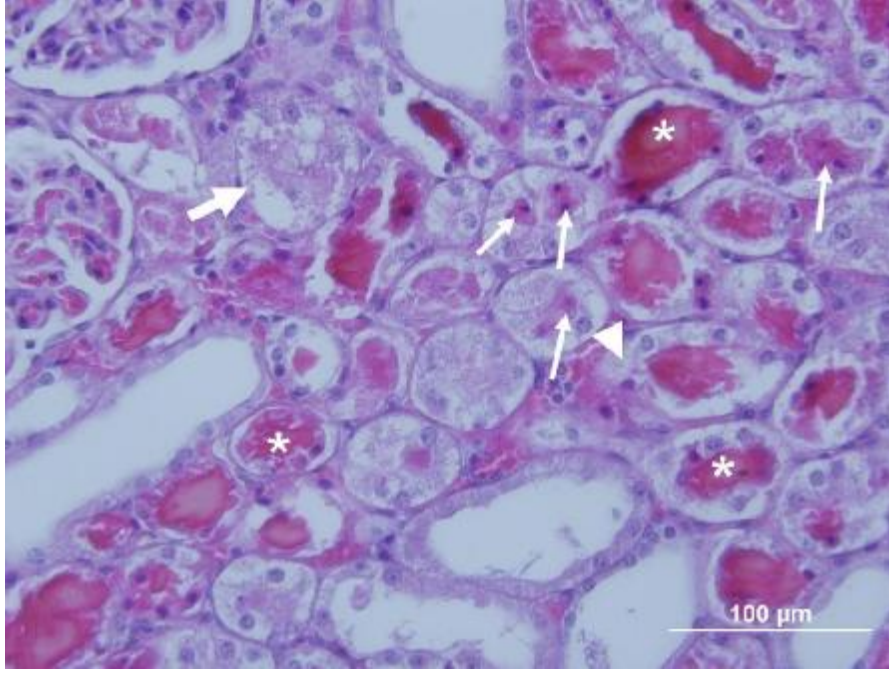
Resim 2: GRUP 2 böbrek korteksinden alınan kesit. Normal böbrek korteksi görüntüsü.



Resim 3: GRUP 3 böbrek korteksinden alınan kesit. Proksimal kıvrımlı tübüllerin lümeninde eozinofilik miyogloblin birikimleri (*), tübül hücrelerinin boyunda kısalma (Kalın ok) ve tübül lümeninde dilatasyon; tübül lümenine dökülmüş piknotik çekirdekli apoptotik hücreler (ince ok), bazal membran intakt, tübül epitel hücrelerinin nükleusları boya almamış (ok başı) olarak gözlenmekte.



Resim 4: GRUP 4 böbrek korteksinden alınan kesit. Proksimal kıvrımlı tübüllerin lümeninde eozinofilik miyogloblin birikimleri (*), tübül hücrelerinin boyunda kısalma, bazal membran intakt olduğu halde tübül duvarı soyulmuş görünümde, hücreler lümene dökülmüş (uzun ok) olarak izleniyor. Tübül epitel hücreleri, hidropik değişikliklere bağlı olarak soluk ve şişkin görünümde (kısa ok), pek çok tübül lümeninde piknotik çekirdekli apoptotik hücreler gözleniyor (ok başı).



Resim 5: GRUP 5 böbrek korteksinden alınan kesit. Proksimal kıvrımlı tübüllerin lümeninde eozinofilik miyoglobin birikimleri (*), apoptotik hücre döküntüleri (ince ok), bazal membran intakt olduğu halde tübül duvarı soyulmuş görünümde (kalın ok), hidropik değişikliklere bağlı olarak soluk boyalı tübül hücreleri (ok başı) izlenmekte.

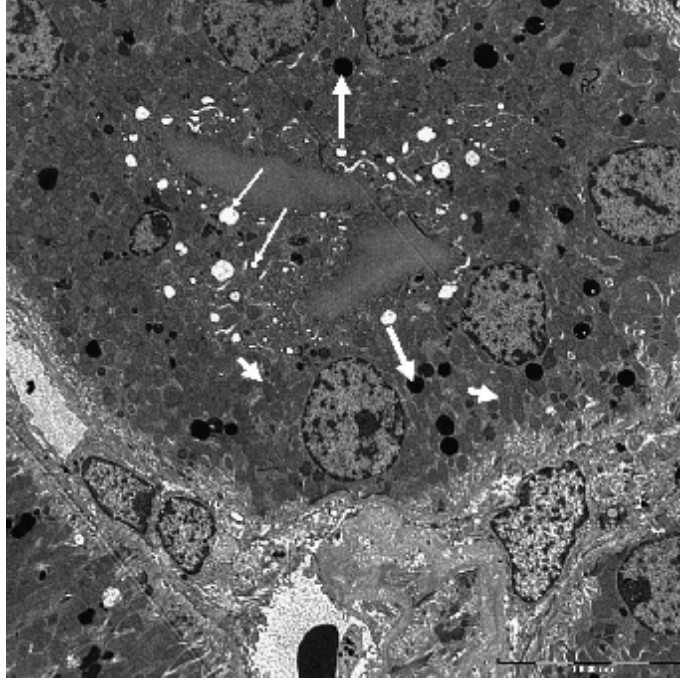
ELEKTRON MİKROSKOPİK BULGULAR

Grup 1 ve 2'den alınan kesitler normal yapıya sahip olarak değerlendirildi. Proksimal tübül epitel hücrelerinde lümeneye uzanan mikrovilluslar, apikal sitoplazmada yer alan veziküller, lizozomlar, bazal plazma membranının yaptığı interdigitasyonlar ve bu katlantılar arasında yerleşik olan mitokondriler normal yapıda gözlemlendi (Resim 1a, 2a).

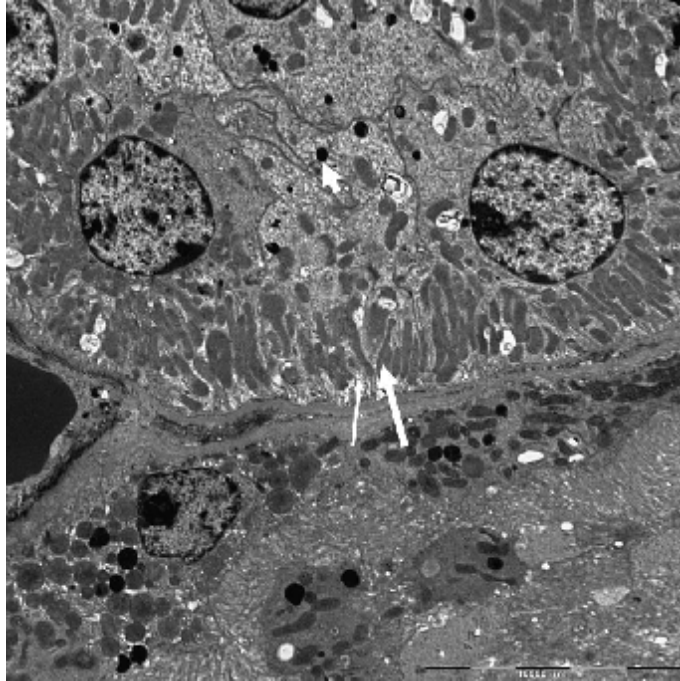
Grup 3'den alınan kesitlerde; proksimal tübüllerin büyük çoğunluğunda tübül lümenini tamamen dolduran, elektron dens görünümde miyogloblin birikimleri gözlemlendi (Resim 3a). Proksimal tübül hücrelerinde sekonder lizozomlarda artış (Resim 3a,3b), bazal katlantılarda kayıp (Resim 3b), bazal membranda kalınlaşma (Resim3c), mikrovillus kaybı ve lümeneye hücre debrisleri gözlemlendi (Resim 3b). Hücreler elektron pale (soluk) görünümde (Resim 3b,3c), lipit granüllerinde artış mevcuttu. Hücre sınırları belirgin değil, lümen ayırt edilemiyordu (Resim 3c). Apoptotik hücrelerde artış izlendi (Resim 3d).

Grup 4'den alınan kesitlerde, proksimal tübül hücrelerinde sekonder lizozomlarda ve dev vakuollerde artış gözlenirken, apikalde yerleşim göstermesi gereken vakuollerin bazalde de arttığı izlendi (Resim 4a,4b).

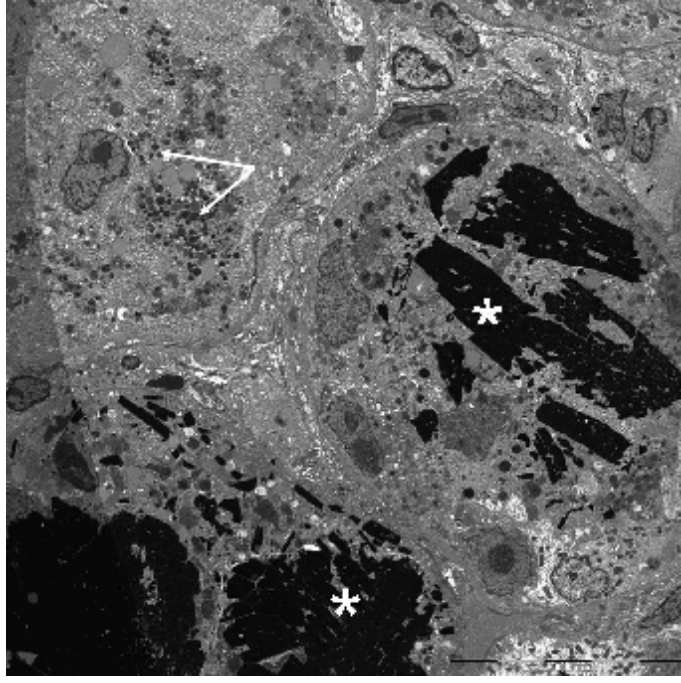
Grup 5'den alınan kesitlerde, proksimal tübül lümenlerinde elektron dens görünümde miyogloblin birikimleri ve bu birikimlerin yol açtığı obstrüksiyon, epitel hücrelerinin boyunda kısalma gözlemlendi (Resim 5a,5b). Hücrelerde vakuolizasyon (Resim5a), sekonder lizozomlarda artış (Resim5b) ve hücre sınırlarının kaybolduğu (Resim 5b) gözlemlendi.



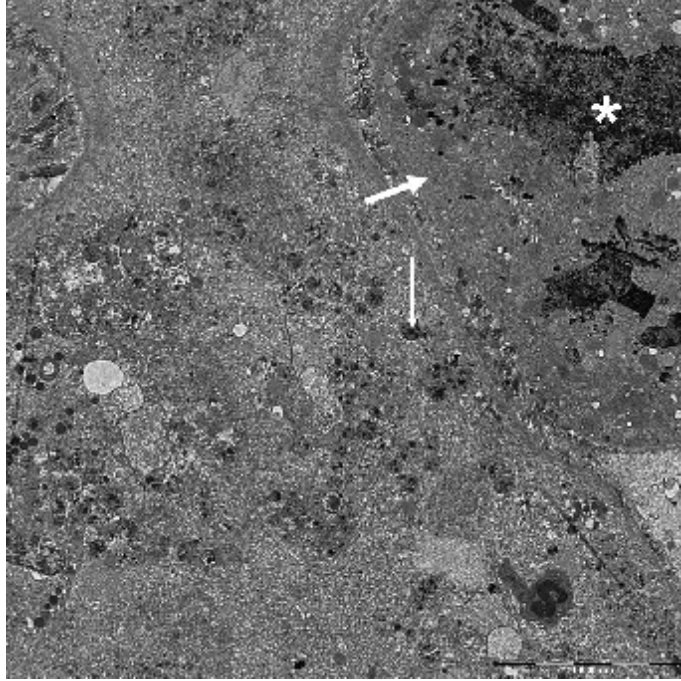
Resim 1a: GRUP 1'den alınan normal proksimal tübül yapısı. Apikal sitoplazmada çeşitli büyüklükte veziküller (ince oklar) ; lizozomlar (kalın oklar); çok sayıda bazal yerleşimli mitokondriler (kısa oklar) ve normal nükleus yapısı.



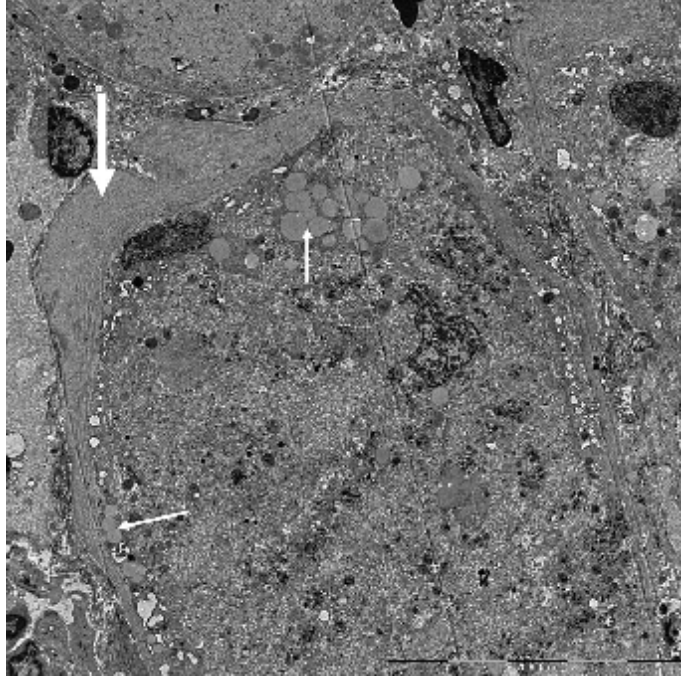
Resim 2a: GRUP 2'den alınan normal proksimal tübül yapısı. Komşu iki proksimal tübül epitelinde bazal interdigitasyonlar (ince ok) ve bu dijitalyonların arasına dik yerleşmiş mitokondriler (kalın oklar), lizozomlar normal olarak izlenmekte (kısa ok)



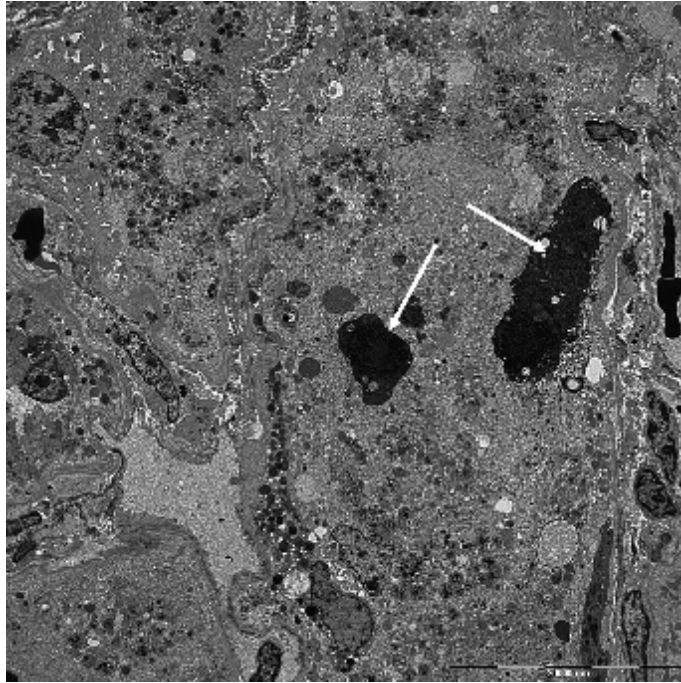
Resim 3a: GRUP 3'den alınan proksimal tübüllerin görüntüleri. Sekonder lizozomlarda artış (ince oklar), tübül lümenlerinde kristal benzeri, elektron dens miyoglobin birikimi (*)



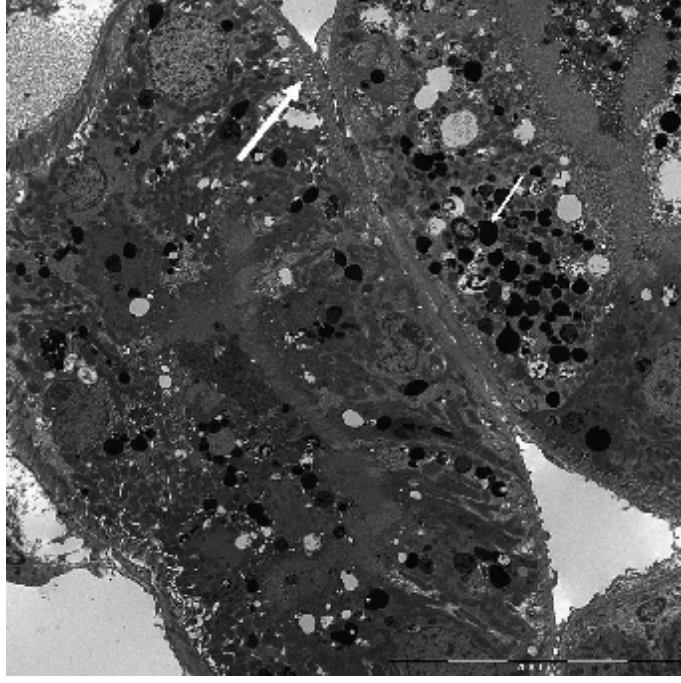
Resim 3b: GRUP 3'den alınan proksimal tübüllerin görüntüleri. İntertisyel fibrozis, sekonder lizozomlarda artış (ince ok), hücreler elektron pale(soluk) görünümde, bazal çizgilenme kaybolmuş (kalı ok), lümeninde mikrovillus yerine hücre debisleri (*) mevcut



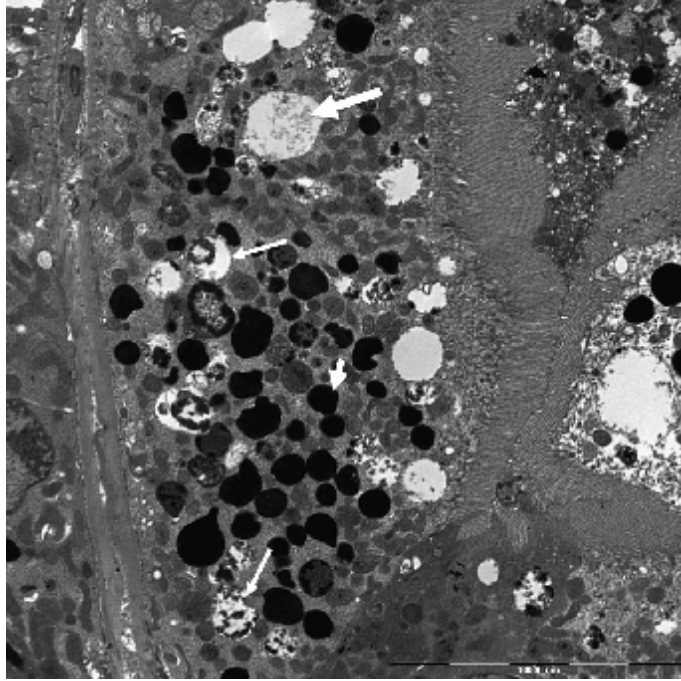
Resim 3c: GRUP 3'den alınan proksimal tübüllerin görüntüleri. Tübül bazal membranında kalınlaşma (kalın ok), bağ doku liflerinde artış, hücre sınırları belirgin değil, lümen ayırt edilemiyor, lipit granülleri mevcut (ince oklar), hücrenin zar yapılarında (hücre zarı ve çekirdek zarı) dejenerasyon



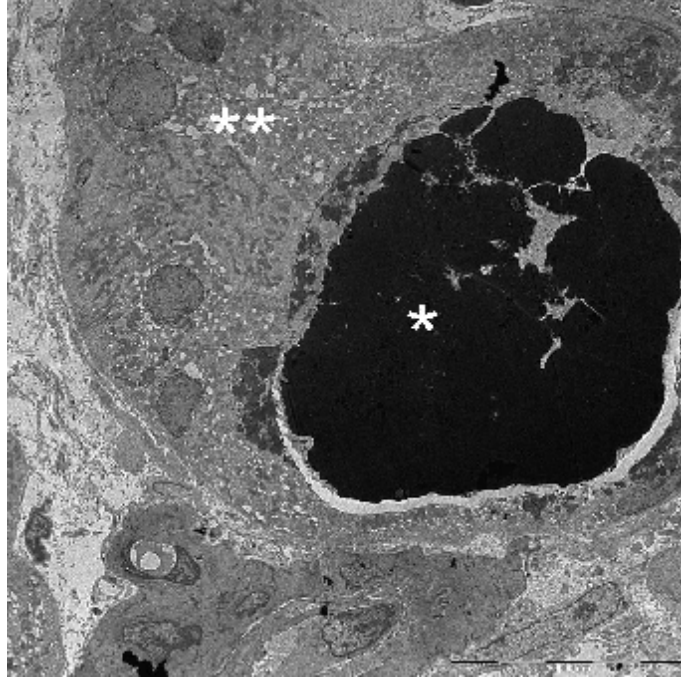
Resim 3d: GRUP 3'den alınan proksimal tübüllerin görüntüleri. Apoptotik hücrelerde artış gözlenmekte (oklar)



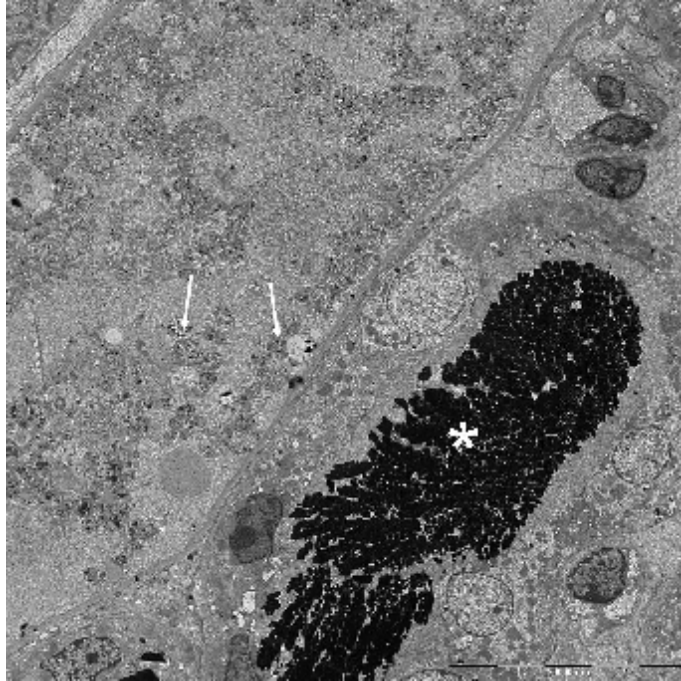
Resim 4a: GRUP 4'den alınan proksimal tübüllerin görüntüleri. Tübül hücrelerinin bazalinde dejeneratif değişiklikler (kalın ok), sekonder lizozomlarda artış (ince ok) gözlenmekte



Resim 4b: GRUP 4'den alınan proksimal tübüllerin görüntüleri. Dev vakuollerde artış (kalın oklar), apikalde olması gereken vakuoller bazalde de gözlenmekte (ince oklar), lizozomlarda artış (kısa ok)



Resim 5a: GRUP 5'den alınan proksimal tübül görüntüsü. Tübül lümeninde elektron dens görünümde myoglobin birikimi (*). Miyoglobinin tübül lümenine çökmesi sonucu tübüler epitelde yassılaşıma (kalın ok) ve vakuolizasyon (**) gözlenmekte



Resim 5b: GRUP 5'den alınan, yan yana 2 proksimal tübül görüntüsü. Birinin lümeninde miyoglobin birikimi (*) nedeniyle hücrelerin boyu kısalmış; mitokondri sayısı azalmış gözlenirken diğer tübülde sekonder lizozomlarda artış (oklar), lümen ve hücre sınırları ayırt edilemiyor.

TARTIŞMA

Akut böbrek yetersizliği; böbrek fonksiyonlarında kısa süre içinde izlenen bozulma ile karakterize bir tablodur^{1,4}. Araştırılan birçok tedavi seçeneğine karşın, günümüzde mortalite oranlarında geçmiş yıllara kıyasla hala belirgin bir düzelme sağlanamamıştır¹. Bu nedenle fizyopatolojisinin anlaşılması ve patogenezinine yönelik tedavilerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

Akut böbrek yetersizliğinde halen uygulanmakta olan destek tedavileri haricinde spesifik bir tedavi yoktur. Deneysel çalışmalarda yararlı etkileri belirlenen, hemodinamik durumu düzenleyici ve hücre hasarını azaltıcı bazı girişimlerin ise klinik yararlılıkları gösterilememiştir^{37,38,39,40,41}.

Renal (intrensek) ABY; tüm ABY olgularının %35-40'ını oluşturmaktadır. Renal ABY'nin %90'dan fazlasında ise neden ATN'dur. Ayrıca ATN'un yoğun bakım ünitesinde yatan ABY'li hastaların %76'sından sorumlu olduğu bildirilmiştir². ATN'un iki önemli nedeni; iskemi ve nefrotoksik ajanlara maruz kalmaktır.

Çalışmamızda, sıçanlarda gliserolle oluşturulan ABY modelinde, gliserolden önce uygulanan deksmedetomidinin gliserolün oluşturduğu toksik nefropati üzerine olası koruyucu etkisini araştırmaya yönelik bir metodoloji oluşturulmuştur.

Deney hayvanı olarak sıçan seçilmesinin nedeni; benzer şekilde gerek iskemik, gerekse toksik ATN araştırmalarının çoğunda deney hayvanı olarak sıçan kullanılmış olmasıdır^{5,45,46,70,71,72,73,74}.

Akut böbrek yetersizliğinin patogenezinin aydınlatmak ve tedavi seçenekleri geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalarda deney hayvanlarında üç temel ABY modeli kullanılmaktadır: iskemi modeli, toksik modeller ve sepsis modeli⁴².

Hipertonik gliserolle oluşturulan toksik ABY modelinin, miyoglobürik ABY'nin en sık kullanılan in vivo modeli olduğu gözönünde bulundurularak deneysel ATN tablosu oluşturmak için bu model seçilmiştir⁴⁶.

Gliserole bağlı ATN gelişiminde; dehidratasyon, intrarenal vazokonstriksiyon, hem aracılı reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu, cast formasyonu ve inflamasyon gibi birçok kompleks faktörün etkileşimi söz konusudur^{18,23,44,45,46}.

Gliserolle oluşturulan ABY modelinin basit ve tekrarlanabilir olması, böbreğin birçok segmentinde hasarlanma oluşturması, patogenezinde inflamasyonun rolünün bulunması ve oluşan tablonun klinikle uyumluluğu nedeniyle avantajlı olduğu saptanmıştır⁴².

Çalışmamızda; Kurtz ve ark.'nın⁴³ 1976 yılındaki çalışmalarından bugüne kadar tüm gliserol modellerinde pek çok araştırmacının da uyguladığı biçimde bölünmüş dozlarda intramüsküler %50 hipertonik gliserol uygulanmış, beklendiği gibi gliserol verilen tüm sıçanlarda 24 saatin sonunda ABY olduğu BUN ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ile gösterilmiştir.

Renal fonksiyonların saptanması için BUN, kreatinin düzeyleri ve TNF- α , IL-6 konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla kan örnekleri pek çok gliserol modelinde olduğu gibi gliserol uygulamasından 24 saat sonra alınmıştır^{45,46,72}. Örnek alımı için 24 saatin seçilmesinde; gliserole bağlı gelişen ABY 'de, gliserolden sonraki 6 saat içinde volüm yüklemesi yapılmasının renal değişiklikleri geri çevirebildiği ancak aynı volümün 18-20 saat sonra verilmesiyle renal kan akımı normale dönse bile GFR'de düzelme olmadığı şeklindeki bilgiler gözönünde bulundurulmuştur⁷⁵.

Çalışmamızda biyokimyasal olarak elde ettiğimiz sonuçlar histopatolojik bulgularla da uyumlu bulunmuştur. Böbrek dokularının hem ışık, hem de elektron mikroskopik incelemelerinde; tübül hücre nekrozu, bazal membran hasarlanması,

cast birikimi, tübül hücrelerinde şişlik ve donuklaşma, fırçamsı kenar kaybı, interstisyel ödem gibi ATN'ü tanımlayan bulgular, gliserol uygulanan tüm gruplarda yeterli düzeyde saptanmıştır. Bulgularımız, Singh ve ark.⁴⁵, Chander ve ark.⁴⁶ ve Soares ve ark.'nın⁶⁸ çalışmalarında elde ettikleri ışık mikroskop bulgularıyla benzer özellikler taşımaktadır.

Deksmedetomidin; yoğun bakım ünitelerinde izlenen, entübe ve mekanik olarak ventile edilen hastaların sedasyonunda 24 saati aşmayan sürelerde sürekli infüzyon şeklinde uygulanması önerilen bir α_2 agonisttir^{51,53}. Etki profili, onay aldığı 1999 yılından bu yana, yoğun bakımda 24 saatten daha uzun süreli infüzyon, genel veya rejyonal anestezide preoperatif, intraoperatif kullanım gibi konularda pekçok çalışmayla değerlendirilmiştir⁵³.

Literatür tarandığında, deksmedetomidinin anksiyolitik, analjezik, sedatif özellikleri ve anestezi ilaç dozlarını azaltma, perioperatif hemodinamik stabiliteyi sağlama gibi istenen pek çok olumlu etkileriyle klinik çalışmaların bu yönde ilerlemesine neden olduğu belirlenmiştir^{54,55,56,57,58,59}. Ancak gerek iskemik gerekse toksik inflamatuvar yanıt modellerinde gerçekleştirilen az sayıdaki çalışmada da deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Taniguchi ve ark.¹⁵ endotoksine bağlı şok modelinde, akciğer dokusu üzerindeki çalışmalarında deksmedetomidinin IL-6 ve TNF- α düzeylerini azaltarak inflamatuvar yanıtları inhibe ettiğini, alveol duvarlarında nötrofil infiltrasyonunu ve mortalite oranlarını azalttığını belirlemişlerdir.

Elbaradie ve ark.⁷⁶ 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada torasik, abdominal ya da pelvik malignite nedeniyle major cerrahi uygulanan, postoperatif dönemde minimum 6 saat süreyle sedasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan 60 hastayı incelemişlerdir. İki gruba ayrılan hastalara sedasyon amacıyla deksmedetomidin veya propofol uygulanmış, hemodinamik parametreler, Ramsay sedasyon skorları, ekstübasyon zamanları, serum kortizol ve IL-6 düzeyleri karşılaştırılmıştır. 24 saatin sonunda kortizol düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmazken, her iki grupta da IL-6 düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu

çalışmanın sonuçları, Venn ve ark.'nın¹⁴ 2001 yılında yaptıkları benzer bir çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Ancak Venn ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, hasta sayısı 20 ile sınırlıdır ve kortizol yanında ACTH, prolaktin, *growth* hormon, insülin ve glukoz düzeyleri de değerlendirilmiştir. Sekiz saatin sonunda ACTH, kortizol, prolaktin, *growth* hormon ve glukoz düzeyleri açısından fark saptanmazken, deksmedetomidin grubunda insülin ve IL-6 düzeyinin azaldığı belirlenmiştir. Bu durum araştırmacılar tarafından, deksmedetomidinin, adrenal steroid sentezini etkilemeksizin cerrahi travmaya inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği şeklinde yorumlanmıştır¹⁴.

Deksmedetomidinin antiinflamatuvar etkisinin patogenezi açık değildir. 1999 yılında Nishina ve ark.⁷⁷ 12 sağlıklı gönüllüden elde ettikleri nötrofiller üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada klonidin, deksmedetomidin ve ksilazinin kemotaksi, fagositoz ve süperoksit anyon üretimi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada ilaçlar klinik konsantrasyonlarının 10 ve 100 katı konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Yüksek dozdaki klonidinin kemotaksiyi inhibe etmesi dışında, üç ilacın da kemotaksi, fagositoz ve nötrofillerce süperoksit üretimi üzerine etkinliklerinin olmadığı gösterilmiştir. İnsan nötrofillerinde de bulunan α_2 reseptörlerin uyarılması hücre içi cAMP'nin azalmasına yol açmıştır. Çalışmacılar α_2 agonistlerce nötrofil fonksiyonlarının düzenlenebilmesinin cAMP birikimindeki azalmaya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca infeksiyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ya da sepsis varlığında α_2 agonistlerin kullanımında özel önlem gerekmediği sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız literatür taramalarında, De Wolf ve ark.'nın¹² böbrek yetersizliği bulunan 6 gönüllü üzerinde yaptıkları bir klinik araştırma dışında deksmedetomidinin böbrek yetersizliği modelleri üzerine etkisine yönelik bir çalışmaya rastlanamamıştır. De Wolf ve ark.'na ait bu çalışmada ise renal yetersizlik grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu arasında deksmedetomidinin hemodinamik, respiratuvar ve sedatif etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, Singh ve ark.⁴⁵ ve Chander ve ark.'nın⁴⁶ gliserolle oluşturdukları ABY modelinde bioflavonoid olan naringin ve antioksidan kateşinin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında olduğu gibi deksmedetomidin, gliserolden 30 dakika önce verilmiştir. Bu süre; sıçanlarda serebral iskemi reperfüzyon modelinde deksmedetomidinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar örnek alınarak belirlenmiştir^{64,65}.

Deksmedetomidinin klinik kullanımında, 1 µg/kg'lık yükleme dozunun ardından 0.2-0.7 µg/kg/saat sınırları arasında kalan bir idame infüzyonu ile devam edilmesi önerilmektedir. Literatürde antiinflamatuvar etkinin araştırıldığı bir doz aralığı bulunamadığından, çalışmamızda Karadaş ve ark.'nın⁶⁶ deksmedetomidinin antinosiseptif etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, ayrıca Engelhard ve ark.⁶⁵ serebral iskemi modelinde deksmedetomidinin nörotransmitter konsantrasyonuna etkilerini araştırdıkları çalışmalarında uyguladıkları gibi 100 µg/kg dozu kullanılmıştır. Bu doz; İP olarak verilen maksimum doz olması yanısıra, sıçanların hemodinamik durumlarının antinosiseptif etki için tail flick testi uygulanmasını sağlayacak düzeyde stabil kalması sebebiyle de tercih edilmiştir. 100 µg/kg'ın IP olarak uygulanmış olan maksimum doz olması sebebiyle ikinci bir gruba daha düşük doz uygulamak amacıyla 50 µg/kg dozu seçilmiştir.

Antiinflamatuvar etkinliği olan ajanların ve bazı sitokinlerin ABY'deki hasarı önlediği görüşü gerek iskemik, gerekse toksik ABY modellerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır^{5,70,78}.

Deng ve ark.⁷⁸ yaptıkları bir çalışmada iskemik ve sisplatinle oluşturulan ABY modelinde antiinflamatuvar etkili bir sitokin olan IL-10'un etkilerini araştırmışlardır.

IL-10'un, sisplatin ve iskemi / reperfüzyonu izleyen renal hasarı anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir. IL-10'un etki mekanizmasında lökositler üzerine etkili mediyatörler ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (NOS II) yer almaktadır. TNF-α, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) ve NOS-II için

mRNA artışı IL-10 tarafından inhibe edilmektedir. Çalışmacılar renal iskemide ve sisplatinle oluşan toksik hasarda IL-10'un koruyucu olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, Taniguchi ve ark.'nın¹⁵, deksmedetomidinin deneysel sepsis modelinde olası antiinflamatuvar etki ile mortalite oranlarını azalttığını belirttikleri çalışmaları dikkate alınarak oluşturulan ABY modelinde deksmedetomidinin koruyucu etkinliğini gösteren herhangi bir veri elde edilememiştir. Bu durumun olası nedenlerinden birisi; inflamatuvar değişiklikleri göstermek için örneklemelerimizin zamanlamasının uygun olmaması, diğeri ise gliserole bağlı ATN gelişiminde inflamasyonun major bir rol oynamaması olabilir.

Literatür araştırmalarında ATN gelişiminde inflamatuvar değişikliklerin oluşum zamanı ile ilgili bir veri elde edilememiştir. Jo ve ark.⁷⁰ ATN gelişimi üzerine makrofajların etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında sistemik monosit makrofaj deplesyonuna yolaçan lipozomal *clodronat* uygulaması ile birlikte 40 dakika iskeminin ardından renal hasarı TNF- α , IL-6, interlökin-1 β ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ile değerlendirmişlerdir. İskemik periyodun ardından 4.saat renal hasarın başlangıç fazını, 24 ve 72.saatler ise hasarın en yüksek düzeye çıktığı ve rejenerasyon süreçlerinin predominant olduğu süreçleri yansıtmaktadır. Reperfüzyon sonrası inflamatuvar süreçte; IL-6 maksimum düzeyi 4.saatte olmuştur. TNF- α , interlökin-1 β ve MCP-1'in maksimum düzeyleri ise 24. saatte olmuştur. Sistemik monosit makrofaj deplesyonu bu sitokinlerin ekspresyonunu anlamlı derecede azaltmıştır.

Shulman ve ark.'nın⁵ 1993 yılındaki bir çalışmalarında, sıçanlarda gliserole oluşturulan ABY modelinde TNF- α 'nın rolü araştırılmıştır. Çalışmacılar IM gliserol enjeksiyonu sonrası 1.saate serumda saptanabilir TNF- α düzeyi oluştuğunu belirlemişlerdir. 3.saatteki TNF- α düzeyleri 1.saate göre düşüş göstermiştir. Nötralizan anti TNF- α antiserumunun verilmesinin ise böbrek fonksiyonlarını koruduğunu belirlemişlerdir.

Çalışmamızda TNF- α ve IL-6 düzeylerinde hiçbir farklılık saptanmaması, bu sitokinlerin düzeylerindeki yükselmeleri gözlemlemek için kan örneklerinin doğru zamanda alınmamış olmasına bağlanabilir.

İskemik ATN fizyopatolojisinde etkili olan reaktif oksijen ürünleri hasarı, iskemi reperfüzyon hasarı ve sonrasında izlenen inflamatuvar cevap, apoptoz vb. gibi faktörlerin büyük kısmı toksik ATN gelişiminde de rol oynamaktadır. İnflamasyon iskemik ATN'da ilerleme (ekstansiyon) fazının gelişmesinde etkilidir. Çalışmamız akut dönemi kapsadığından inflamatuvar değişiklikler henüz başlamamış olabilir. Histopatolojik incelemelerimizde nötrofil infiltrasyonuna rastlanmamış olması da bu görüşü desteklemektedir. Soares ve ark.'nın⁶⁸ çalışmalarında gliserolle oluşan ATN modelinde tanımlanan histopatolojik bulgular bizim çalışmamızla büyük oranda benzerlik göstermesine karşın, çalışmacıların saptadıkları interstisiyel inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bizim çalışmamızda rastlanmamıştır. Soares ve ark.'nın çalışmalarında histopatolojik incelemenin, gliserol uygulamasından sonraki 5. günde yapılmış olması inflamatuvar değişikliklerin 24 saatten daha uzun bir süreçte oluştuğunu göstermektedir.

Deksmedetomidinin, gliserole bağlı ATN oluşumunu önlemede etkili olduğunun gösterilememiş olması, toksik ATN fizyopatolojisinde inflamasyonun, iskemik ATN gelişimindeki kadar etkin bir rol oynamamasına bağlanabilir. Singh ve ark.⁴⁵ ve Chander ve ark.'nın⁴⁶ rabdomiyolize bağlı gelişen ATN'da kateşin ve naringinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, antioksidan özellikteki her iki maddenin oluşan renal hasarlanmaya karşı koruyucu etkileri hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu sonuç, çalışmacılar tarafından, toksik ATN gelişiminde reaktif oksijen radikallerinin primer rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda; yoğun bakımlarda sedatif ve analjezik olarak kullanılan deksmedetomidinin, antiinflamatuvar etkinliğinin gösterildiği çalışmalar dikkate alınarak oluşturulan deneysel ABY modelinde, toksik ATN gelişimini

önleyici etkisinin olduğunu gösteren biyokimyasal ve histopatolojik bir sonuç elde edilememiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu deneysel çalışmada, gliserolle oluşturulan ABY modelinde, gliserolden önce uygulanan deksmedetomidinin antiinflamatuvar etki ile toksik ATN gelişimini önlemede etkili olduğunu gösteren biyokimyasal ve histopatolojik bir veri elde edilememiştir. Deksmetomidinin, böbrek yetersizliği gelişiminde olası koruyucu etkinliğinin ortaya konabilmesi için kan örneklemelerinin farklı zamanlarda yapıldığı ya da inflamasyonun etyolojide daha belirgin rol oynadığı modellerin kullanıldığı çalışmaların planlanması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Schrier R, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy . J. Clin. Inves. 2004; 114: 5 -14.
2. Liano F, Junco E, Pascual J, Modero R et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. Kidney Int 1998; 66:16 – 24.
3. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicentre, community-based study. Kidney Int 1996; 50:811- 818.
4. Venkataraman R, Kellum JA. Novel approaches to the treatment of acute renal failure. Expert Opin Investig Drugs 2003;12:1353- 1366.
5. Shulman ML, Yuhas Y, Frolkis I, Gavendo S et al. Glycerol induced ARF in rats is mediated by tumor necrosis factor- alfa. Kidney Int 1993; 43:1397- 1401.
6. Hruby ZW, Cybulsky AV, Lowry RP. Effects of tumor necrosis factor on glomerular mesangial and epithelial cells in culture. Nephron 1990; 56: 410- 41.
7. Araujo M, Andrade L, Coimbra T, Rodrigues A. Magnesium supplementation combined with N-Acetylcysteine protects against postischemic acute renal failure J Am Soc Nephrol. 2005;16: 3339–3349.
8. Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, Kurata H et al. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acuterenal failure in rats. European Journal of Pharmacology 2003; 474: 261–267.

9. Magnusson MO, Rybka SJ, Stowe NT, Novick AC et al. Enhancement of recovery post ischemic acute renal failure with captopril. *Kidney Int.* 1983;24: 324- 326.
10. Aylı D, Ateş K, Ertuğ E, Ozcan H et al. The effect of renin angiotensin system blokage on renal hemodynamics in patients with acute renal failure: evaluation by doppler ultrasonography. *Journal of the Turkish nephrology* 1995; 3: 168-71.
11. Venn R, Bradshaw C, Spencer R, Brealey D et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136–1142.
12. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001; 93:1205–9.
13. Triltsch A, Welte M, Homeyer P, Grope J et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled phase II study . *Crit Care Med* 2002; 30:1007–1014.
14. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2004; 86: 650 -6.
15. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y et al. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2004; 32: 1322 -1326.

16. Sever L. Akut böbrek yetersizliği ve Crush Sendromu. *Pediatric Aciller Sempozyumu 2001*: 177-185.
17. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The Kidney. In *Pathologic basis of disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 927- 989.
18. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314–26.
19. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553–61.
20. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Shah SV. Evidence for cytochrome p-450 as a source of catalytic iron in myoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 362–9.
21. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(2): 322-32.
22. Counselman FL. Rhabdomyolysis. *Emergency medicine a comprehensive study* Guide 5th Ed. North Carolina : McGraw-Hill; 2000; 1841-1845.
23. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Drug Metabolism Reviews* 1999; 31: 971–97.
24. Cordi HP. Weakness and stroke. *Current Emergency Diagnosis and Treatment* 5th Ed. Texas: McGraw-Hill 2004; 348 - 378.
25. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease. *Kidney Int* 2004; 66: 480 – 5.

26. Combe C, Burton CJ, Dufourco P, Weston S et al. Hypoxia induces intercellular adhesion molecule-1 on cultured human tubular cells. *Kidney Int* 1997;51:1703 – 9.
27. Rubin BB, Romaschin A, Walker PM, Gute DC et al. Mechanisms of postischemic injury in skeletal muscle: intervention strategies. *J Appl Physiol* 1996; 80: 369 – 387.
28. Bitterman H, Kinarty A, Lazarovich H, Lahat N. Acute release of cytokines is proportional to tissue injury induced by surgical trauma and shock in rats. *J Clin Immunol* 1991 ; 11 :184 – 192.
29. Welbourn R, Goldman G, O'riordain M. Role for tumor necrosis factor as mediator of lung injury following lower torso ischemia. *J Appl Physiol* 1991;70 :2645-2649.
30. Seekamp A, Warren JS, Remick DG, Till GO et al. Requirements for tumor necrosis factor and interleukin-1 in limb ischemia/ reperfusion injury and associated lung injury. *Am J Pathol* 1993;143:453- 463.
31. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1,2 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994; 36: 336 – 340.
32. Horoz O, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;1(3): 48-63.
33. Denton M, Chertow GM, Brady HR. Renal dose dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996; 50: 4-14.

34. Burton CJ, Tomson CR. Can the use of low dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? *Postgrad Med. J* 1999; 75:269-274.
35. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int.* 1994; 45:1731-1738.
36. Nigam S, Lieberthal W. Acute renal failure. The role of growth factors in the process of renal regeneration and repair. *Am J Physiol.* 2000;279:3-11.
37. Lameire NH, Vanholder RC. Acute Renal Failure: Pathophysiology and prevention. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* New York, Oxford University 2005;1445-1465.
38. Anderson RJ. Progress in understanding human ischemic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37:438-441.
39. Lieberthal W. Biology of acute renal failure: Therapeutic implications. *Kidney Int* 1997; 52:1102-1115.
40. Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9:427-434.
41. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998;54:1817-1831.
42. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL et al. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. *Critical Care* 2004; 8: 204-212.
43. Kurtz T, Maletz R, Hsu C. Renal cortical blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circulation Research* 1976; 38: 30-35.

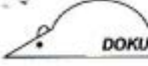
44. Ikeda M, Prachasilchai W, Burne-Taney MJ, Rabb H et al. Ischemic acute tubular necrosis models and drug discovery: a focus on cellular inflammation. *Drug Discovery Today* 2006; 11: 364 -370.
45. Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on glycerol-induced acute renal failure in rat kidney *Toxicology* 2004 ; 201:143-151.
46. Chander V, Singh D, Chopra K. Catechin, a natural antioxidant protects against rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure *Pharmacological Research* 2003; 48:503–509.
47. Roizen MF. Preoperative evaluation. *Miller's Anesthesia* 980 -991;334-342; 617-640.
48. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1993;3:2219 -2261.
49. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine *Drugs* 2000;59:263–268.
50. Young CC, Prielipp RC. Sedative, analgesic and neuromuscular blocking drugs. *Critical Care Medicine* 2002;147–167.
51. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Bumc Proceedings* 2001;14:13-21.
52. Mantz J. Dexmedetomidin *Drugs of Today* 1999;35(3)151-157.
53. Coursin DB, Coursin Drew B, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current Opinion in Critical Care* 2001;7:221-226.

54. Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:576–584.
55. Aho M, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM et al. Effects of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth. Anal* 1991;73:112-118.
56. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98:153-8.
57. Ünlügenç H, Gündüz M, Güler T, Yagmur O et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 ;22:386-391.
58. Köroglu A, Demirbilek S, Teksan H. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth.* 2005; 94:821-824.
59. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales AL et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg.* 2004 ;98:60-63.
60. Güler G, Akın A, Tosun Z. Deksmetomidinin Katarakt Cerrahisi Uygulanan Yaşlı Olgularda Ekstübasyon Sırasında Oluşan Kardiyovasküler Değişiklikler ve Ekstübasyon Kalitesi Üzerine Etkisi. *Türk Anest ve Rean Cem. Mec.* 2005; 33: 18-23.

61. Miyazaki Y, Adachi T, Kurata J, Utsumi J et al. Dexmedetomidine reduces seizure threshold during enflurane anaesthesia in cats. *Br J Anaesth.* 1999; 82:935-937.
62. Sturaitis MK, Ford EW, Palac SM, Smith MC et al. Effect of dexmedetomidine on operative conditions and electrocorticographic responses during asleep craniotomy for seizure focus resection. *ASA Meeting Abstract* 2003; number A- 290.
63. Jolkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R et al. Neuroprotection by the alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 372:31-36.
64. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1991; 75: 328 -332.
65. Engelhard K, Werner C, Mollenberg O. Effect of dexmedetomidine on brain neurotransmitter concentration during cerebral ischemia in the rat *Anesthesiology* 2002;96:450- 457.
66. Karadas B, Kaya T, Gulturk S, Parlak A et al. Additive interaction of intraperitoneal dexmedetomidine and topical nimesulide, celecoxib, and DFU for antinociception. *Eur J Pharmacol* 2006;556: 62- 68.
67. Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K. Ketamine inhibits endotoxin-induced shock in rats *Anesthesiology* 2001; 95: 928–32.
68. Soares T, Costa RS, Coelho RM, Silva C et al. Angiotensin II and Endothelin in the renal cortex during the evolution of glycerol-induced acute tubular necrosis. *Renal Failure* 2005;27:757–762.

69. Tasatargil A, Aksoy NH, Dalaklioğlu S, Sadan G. Poly (ADP-Ribose) polymerase as a potential target for the treatment of acute renal Injury caused by lipopolysaccharide. *Renal Failure* 2008; 30:115–120.
70. Jo SK, Sung SA, Cho WY, Go WY et al. Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats . *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 123 -1239.
71. Aiba T, Horiuchi M, Makita T, Komori Y et al .Peritoneal dialysis alters tolbutamide pharmacokinetics in rats with experimental acute renal failure *Drug Metab.Pharmacokinet.* 2006;21: 291 -296.
72. Lochhead KM, Kharasch ED, Zager RA. Anesthetic effects on the glycerol model of rhabdomyolysis induced acute renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:305-309.
73. Erdogan H, Fadillioglu E, Emre MH. Protection from renal ischemia reperfusion injury by an endothelin-A receptor antagonist BQ-123 in relation to nitric oxide production. *Toxicology* (2006; 228:219–228.
74. Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S, Colak C et al. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats *Acta histochemica* 2006;108:365 -371.
75. Paller MS. Hemoglobin and myoglobin induced acute renal failure in rats:role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol.* 1988; 255: 539-544.
76. Elbaradie S, Elmahalawy FE, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* 2004; 16: 153-158.

77. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil function. *Anesth Analg* 1999;88:452-458.
78. Deng J, Kohda Y, Chiao H, Wang Y et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney Int.* 2001;60:2118-2128.



Sayı : 58
Tarih : 09/05/2008
Toplantı No : 02/10/2008
Toplantı Tarihi : 09/05/2008

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

38/2008 Protokol No'lu; Anesteziyoloji Anabilim Dalı Doktorlarından Yeşim YAĞBASAN'ın sorumlu olduğu "**Deneysel akut böbrek yetmezliği modelinde önceden uygulanan deksmedetomidinin antiinflamatuar etkinliğinin araştırılması**" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı