



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

---

**DENEYSEL RENAL İSKEMİ MODELİNDE KETAMİN VE  
DEKSMEDETOMİDİNİN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

---

Dr. MUHAMMET HANİFİ ERDOĞAN  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
EYLÜL, 2021



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

---

**DENEYSEL RENAL İSKEMİ MODELİNDE KETAMİN VE  
DEKSMEDETOMİDİNİN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

---

Dr. MUHAMMET HANİFİ ERDOĞAN  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Melek GÜRA ÇELİK

İSTANBUL  
EYLÜL, 2021

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesinde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Muhammet Hanifi Erdoğan'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “DENEYSEL RENAL İSKEMİ MODELİNDE KETAMİN VE DEKSMEDETOMİDİNİN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

#### Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Melek GÜRA ÇELİK

### İMZA

.....

#### Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi:

## Yazar Bildirimi

“DENEYSEL RENAL İSKEMİ MODELİNDE KETAMİN VE DEKSMEDETOMİDİNİN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Muhammet Hanifi Erdoğan;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2021

Dr. Muhammet Hanifi ERDOĞAN

İmza:

---

## **BİLGİLENDİRME**

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Melek GÜRA ÇELİK katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Muhammet Hanifi  
ERDOĞAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her anında klinisyenlikle ilgili bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalanmak dışında hayata karşı bir bakış açımın oluşmasında da çok katkısı olan ayrıca bu çalışmanın her aşamasında beni sabırla destekleyen çok değerli hocam Prof. Dr. Melek GÜRAÇELİK'e,

Bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlere aktarırken bir yandan da yeni uygulamaları tecrübe etmemiz konusunda bizleri cesaretlendiren ve anlayışıyla her daim örnek aldığımız anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na,

Asistanlık hayatım boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, başta kardiyovasküler anestezi olmak üzere bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen Prof. Dr. Senem KORUK'a,  
Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dr. Öğretim Üyesi Ferda İnal YILMAZ ve tüm uzmanlarıma,

Bu çalışmayı yaparken tecrübesi, bilgisi ve sabrıyla hep yanımda olan Uzm. Dr. Özgün TOPÇUOĞLU, Uzm. Dr. Tülay ZENGİNKİNET, Uzm. Dr. Merve Nur DEMİRKAYNAK ve Vet. Hekim Engin SÜMER'e,

Asistanlık sürem boyunca gece gündüz iyi günlerde keyifle, kötü ve yorucu zamanlarda ise birlik ve beraberlik içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Gece gündüz büyük bir özveri ile çalıştığım anestezi teknisyeni ve ameliyathane hemşire ve personeli arkadaşlarıma, reanimasyon hemşire ve personeli arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve sevgileriyle beni büyüten, bana doğru yolu bulma becerisini ve o yolda yürüme gücünü aşılayan değerli anneme ve babama,

Sevgisi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hayat arkadaşım biricik eşim İlknur ERDOĞAN'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle....

Dr. Muhammet Hanifi  
ERDOĞAN

## ÖZET

### DENEYSEL RENAL İSKEMİ MODELİNDE KETAMİN VE DEKSMEDETOMİDİNİN İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ

**Amaç:** Cerrahi girişimler sırasında iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarından en çok etkilenen organlardan biri böbrektir. Bu çalışmanın amacı; sıçanlarda oluşturulan İ/R hasarı modelinde iskemi öncesi uygulanan ketamin ve deksmedetomidinin olası etkilerinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Yeditepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayının ardından, ağırlıkları 300-450 gr arasında değişen 24 adet Sprague Dawley sıçan 4 gruba ayrıldı. Sham Grubuna laparotomi ve sağ nefrektomi, diğer gruplara laparotomi, sağ nefrektomi, sol böbreğe 45 dakika iskemi ve 24 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi-reperfüzyon grubuna ilaç uygulanmadı. Ketamin grubuna iskemi öncesinde 2 mg/kg intraperitoneal ketamin uygulandı. Deksmetomidin grubuna iskemi öncesi ve operasyon sırasında deksmedetomidin 1.0 mcg/kg iv 10 dakika uygulandıktan sonra 1.0 mcg/kg/h hızda iv infüzyon olarak uygulandı. Sıçanlardan operasyon öncesinde ve reperfüzyonun 24. saatinde sol nefrektomi ve sakrifikasyon öncesinde serum kreatinin düzeyi ölçümü için kan alındı. Histopatolojik inceleme için renal örnekler alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin(H-E) ve bağ dokusunun değerlendirilmesi için Masson-Trikrom ile boyama yapıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** İ/R ve Ketamin grubunun son kreatinin ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Ketamin grubunun son kreatinin ölçümleri de, deksmedetomidin grubundan daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Gruplara göre tübüler dilatasyon ölçümleri, tübül epitelinde vakualizasyon ve tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. İ/R ve ketamin gruplarında bu ölçümler kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, deksmedetomidin grubunda anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Deksmetomidin ve ketaminin İ/R hasarına etkisini araştırdığımız bu çalışmada deksmedetomidin kullanılan deneklerde serum kreatinin değeri ve histopatolojik değerlendirmelerde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulunmamıştır. Ketamin

kullanılan deneklerde ise serum kreatinin değeri ve histopatolojik değerlendirmelerde kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında transplantasyon cerrahisi ve vasküler cerrahi gibi renal iskemi olasılığının yüksek olduğu durumlarda, renal İ/R hasarından korunmak için ketamin yerine deksmedetomidin tercih edilebileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Deksmetomidin, İskemi- Reperfüzyon Hasarı, Ketamin,



# ABSTRACT

## EFFECTS OF KETAMINE AND DEXMEDETOMIDE ON ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN EXPERIMENTAL RENAL ISCHEMIA MODEL

**Objective:** Kidney is the one of the most affected organs by ischemia-reperfusion injury during surgical procedures. The objective of this study was to determine the effect of ketamine and dexmedetomidine on renal ischemia-reperfusion injury (IRI) model induced in rats.

**Materials and Methods:** The study was approved by Yeditepe University Animal Experiments Local Ethics Committee. 24 Sprague Dawley rats between 300-450 g were disseminated into 4 groups: Laparotomy and right nephrectomy were performed to the Sham group; laparotomy, right nephrectomy, 45 minutes of ischemia and 24 hours of reperfusion to the left kidney were performed to the other 3 groups. No drug was administered to the IRI group. Ketamine group received 2 mg / kg intraperitoneal ketamine before ischemia. Dexmedetomidine group received dexmedetomidine 1.0 mcg / kg iv for 10 minutes before ischemia and during the operation, then continued as an iv infusion at a rate of 1.0 mcg / kg / h. Serum creatinine values were determined preoperative, 24 hours after IRI and before sacrifice which is followed by left nephrectomy. Rats were sacrificed following renal samples collection for histopathological examination. Staining was performed with Hematoxylin-Eosin (H-E) for histopathological examination and Masson-Trichrome for evaluation of connective tissue,  $p < 0.05$  value was considered statistically significant.

**Results:** Final creatinine levels of I / R and Ketamine groups were higher than the Sham group ( $< 0.05$ , respectively) and final creatinine levels of the ketamine group were also higher than the dexmedetomidine group ( $p < 0.05$ ). There were significant differences in tubular dilatation, vacuolization on tubular epithelium, and loss of brush borders in tubular epithelium between the groups. As these measurements were significantly higher in the I / R and ketamine groups compared to the sham group, no significant difference was present on the dexmedetomidine group.

**Conclusion:** In this present study, which we investigated the effect of dexmedetomidine and ketamine on I/R damage, there was no significant increase in serum creatinine value and

histopathological evaluations in the rats using dexmedetomidine compared to te control group but a significant increase was observed in the serum creatinine value and histopathological evaluations in the ketamine treated rats compared to the control group. Our findings suggest that, dexmedetomidine may be preferred instead of ketamine in cases susceptible to renal ischemia risk such as transplantation surgery and vascular surgery.

**Keywords:** Dexmedetomidine, Ischemia- Reperfusion Injury, Ketamine,



---

# İçindekiler

---

<b>Tablo Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Şekil Listesi</b>	<b>xi</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 İskemi .....	3
2.2 Reperfüzyon .....	4
2.3 Böbrek İskemi Reperfüzyon Hasarı .....	6
2.4 Farmakolojik Koşullama .....	9
2.5 Deksmetomidin .....	9
2.6 Ketamin .....	11
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>12</b>
3.1 Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği .....	12
3.2 Böbrek İskemi Reperfüzyon Modeli .....	13
3.3 Histomorfolojik İncelemeler .....	18
3.4 Dışlama Kriterleri .....	19
3.5 Biyokimyasal Değerlendirme .....	19
3.6 İstatistiksel Değerlendirme .....	19
<b>4. BULGULAR</b>	<b>20</b>
4.1 Kreatinin Ölçümlerine İlişkin Bulgular .....	20
4.2 Histomorfolojik Değerlendirmeye İlişkin Bulgular .....	21
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>33</b>
5.1 Sonuç.....	38
<b>Kaynaklar</b>	<b>39</b>
<b>Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>52</b>

---

## Tablo Listesi

---

1. Gruplara Göre Kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 20
2. Gruplara Göre Bowman Kapsül Dilatasyonu Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 21
3. Gruplara Göre Tübüler Ölçümlerinin Değerlendirilmesi ..... 24
4. Gruplara Göre İnterstisyum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi..... 30



---

## Şekil Listesi

---

1. İskemi sonucunda hücrelerde gerçekleşen metabolik değişiklikler .....	4
2. İskemi reperfüzyon sonrası kapiller damardaki değişiklikler .....	6
3. İskemik ve akut tübüler nekroz patogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik görünümü .....	8
4. Deksmetomidinin yapısal formülü .....	9
5. Ketaminin kimyasal yapısı .....	11
6.1. İntraperitoneal ksilazin uygulanması .....	13
6.2. Cerrahi traş ve boyama .....	14
6.3. İnhaler isoflurane uygulanması .....	14
6.4. Juguler venden kan alınması.....	15
6.5.1 Böbreğe klemp uygulanması .....	15
6.5.2 Böbreğe klemp uygulanması .....	16
6.6. Kuyruk veninden iv deksmetomidin infüzyonu.....	16
7. Deney protokolünün şematik görünümü .....	17
8. Gruplara göre kreatinin ölçümlerinin dağılımı .....	21
9. Gruplara göre bowman kapsül dilatasyonu ölçümlerinin dağılımı .....	22
10. Bowman kapsül dilatasyonu histopatolojisi.....	23
11. Tübüler dilatasyon histopatolojisi .....	23
12. Gruplara göre tübüler dilatasyon ölçümlerinin dağılımı.....	25
13. Gruplara göre tübül epitelinde vakualizasyon ölçümlerinin dağılımı .....	26
14. Tübül epitelinde vakualizasyon histopatolojisi.....	27
15. Gruplara göre tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümlerinin dağılımı.....	28
16. Gruplara göre tübülüslerde hyalen castlar ölçümlerinin dağılımı.....	29
17. Tübülüslerde hyalen cast histopatolojisi.....	29
18. İnterstisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu histopatolojisi.....	31

## KISALTMALAR

İ/R	İskemi-Reperfüzyon
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
Na <sup>+</sup>	Sodyum
K <sup>+</sup>	Potasyum
Ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum
ATP	Adenozin Trifosfat
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit
NADH	Nikotin Amid Dinükleotid
NADPH	Nikotin Amid Adenin Dinükleotid Fosfat
TNF- $\alpha$	Tümör Necrosis Factor Alfa
MPO	Myeloperoksidaz
NO	Nitrik Oksit
AT-II	Anjiyotensin II
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
RAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
EEG	Elektroensefalogram
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
H-E	Hematoksilen-Eozin
SIRS	Sistemik Enflamatuar Yanıt Sendromu
MDA	Malondialdehid
CA1	Cornu Ammonis 1
CA3	Cornu Ammonis 3

---

### GİRİŞ ve AMAÇ

---

İskemi, doku veya organa giden kan akımında bir süre azalma veya kesilme; reperfüzyon ise, iskemi sonrasında doku veya organın yeniden kanlanması olarak tanımlanır. Reperfüzyon, dokulara iskemiden daha fazla zarar verebilmektedir (1). İskemik periyot süresince dokuda toksik serbest oksijen radikalleri (SOR) üretilir. Reperfüzyon sırasında SOR ve süperoksit radikalleri endotelial hasar, artmış mikrovasküler permeabilite ve doku ödemeine neden olmaktadır (2). Ayrıca, aktive olan adezyon molekülleri ve sitokinler sistemik enflamatuvar yanıtı başlatabilir. Bu yanıtlar İskemi-Reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak tanımlanır (3). İskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan öncelikli organlardan biri böbreklerdir ve akut böbrek hasarı yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilen kritik bir durumdur. Böbrek İ/R hasarı, böbrek transplantasyonu, parsiyel nefrektomi, kardiyopulmoner *bypass*, sepsis, ürolojik girişimler ve hidronefroz gibi çeşitli klinik koşullarda oluşabilir (4). Böbreklerin İ/R hasarına duyarlı olmasının nedenleri arasında, karmaşık mikrovasküler ağ yapısı ve yüksek enerji gereksiniminin olması sayılabilir (5).

İskemi-reperfüzyon hasarının oluşmasında; reaktif oksijen radikallerinin üretimi, kompleman aktivasyonu, lökosit-endotelial hücre adezyonu, transendotelial lökosit migrasyonu, trombosit-lökosit agregasyonu, artmış mikrovasküler geçirgenlik ve endotele bağımlı artmış geçirgenlikle karakterize lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtların rol oynadığı düşünülmektedir (6). Reaktif oksijen radikalleri üretiminin artışı antioksidan sistemin disfonksiyonuna yol açar. Bu disfonksiyon tübüler hücre hasarı ve apoptoza neden olur. İnflamatuvar sitokinlerin serbestleşmesi sonucu immün yanıt başlar. Aktive olan kompleman sistemi de bir başka hasar yolu oluşturur (7). Dokunun iskemiye adaptasyonu olarak tanımlanan iskemik önkoşullamanın, İ/R hasarından korunmada çok önemli bir mekanizma olduğu saptanmıştır (8). İskemik önkoşullama, kısa iskemik epizodları izleyen reperfüzyon periyodları ile dokunun sonradan gelişecek uzun süreli iskemiye adaptasyonunu artıran süreç olarak tanımlanmıştır (9). İskemik önkoşullama için kullanılan yöntemlerden uzak iskemik

önkoşullama ve farmakolojik önkoşullama en sık tercih edilenlerdir (10). Uzak iskemik önkoşullama bir organa uygulanan İ/R epizodlarının başka bir organda iskemiye karşı adaptasyon sağlamasıdır (11).

İskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak ve önlemek için kullanılan bir diğer yöntem ise farmakolojik önkoşullama değildir. Bu amaçla, farklı ilaçların kullanıldığı birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda deksmedetomidin, N-asetilsistein, L-karnozin gibi ilaçların önkoşullayıcı etkinliği araştırılmış ve bu ajanların İ/R hasarını önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (12–15).

Literatür taramalarımızda deneysel renal İ/R modelinde ketamin ve deksmedetomidinin farmakolojik önkoşullama etkileri arasındaki farkı araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu araştırmada amacımız, renal İ/R modelinde ketamin ve deksmedetomidinin reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

---

# GENEL BİLGİLER

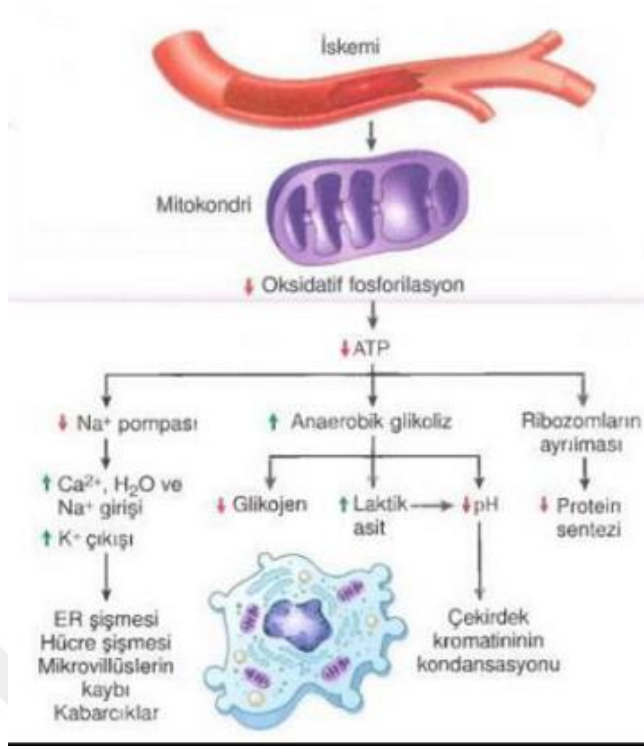
---

### 2.1 İSKEMİ

İskemi, dokunun kanlanmaması yani oksijen ve diğer metabolitlerin dokulara yeterli düzeyde ulaştırılamaması ve bu süreçte oluşan atık ürünlerin dokulardan uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır. Bu durum geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre hasarı ile sonuçlanır (16).

Oksijen, hücre fonksiyonlarının devam edebilmesi için en temel gereksinimdir. İskemi sonucu dokulara yeterli oksijen sağlanamaması sonucu hücre ölümüne kadar ilerleyen bir dizi kimyasal olay başlar. Oluşan anaerobik metabolizma sonucunda laktik asit miktarında artış ve metabolik asidoz, normal hücre işleyişini bozarak yüksek enerjili bağların azalmasına ve böylece hücre dengesinin korunması için gereken enerjinin yetersiz kalmasına sebep olur (6,17).

$Na^+/K^+$  pompasının çalışması bozular. Bunun sonucunda potasyum iyonları hücre dışına çıkarken sodyum ve klor iyonları hücre içine girer. Anaerobik glikolizle birlikte adenozin trifosfat (ATP) üretilmeye çalışılır. Karbondioksit birikimi sodyum bikarbonat üretimi ile sonuçlanır, böylece asidoz artar (Şekil-1)(18).



**Şekil 1.** İskemi sonucunda hücrelerde gerçekleşen metabolik değişiklikler

*ER: Endoplasmik Retikulum*

ATP bağımlı çalışan diğer bir pompa ise ekstrasellüler ve intrasellüler kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) dengeleyici pompadır. İntrasellüler  $Ca^{+2}$  artışı ile birlikte proteolitik enzimler ve fosfolipazlar aktive olur. Fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivasyonu ile membran fosfolipitleri bozulmaya başlar, plazma ve mitokondriyal membran biyoenerjetikleri ve geçirgenlikleri de değişir (18).

## 2.2 REPERFÜZYON

İskemik dokudaki kan dolaşımının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. Klinik olarak İ/R hasarı sıklıkla transplantasyon, iskemik serebrovasküler olay (*stroke*), miyokard enfarktüsü, şok/resüsitasyon ve turnike uygulamaları sonrasında görülmektedir (19). İskemi sonrası kan akımının tekrar başlaması paradoksal olarak iskeminin oluşturduğu hasarı artırır ve iskemik dokularda iskeminin oluşturduğu hasardan daha fazla hasara yol açabilir. İskemi ve reperfüzyon periyotlarından oluşan bu zararlı etkilerin tümü İ/R hasarı olarak adlandırılır (1). İskemi-reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür.

Özellikle dört faktör hasarın başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (20):

- 1) Serbest oksijen radikalleri
- 2) Polimorf nüveli lökositler (PMNL)
- 3) Kompleman sistemi
- 4) Endotel hücreleri

Reperfüzyon hasarının oluşmasında iki mekanizma etkilidir.

Bu mekanizmalardan biri, hidrolitik bir enzim olan fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin iskemik dönemde kalsiyum etkisiyle aktive olarak membranlardaki yağ asitlerini parçalamasıdır.

Bir diğer mekanizma ise serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasıdır (21).

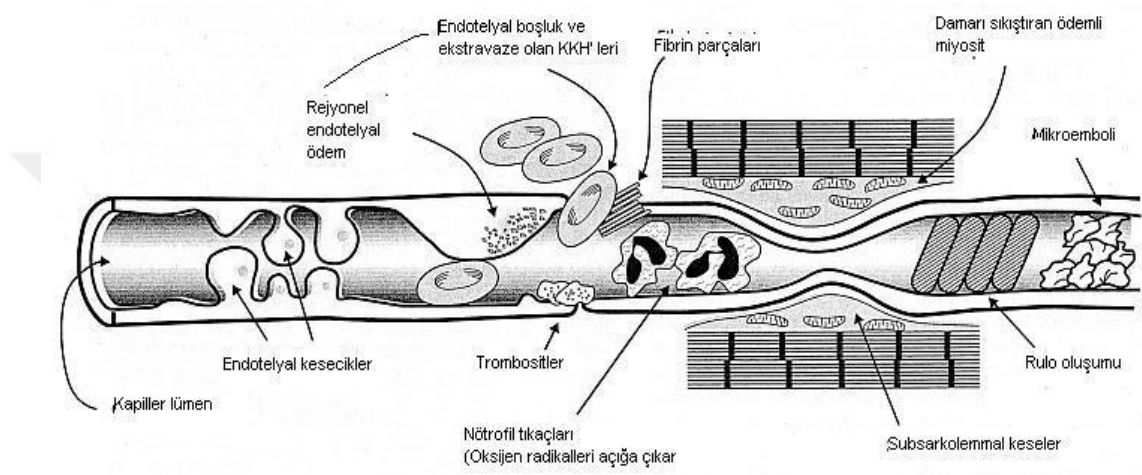
İskemik periyot süresince dokuda üretilen toksik serbest oksijen radikalleri reperfüzyon sırasında endotelyal hasar, artmış mikrovasküler permeabilite ve doku ödemeine sebep olmaktadır (2,3). Ayrıca aktive olan adhezyon molekülleri ve sitokinler sistemik enflamatuvar yanıtı başlatabilir (6).

Nötrofillerin membranlarında bulunan NADPH'a bağlı oksidaz enzim sistemleri serbest oksijen radikali oluşumunun en önemli kaynağıdır. Dolaşım tekrar başladığında fazla miktardaki NADH oksijen ile reaksiyona girerek süperoksit oluşturur.

Araşidonik asitten oluşan lökotrienler, trombosit ve lökositlerin; süperoksit ise lökositlerin damar duvarına adezyonunu artırır (6,22). Enflamatuvar olaylarda salınan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), İ/R hasarında süreci etkileyen mikrovasküler disfonksiyona sebep olur. Permeabilitedeki bu artış proteinlerin interstisyuma ekstravaze olmasına ve böylece ödem oluşmasına sebep olmaktadır (23). , İ/R sonrası şekil bozukluğu olan, adhezyona ve migrasyona uğrayan lökosit sayısında çok büyük artışlar olduğu gösterilmiştir (2,6,19). Ayrıca, fonksiyonel kapiller damar sayısında azalma olduğu saptanmıştır (18).

Artan SOR'nin başlattığı lipid peroksidasyonu ve protein hasarı sonucu hücre fonksiyonları bozulur ve doku nekrozu ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri hem

dokuya doğrudan zarar vermekte hem de PMNL' in hasarlı dokuda birikmesine yol açmaktadır. Dokuya gelen aktive PMNL'ler, myeloperoksidaz (MPO), elastaz, proteaz, kollajenaz, laktoferrin ve katyonik proteinler gibi enzimleri açığa çıkarırlar. Bu enzimler dokudaki hasarı artırırken daha fazla SOR oluşmasına neden olurlar (Şekil 2) (24).



Şekil 2. İskemi reperfüzyon sonrası kapiller damardaki değişiklikler

### 2.3 BÖBREK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Böbrek, yüksek enerji gereksinimi ve karmaşık mikrovasküler damar ağı nedeniyle İ/R hasarına en duyarlı organlardan biridir. Renal İ/R hasarı transplantasyon sonrası gecikmiş greft fonksiyonu, şok komplikasyonu ve kardiyak veya aortik cerrahide artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (25).

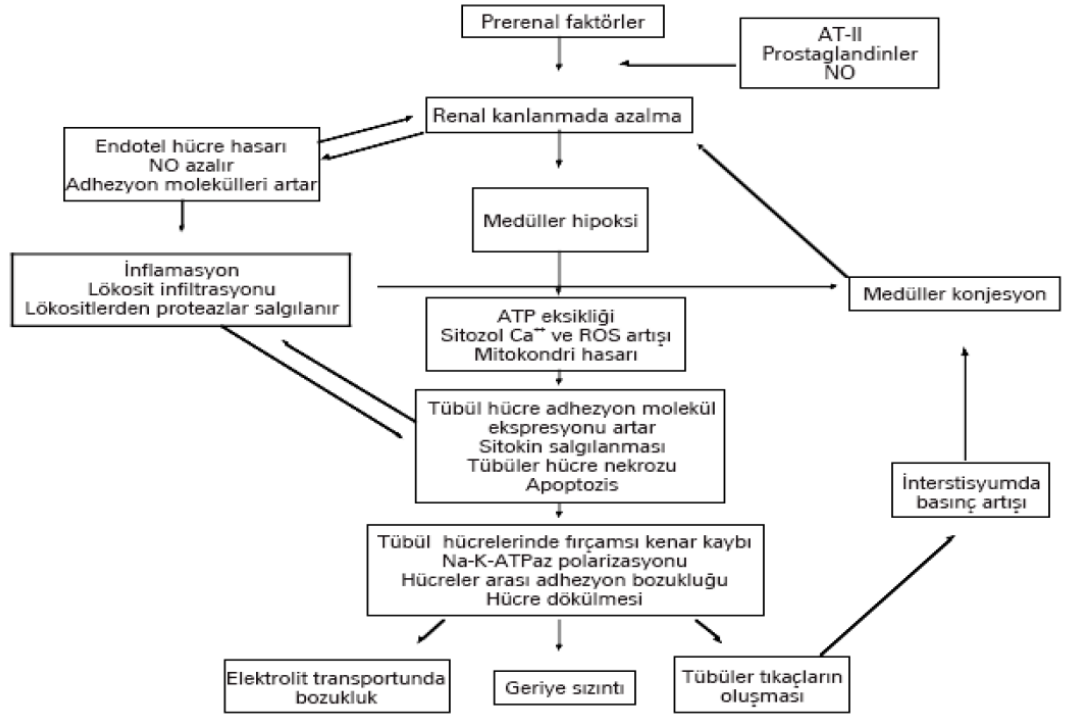
İskemik bir böbrekte vazodilatör maddelerin etkisine karşı direnç, vazokonstriktör maddelerin etkisine karşı ise aşırı duyarlılık oluşur. Oksijenlenmenin bozulması ile artan intrasellüler  $Ca^{+2}$ , afferent arteriollerde direnç artışına sebep olur (26).

Fizyolojik şartlarda oksijen basıncı korteksten medullaya doğru azalmaktadır. Böbreğin İ/R hasarı öncelikle hipoksiye duyarlı olan medulladan başlar. Böbreğin kan akımının büyük kısmı

renal korteksten geçer ve renal medullanın kanlanması sağlayan vaza rektaya çok az kan gider. Bu durum renal medullayı hipoksiye çok daha duyarlı hale getirir (26,27).

Oluşan iskemik hasar tübüler disfonksiyona ve Na<sup>+</sup> geri emiliminde azalmaya neden olur; böylece distal kısımlara giden Na<sup>+</sup> miktarı artar, glomerüler vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olan *tübüloglomerüler feedback* olarak adlandırılan refleksin aktifleşmesine sebep olur. Medüller hipoksi ayrıca hücresel enerji depolarının azalmasına, endotel ve düz kas hücrelerindeki aktin hücre iskeletinin bozulmasına yol açar. Bunların sonucunda hücresel ödem meydana gelir ve çevre dokulardaki hipoksik etkilenme artar (28).

Apopitoz, organizmada genetik olarak programlanmış hücre ölümü şeklindedir. Renal hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkan tübüler hücre apopitozunun renal İ/R hasarına katkısı büyüktür. Renal İ/R hasarında inflamasyon ve apopitoz bir arada bulunur. Hipoksi sırasında intrasellüler Ca<sup>+2</sup> birikimine bağlı kaspaz aktivitesi artar. Kaspaz, iskemik dokuda aktive olan ve iskemik hücre ölümünün göstergesi olan bir moleküldür (29). Aktif Kaspaz-3 hücrede apopitoz gelişeceğini gösterir. Tübüler hücrelerde izlenen değişiklikler proksimal tübül hücrelerinin fırçamsı kenarlarının kaybına, hücrelerin bazal membrandan koparak tübül lümenine dökülmesine ve böylece tübül lümeninde tıkanmaya sebep olur (26–28). Oksidatif stres, İ/R hasarında rol oynayan bir diğer hasar mekanizmasıdır. Tübül hücrelerinin metabolik açıdan yoğun olmaları sebebiyle İ/R hasarında mitokondriyal hasar ve intrasitoplazmik Ca<sup>+2</sup> artar, bunun sonucunda da fazla miktarlarda oksidatif moleküller oluşur (Şekil 3) (26–28).



**Şekil 3:** İskemik ve akut tübül nekroz patogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik görünümü (30).

*NO: Nitrik Oksit , AT-II: Anjiyotensin-II, ROS: Serbest Oksijen Radikalleri, ATP:Adenozin Trifosfat*

Preglomerüler vazokonstriksiyon glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nın azalmasındaki en önemli nedendir. Nörohumoral cevabın uyarılması ile renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) aktive olur ve vazopressin salgılanması artar. Bunun sonucunda, glomerüler plazma akımı % 30-50 oranında azalır. Katekolamin, Anjiyotensin II ve endotelin seviyesi artarak vazokonstriksiyon gelişimine yol açar (26).

Reperfüzyon sırasında kan akımında % 40-50 oranında azalma meydana gelir. Kan akımındaki bu azalmanın nedeni tam açıklanamamıştır ancak; birlikte endojen vazokonstriktörlere karşı antagonistler kullanıldığı zaman kan akımının düzeldiği gözlenmiştir. Gelişen interstisyel ödem medulladaki damarlara bası uygulayarak kan akımını bozabilir. Bu durum lökositlerin endotel hücreleri ile karşılaşma olasılığını artırır. Eritrositler ve lökositlerin medullada biriktiği deney hayvanlarında gösterilmiştir (26,31,32). Ayrıca, renal İ/R'ye maruz bırakılan hayvanlarda glomerüllerde biriken fibrin depozitlerinin de GFH'nın azalmasına katkıda bulunur (33,34).

Reperfüzyon sonrası artmış lökosit endotel adezyonu, trombosit-lökosit agregasyonu ve azalmış endotel bağımlı relaksasyon mekanik olarak kan akımını azaltabilir. Bu tablo transplante greft veya reperfüze olmuş miyokard iskemisinde organ disfonksiyonunun devam etmesi ile ilişkilidir (35,36).

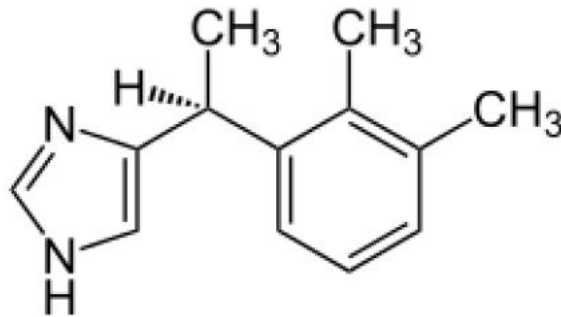
## 2.4 FARMAKOLOJİK KOŞULLAMA

İskemi reperfüzyon hasarının etkilerini azaltmak için kullanılan yöntemler arasında farmakolojik koşullama en sık tercih edilenlerden biridir (37).

Farmakolojik koşullama koruyucu (önkoşullama) ve/veya tedavi edici (ard koşullama) olarak uygulanabilir (14). Bu amaçla böbrek İ/R hasarında farklı ilaçların kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Magnezyum, N-asetil sistein, aktive protein C, alfa melanosit stimüle edici hormon, statin ve deksmedetomidin gibi ajanların İ/R hasarını azalttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (14,38,39).

## 2.5 DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, medetomidinin D-dimeridir, güçlü bir alfa-2 adrenoreseptör agonistidir (40). Medetomidin, diğer alfa-2 agonistlerinden daha fazla alfa-2/alfa-1 selektivitesine sahiptir. Deksmedetomidin bu yapısıyla solunum depresyonu yapmayan, anksiyolitik, hipnotik, sedatif, analjezik ve anesteziye destek özellikleri olan bir ajandır (41).



Şekil 4: Deksmedetomidinin yapısal formülü

Alfa-2 adreno reseptörler santral sinir sistemi, periferik sinirler ve otonom ganglionlarda bulunur. Daha çok sempatik afferent sinirlerle innerve olan dokular olmak üzere bütün vücutta dağılmış haldedirler. Postsinaptik alfa-2 adreno reseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunmaktadır. İnsanlarda, farelerde, sıçanlarda alfa-2A, alfa-2B, alfa-2C olarak bilinen 3 alt grup daha bulunmuştur (10,42,43). Bu 3 alt grup reseptör de proteinlerinde 7 kat membran segmenti bulunan, G protein bağlantılı reseptörlerdir (10,44). Hücresel düzeyde her 3 alt grup da G1/G0 sinyal sistemi ile de bağlantılıdır. Adenilat siklaz aktivitesini ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) sentezini inhibe eder. Voltaja duyarlı  $Ca^{+2}$  kanallarını inhibe,  $K^{+}$  kanallarını ise hiperpolarize ederler (45,46). Sinir sistemindeki reseptörlerin uyarılması sonucu hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjezi meydana gelir. Diğer organlarda ise sekresyonlarda ve barsak motilitesinde azalma, renin salınımında inhibisyon, glomerüler filtrasyonda artma, renal  $Na^{+}$  ve su sekresyonunda artma meydana gelir (13).

Deksmedetomidinin organ koruyucu etkileri ile ilgili beyin, kalp ve böbrek üzerinde çalışmalar yapılmıştır (47-50). İskemik ve toksik enflamatuvar yanıt modellerinde yapılmış sınırlı sayıda çalışmada, deksmedetomidinin anti-enflamatuvar etkinlik gösterdiği ve iskemik hasarı azalttığı belirtilmiştir (51).

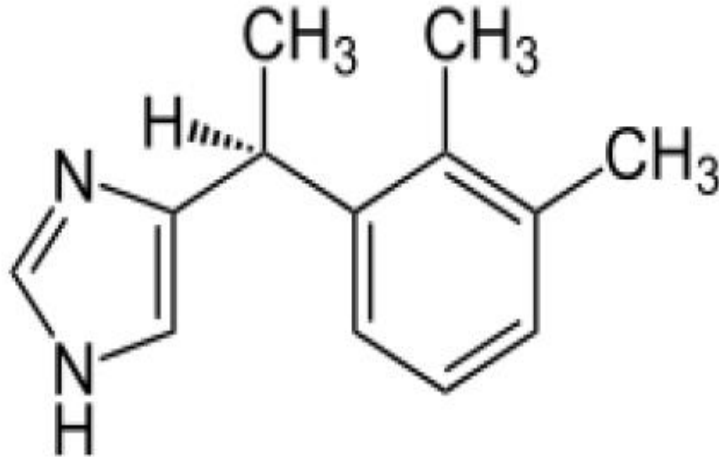
Alfa-2 reseptörleri renal parankimal, distal tübüller ve peritübüler vasküler yapılarda yaygın olarak bulunmaktadır (52).

Yapılan klinik ve hayvan çalışmalarında alfa-2 adreno reseptör agonistlerinin renal koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (48,53-56). Deksmedetomidinin üriner outputu artırdığı ve idrar osmolalitesini azaltarak prerenal antidiüretik cevabı geri döndürdüğü görülmüştür (57). Deksmedetomidinin renal hasarı önleyici mekanizması kesinlik kazanmamakla birlikte renal noradrenalin salınımının azalmış olması, strese bağlı olarak artan dolaşımdaki noradrenalin düzeylerinin düşmesi ile sağlanan glomerüler filtrasyon ve renal kan akımındaki düzelmenin etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Deksmedetomidin cerrahi sırasında uygulandığında plazma katekolamin düzeylerini düşürmekte, hemodinamik stabilite sağlamakta ve idrar debisini artırmaktadır (57-61).

## 2.6 KETAMİN

Ketamin yapısal olarak bir fensiklidin analogudur. Fensiklidinler kimyasal özellikleri ve klinik etkileri bakımından diğer intravenöz anesteziiklerden oldukça farklı bir gruptur. Fensiklidin türevleri EEG’de talamokortikal ve limbik sistem arasında dissosiasyon yokluğu ile karakterizedir. Bu maddelerin etkisi ile ortaya çıkan katalepsi, hafif sedasyon, amnezi ve analjezi ile karakterize tabloya dissosiyatif anestezi adı verilmektedir. Corssen ve ark. tarafından 1966’da ilk kez uygulanan ketamin bu grubun halen tek ve yaygın olarak kullanılan ilacıdır (62)



Şekil 5: Ketaminin kimyasal yapısı

Ketamin N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, opioid reseptörleri, monoaminerjik reseptörler, muskarinik reseptörler ve voltaj duyarlı kalsiyum kanal reseptörleri ile etkileşir fakat diğer anesteziiklerden farklı olarak GABA reseptörleriyle etkileşmez ve mitokondriyal ATP kanalları üzerinde de etkiye sahip değildir (63). Bir NMDA antagonisti olan ketamin, beyin, miyokard ve iskelet kası gibi çeşitli dokularda İ/R ile indüklenen lipid peroksidasyonunu zayıflattığı bulunmuştur (64). Ketaminin ayrıca iskemik önkoşullamanın kalp üzerinde oluşturduğu olumlu etkiyi de azalttığı gösterilmiştir (63).

---

### GEREÇ VE YÖNTEM

---

Yeditepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 30.10.2020 tarih 2020/10-1 karar numaralı onayıyla, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden deney hayvanları temin edilmiş ve çalışma gerçekleştirilmiştir.

Deney süresince deney hayvanlarının ad libitum beslenmesi standart sıçan pellet yem ile sağlanmıştır. İçme suyu olarak artırlmış şebeke suyu verilmiştir. Hayvanların barındıkları odalarda sıcaklık 20-24 °C, nem düzeyi %40-60 ve ışık döngüsü 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır. Deney başlangıcında hayvanların ağırlıkları tartılmış, ortalama 370 gram ağırlığındaki 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır.

Grup I: İskemik prosedür uygulanmayacak grup (Kontrol grubu),

Grup II: İskemi ve ardından reperfüzyon uygulanacak ancak önkoşullama için bir prosedür uygulanmayacak grup (I/R grubu),

Grup III: İskemi-reperfüzyon ile birlikte ketamin uygulanacak grup (Ketamin grubu),

Grup IV : İskemi-reperfüzyon ile birlikte deksmedetomidin uygulanacak grup (Deksmedetomidin grubu) olarak adlandırılmıştır.

Çalışmada en az denek sayısı 4 grup varlığında etki büyüklüğü 0.6, güç en az 0.80, alfa hata düzeyi 0.05 alındığında toplam 24 olarak hesaplanmıştır. (G\*Power versiyon 3.1.9.7)

#### 3.1 DENEKLERİN HAZIRLANMASI VE OPERASYON TEKNİĞİ

Tüm ratlara anestezi uygulaması için isoflorane %1.5 (Isoflurane USP 100 ml inhaler, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler San. Ve Tic. A.Ş, Türkiye) inhalasyonu ve ksilazin hidroklorid 5 ml/kg i.p (Rompun %2, Bayer, Germany) ile sağlandı. Anestezi derinliği parmak kıstırma testi

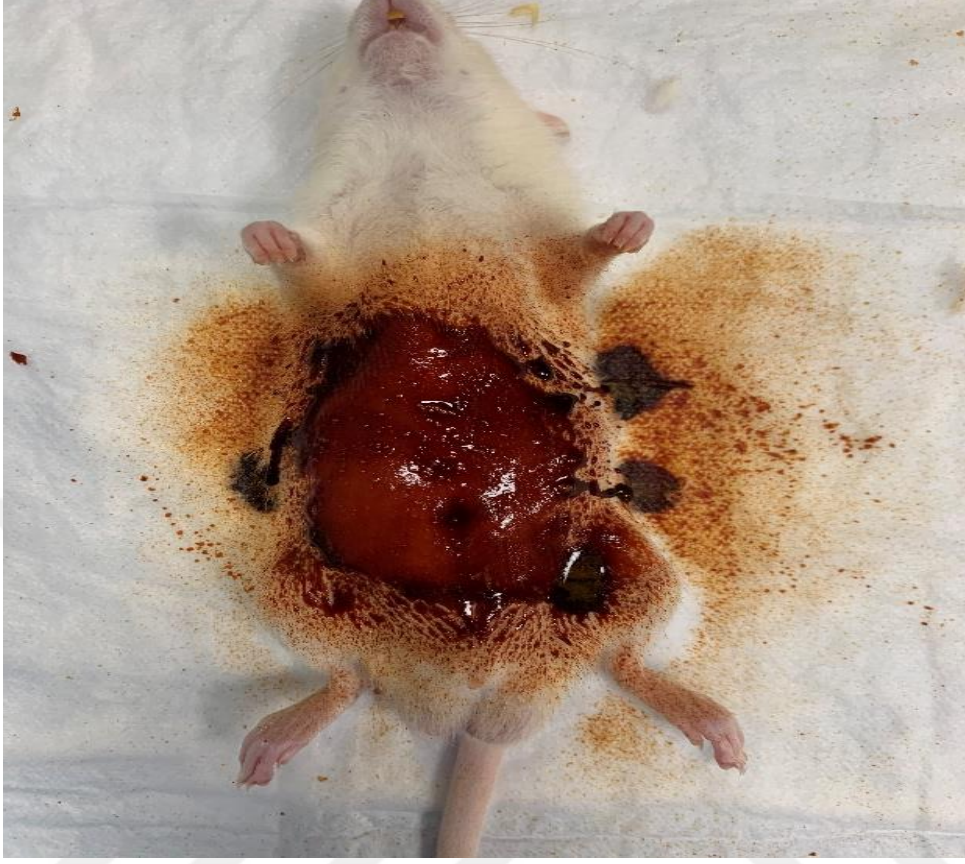
ile değerlendirildi. Yeterli anestezi derinliğine ulaşıldıktan sonra cerrahi alan traş edildi ve 3 kat batikon ile antiseptik temizlik uygulandı. Operasyon öncesi kreatin ölçümü için sıçanlardan juguler venden 0.1 ml kan alındı. Gözler kremlenerek, supin pozisyonda operasyon masasına sabitlendi, abdomen orta hat insizyonu ile açıldı, sağ ve sol böbrek açığa çıkarıldı ve renal pedikül diseksiyonu yapıldı. Ratları hipotermiden korumak için çalışma süresince operasyon masası ısıtıcı bir lamba ile ısıtıldı ve rektal prob ile ölçülen vücut sıcaklığı 37-37,5 °C arasında tutuldu. Dehidratasyonu önlemek amacıyla serum fizyolojik solüsyonu 30 ml/kg subkutan uygulandı. Bekleme süreleri boyunca batın ıslak steril tamponlar ve cerrahi pens ile kapatıldı.

### 3.2 BÖBREK İSKEMİ REPERFÜZYON MODELİ

Sol böbrek total iskemisi; atravmatik mikrovasküler klemp ile renal pedikül sıkıştırılarak oluşturuldu. Yeterli oklüzyon, renal pedikülde pulsasyon olmaması ve böbrekte renk değişimi ile doğrulandı (Şekil 6). İskemi süresinin tamamlanmasının ardından mikrovasküler klemp kaldırılarak reperfüzyon sağlandı.



**Şekil 6.1.** İntraperitoneal ksilazin uygulanması



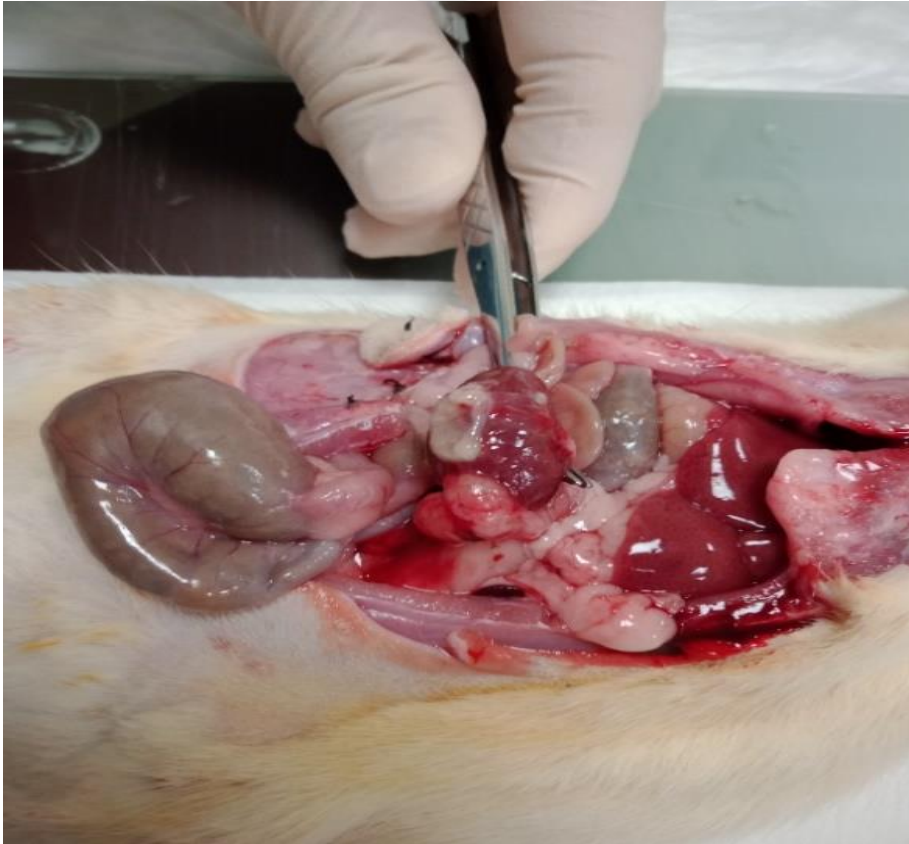
**Şekil 6.2.** Cerrahi traş ve boyama



**Şekil 6.3.** İnhaler isoflurane uygulanması



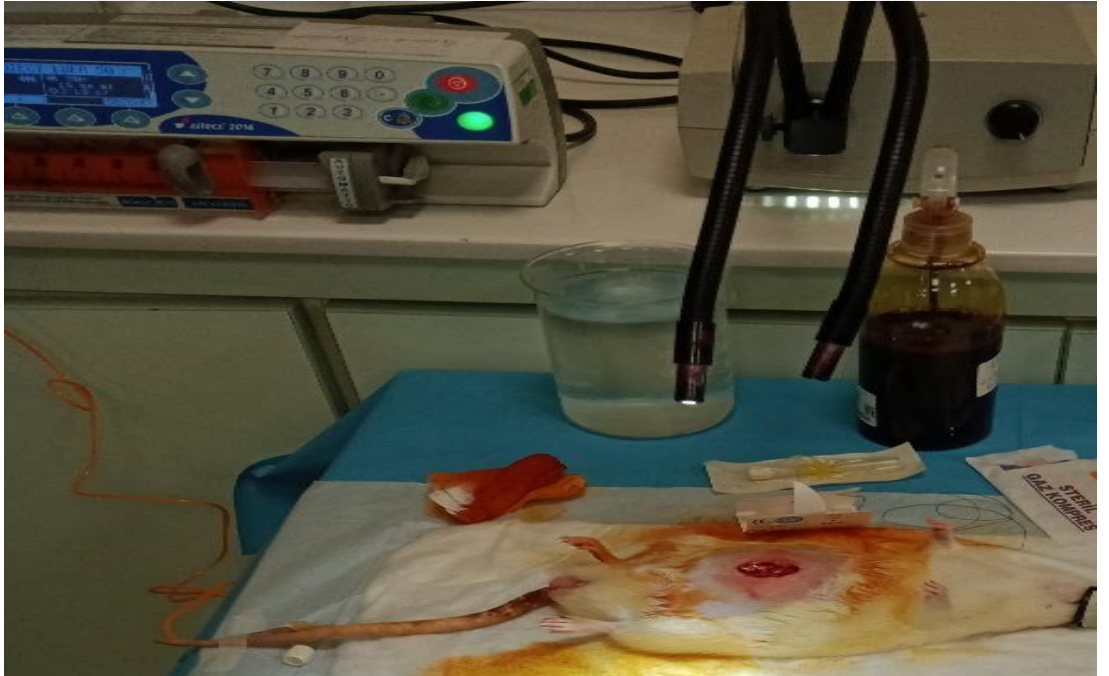
**Şekil 6.4** Juguler venden kan alınması



**Şekil 6.5.1** Böbreğe klemp uygulanması



Şekil 6.5.2 Böbreğe klemp uygulanması



Şekil 6.6 Kuyruk veninden deksmedetomidinin iv infüzyonu

**Grup I (Kontrol Grubu, n:6):** Abdominal diseksiyon ve sağ nefrektomi uygulandı. Sol b6breğe herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadan 45 dakika anestezi altında bekletildi. Sonrasında batın kapatılarak işlem sonlandırıldı.

**Grup II (İskemi-reperfüzyon grubu, n:6):** Abdominal diseksiyon ve sağ nefrektomi uygulandıktan sonra sol renal arter klemplenerek 45 dakika iskemi sağlandı. Sonrasında, klempler kaldırıldı, batın kapatılarak işlem sonlandırıldı.

**Grup III (Ketamin grubu, n:6)** İsofloran ve xylazin anestezisine ek olarak ketamin 2 mg/kg i.p (Ketasol %10, İnterhas Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Ve Tic. A.Ş, Türkiye) uygulanarak abdominal diseksiyon ve sağ nefrektomi uygulandıktan sonra sol renal arter klemplenerek 45 dk iskemi sağlandı. . Sonrasında klemplerin kaldırılmasının ardından batın kapatılarak işlem sonlandırıldı.

**Grup IV (Deksmedetomidin grubu, n:6):** İsofloran anestezisine ek olarak deksmedetomidin 1.0 mcg/kg iv (DEKSTOMİD 200 mcg/2 ml I.V. konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon, POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş, Türkiye) 10 dk boyunca bolus uygulandıktan sonra cerrahi girişim boyunca 1.0 mcg/kg/st hızda iv infüzyon olarak uygulandı. Abdominal diseksiyon ve sağ nefrektomi uygulandıktan sonra sol renal arter klemplenerek 45 dk iskemi sağlandı. Sonrasında klempler kaldırıldı batın kapatılarak işlem sonlandırıldı.

Tüm ratlar 24 saat boyunca takip edildi ve 24 saatin sonunda isoflorane %1.5 (Isoflurane USP 100 ml inhaler, Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler San. Ve Tic. A.Ş, Türkiye) inhalasyonu ve ksilazin hidroklorid 5 ml/kg i.p (Rompun %2, Bayer, Germany) uygulanarak anestetize edildi. Sıçanlardan kreatin ölçümü için juguler venden 0.1 ml kan alındı. Abdominal diseksiyon ve sol nefrektomi uygulanması sonrasında sıçanlar dekapite edildi.



**Şekil 7:** Deney protokolünün şematik görünümü

### 3.3 HİSTOMORFOLOJİK İNCELEMELER

Böbrek doku örnekleri Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD laboratuvarında incelendi. Doku örnekleri %4' lük tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda bekletildi. Sonrasında kurutularak parafine gömüldü ve 4 mm'lik kesitler alındı. Her deneğe ait kesitler dokunun genel histomorfolojik özelliklerini değerlendirmek için Hematoksilen-Eozin (H-E) ve bağ dokusunun değerlendirilmesi için Masson-Trikrom ile boyandı. Doku örnekleri ışık mikroskopu (Olympus BX51) altında incelendi ve ışık mikroskobuna entegre olan kamera sistemi (Olympus DP72) ile fotoğraflandı. Değerlendirilen histopatolojik değişiklikler; Bowman kapsül dilatasyonu, tübül dilatasyon, tübül epitelinde vakuolizasyon, tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı, tübülüslerde hyalin cast yapıları, tübül atrofisi, interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyumda eritrosit ekstrevasyonu, interstisyel fibrozisi içermektedir. İncelemeler Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında görevli deneyimli iki patolog tarafından kör olarak yapıldı. Doku hasarı etkilenen tübül yüzdesine göre puanlandı :

- Normal böbrek (hasar yok) : 0
- Minimal hasar (hasar < %25) : 1
- Hafif hasar (hasar %25-50) : 2
- Orta hasar (hasar %50-75) : 3
- Ağır hasar (hasar > %75) : 4

Her bir histopatolojik değişikliğin skoru hesaplandıktan sonra, toplam skor tüm skorların birleştirilmesiyle oluşturuldu.

### **3.4 DIşLAMA KRİTERLERİ**

Resüsitasyon gereksinimi olan ratların çalışma dışı bırakılması planlandı. Çalışma dışı bırakılan rat olmadı.

### **3.5 BİYOKİMYASAL DEğERLENDİRME**

Böbrek hasarının biyokimyasal değerlendirmesi için kreatinin ölçümü yapıldı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm hızda 9 dakika süre ile Hettich Centrifuge Universal 320r cihazında santrifüj edilerek +4 °C’ de muhafaza edildi. Alınan kan örnekleri Yeditepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarında IDEXX VetTest 8008 cihazında çalışıldı.

### **3.6 İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

### 4.1 KREATİNİN ÖLÇÜMLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

**Tablo 1: Gruplara Göre Kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi**

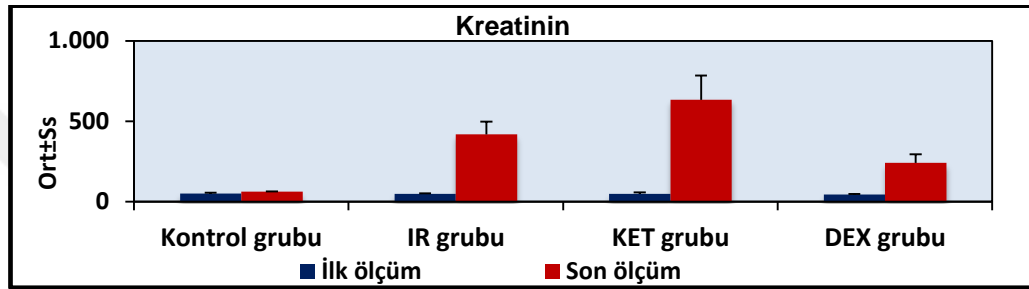
	Kreatinin ilk ölçüm ortanca	Kreatinin son ölçüm ortanca	P değeri
Kontrol grubu	48,33±6,38 (47,5)	61,33±1,75 (61,5)	<b>0,027*</b>
İ/R grubu	47,00±4,73 (48,5)	418,00±79,00 (434)	<b>0,028*</b>
Ketamin grubu	47,17±9,54 (48)	634,00±150,25 (624,5)	<b>0,028*</b>
Deksmedetomidin grubu	42,67±4,84 (42,5)	241,50±52,66 (246,5)	<b>0,028*</b>

Kontrol grubunun ilk kreatinin ölçümü ortalama 48,33±6,38 iken; son kreatinin ölçümü ortalama 61,33±1,75'dir. İ/R grubunun ilk kreatinin ölçümü ortalama 47,00±4,73 iken; son kreatinin ölçümü ortalama 418,00±79,00'dir. KETAMİN grubunun ilk kreatinin ölçümü ortalama 47,17±9,54 iken; son kreatinin ölçümü ortalama 634,00±150,25'dir. DEKSMEDETOMİDİN grubunun ilk kreatinin ölçümü ortalama 42,67±4,84 iken; son kreatinin ölçümü ortalama 241,50±52,66'dir.

Gruplar arasında ilk kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre son kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; İ/R ve KETAMİN grubunun son kreatinin ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,012$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). KETAMİN grubunun son kreatinin ölçümleri de DEKSMEDETOMİDİN grubundan daha yüksektir ( $p=0,040$ ;

$p < 0,05$ ). Diğer grupların son kreatinin ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Kontrol grubunun ilk ölçüme göre son kreatinin ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,027$ ;  $p < 0,05$ ). İ/R grubunun ilk ölçüme göre son kreatinin ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,028$ ;  $p < 0,05$ ). KETAMİN grubunun ilk ölçüme göre son kreatinin ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,028$ ;  $p < 0,05$ ). DEKSMEDETOMİDİN grubunun ilk ölçüme göre son kreatinin ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,028$ ;  $p < 0,05$ ).



Şekil 8 : Gruplara göre kreatinin ölçümlerinin dağılımı

IR: İskemi-Reperfüzyon

KET: Ketamin

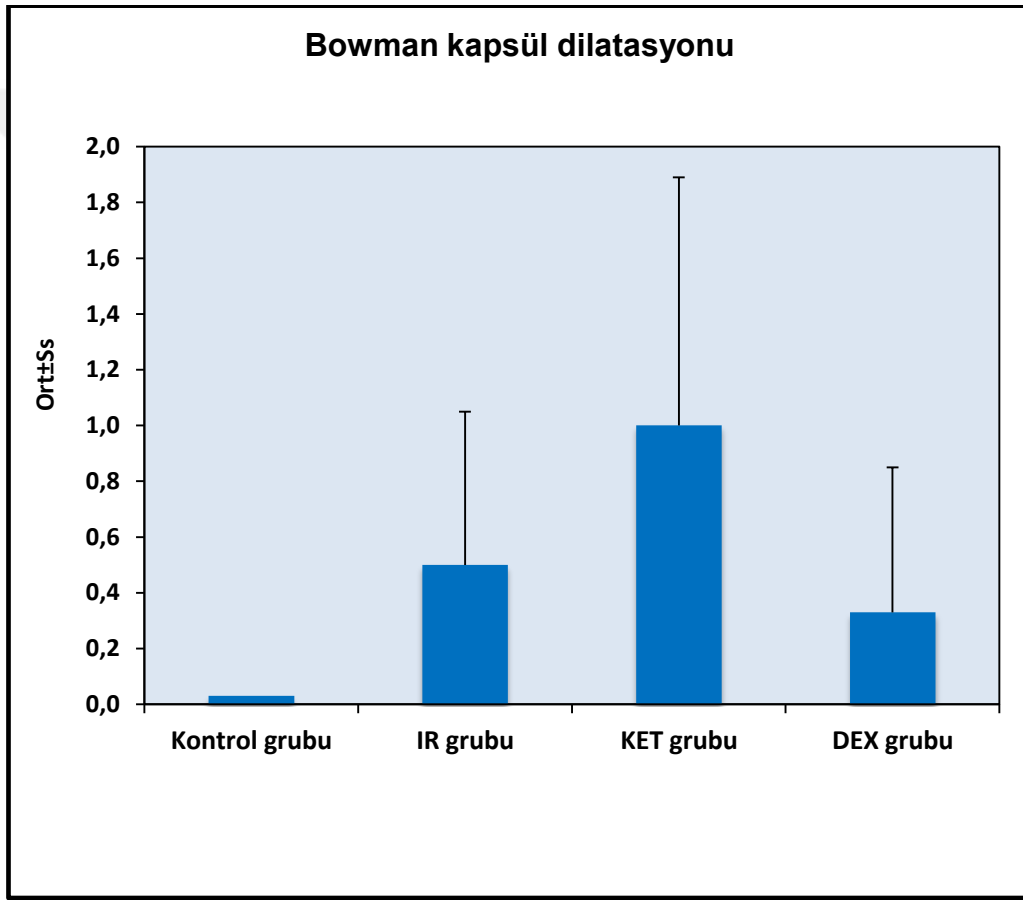
DEX: Deksmetomidin

## 4.2 HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRMEYE İLİŞKİN BULGULAR

Tablo 2: Gruplara Göre Bowman Kapsül Dilatasyonu Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Bowman kapsül dilatasyonu ortanca
Kontrol grubu	0
İ/R grubu	0,50±0,55 (0,5)
Ketamin grubu	1,00±0,89 (1)
Deksmetomidin grubu	0,33±0,52 (0)
P değeri	0.083

Kontrol grubunun tümünde Bowman kapsül dilatasyonu ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R grubunun Bowman kapsül dilatasyonu ölçümü ortalama  $0,50 \pm 0,55$  iken; KETAMİN grubunun Bowman kapsül dilatasyonu ölçümü ortalama  $1,00 \pm 0,89$  ve DEKSMEDETOMİDİN grubunun Bowman kapsül dilatasyonu ölçümü ortalama  $0,33 \pm 0,52$ 'dir. Gruplara göre Bowman kapsül dilatasyonu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

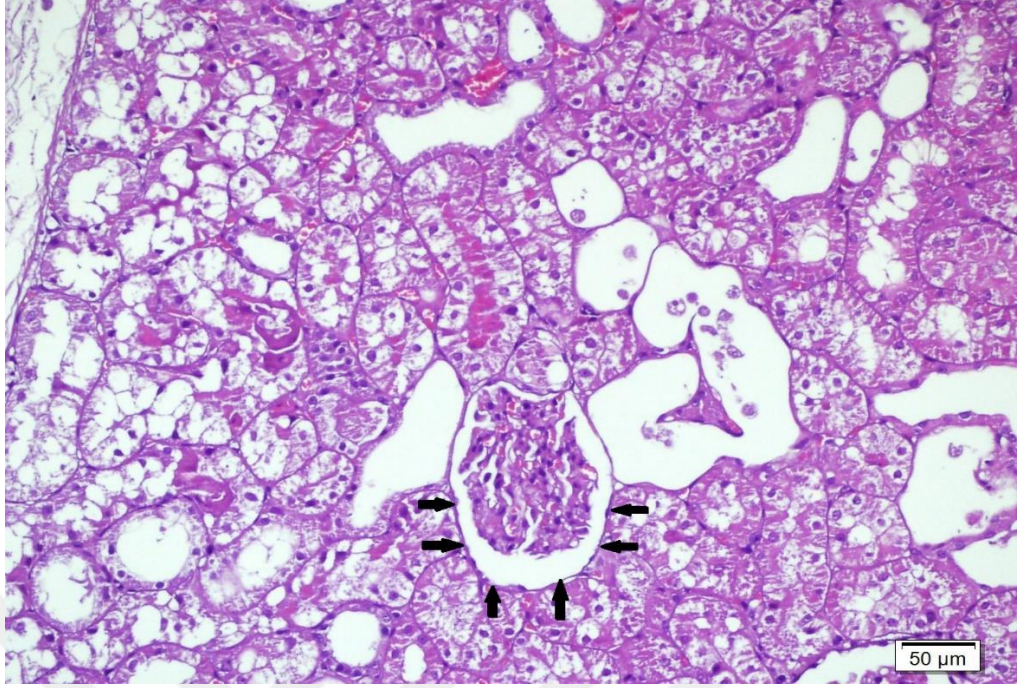


**Şekil 9 :** Gruplara göre bowman kapsül dilatasyonu ölçümlerinin dağılımı

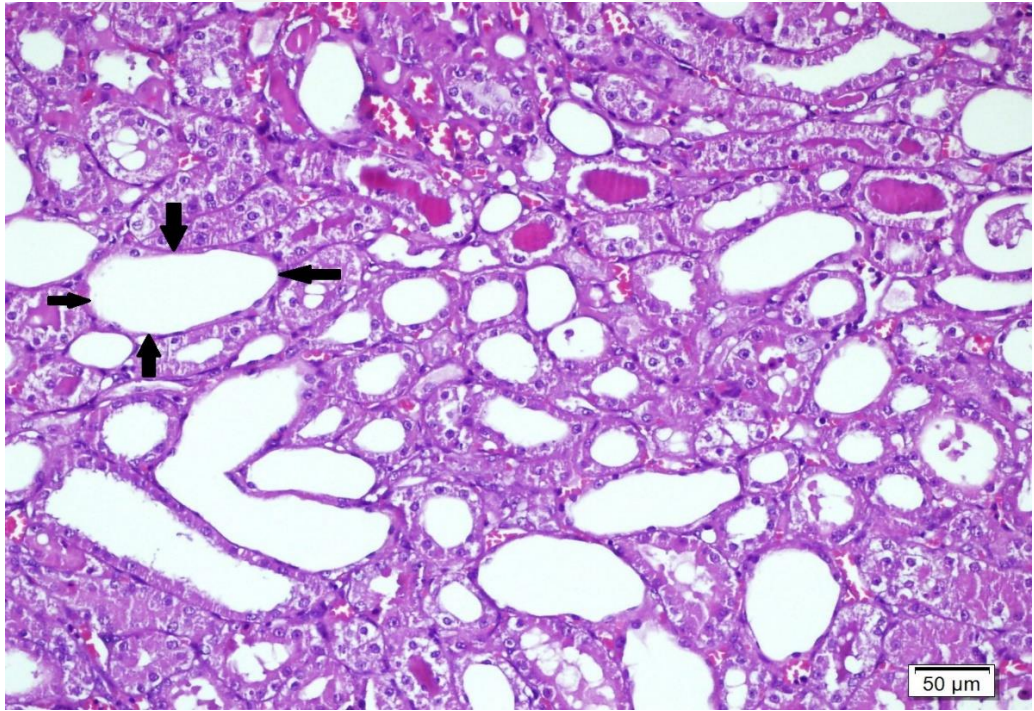
*IR: İskemi-Reperfüzyon*

*KET: Ketamin*

*DEX: Deksmetomidin*



**Şekil 10:** Bowman Kapsül Dilatasyonu



**Şekil 11:** Tübül Dilatasyonu

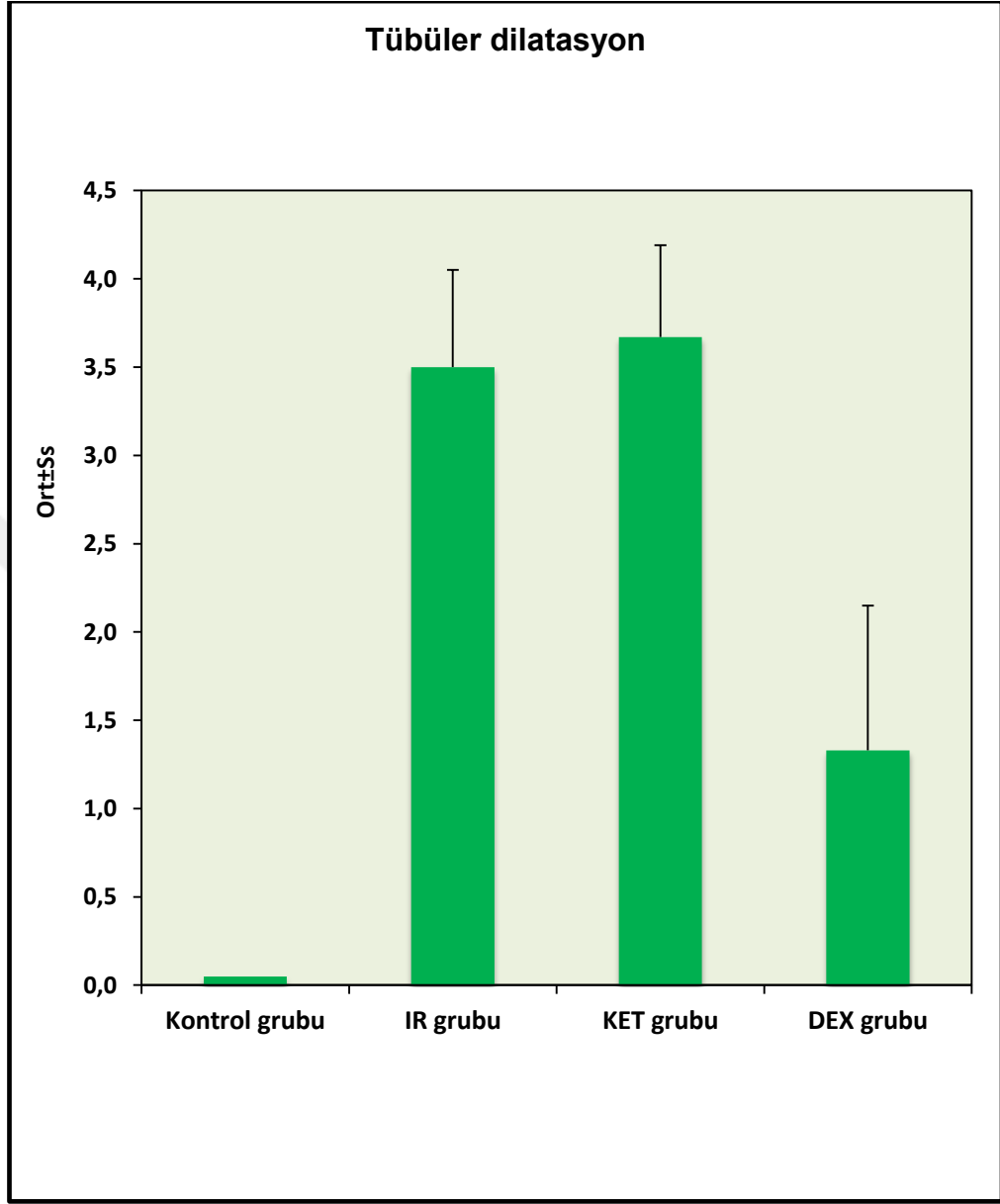
**Tablo 3: Gruplara Göre Tübüler Ölçümlerinin Değerlendirilmesi**

	Tübüler dilatasyon ortanca	Tübül epitelinde vakualizasyon ortanca	Tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ortanca	Tübülüslerde hyalen castlar ortanca	Tübüler atrofi ortanca
<sup>1</sup> Kontrol grubu	0	0,17±0,41 (0)	0	0,17±0,41 (0)	0
<sup>2</sup> İ/R grubu	3,50±0,55 (3,5)	3,50±0,55 (3,5)	3,00±0,63 (3)	1,83±1,17 (2)	0
<sup>3</sup> KETAMİN grubu	3,67±0,52 (4)	3,33±0,82 (3,5)	3,33±1,21 (4)	2,50±1,38 (2,5)	1,33±2,07 (0)
<sup>4</sup> DEKSMEDETOMİDİN grubu	1,33±0,82 (1,5)	1,50±0,84 (2)	1,00±0,89 (1)	0,83±0,98 (0,5)	0
<sup>a</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,011*</b>	<b>0,099</b>

### Tübüler dilatasyon ölçümlerinin değerlendirilmesi

Kontrol grubunun tümünde tübüler dilatasyon ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R grubunun tübüler dilatasyon ölçümü ortalama 3,50±0,55 iken; KETAMİN grubunun tübüler dilatasyon ölçümü ortalama 3,67±0,52 ve DEKSMEDETOMİDİN grubunun tübüler dilatasyon ölçümü ortalama 1,33±0,82'dir.

Gruplara göre tübüler dilatasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; İ/R ve KET grubunun tübüler dilatasyon ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla p=0,002; p=0,001; p<0,01). Diğer grupların tübüler dilatasyon ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



**Şekil 12 :** Gruplara göre tübüler dilatasyon ölçümlerinin dağılımı

*IR: İskemi-Reperfüzyon*

*KET: Ketamin*

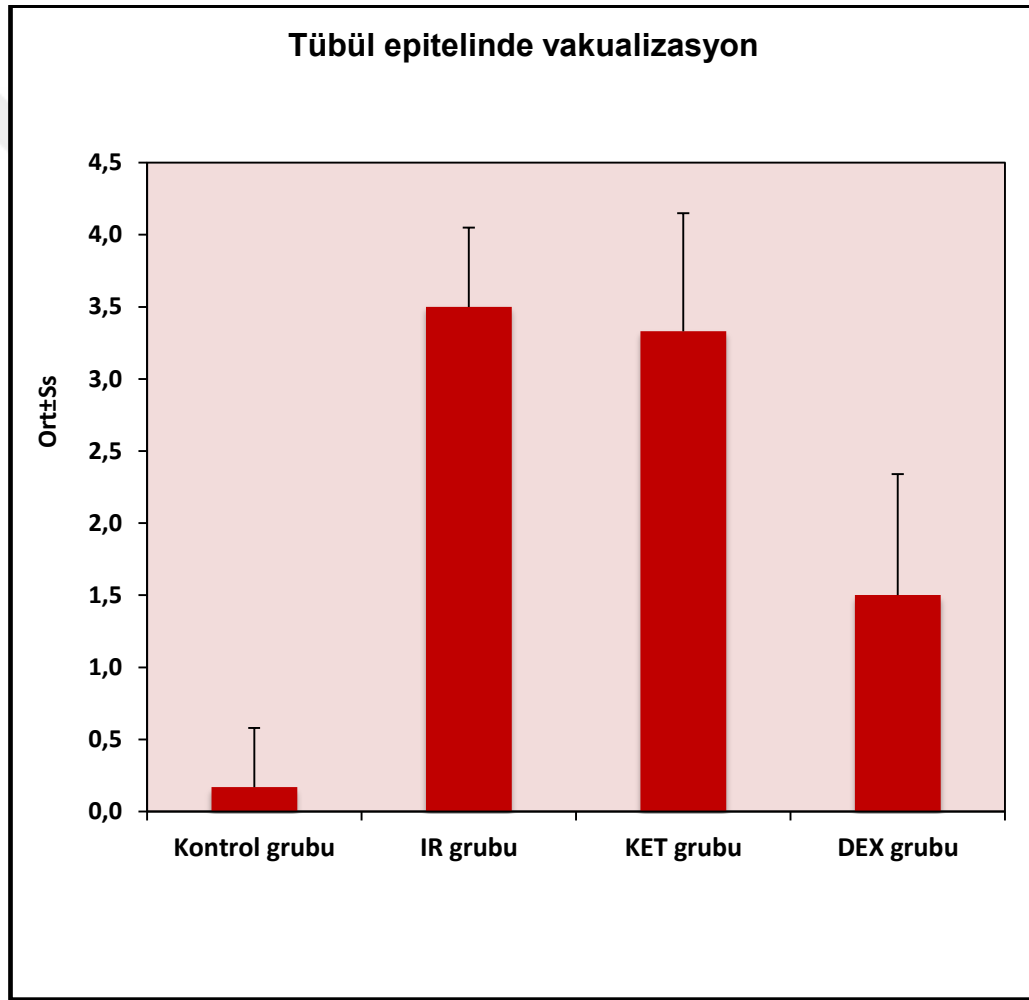
*DEX: Deksmetomidin*

### **Tübül epitelinde vakualizasyon ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tübül epitelinde vakualizasyon ölçümü ortalama  $0,17\pm 0,41$  olarak saptanmıştır. İ/R grubunun tübül epitelinde vakualizasyon ölçümü ortalama  $3,50\pm 0,55$  iken; KETAMİN grubunun tübül epitelinde vakualizasyon ölçümü ortalama  $3,33\pm 0,82$  ve

DEKSMEDETOMİDİN grubunun tübül epitelinde vakualizasyon ölçümü ortalama  $1,50 \pm 0,84$ 'dir.

Gruplara göre tübül epitelinde vakualizasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; I/R ve KET grubunun tübül epitelinde vakualizasyon ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ). Diğer grupların tübül epitelinde vakualizasyon ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

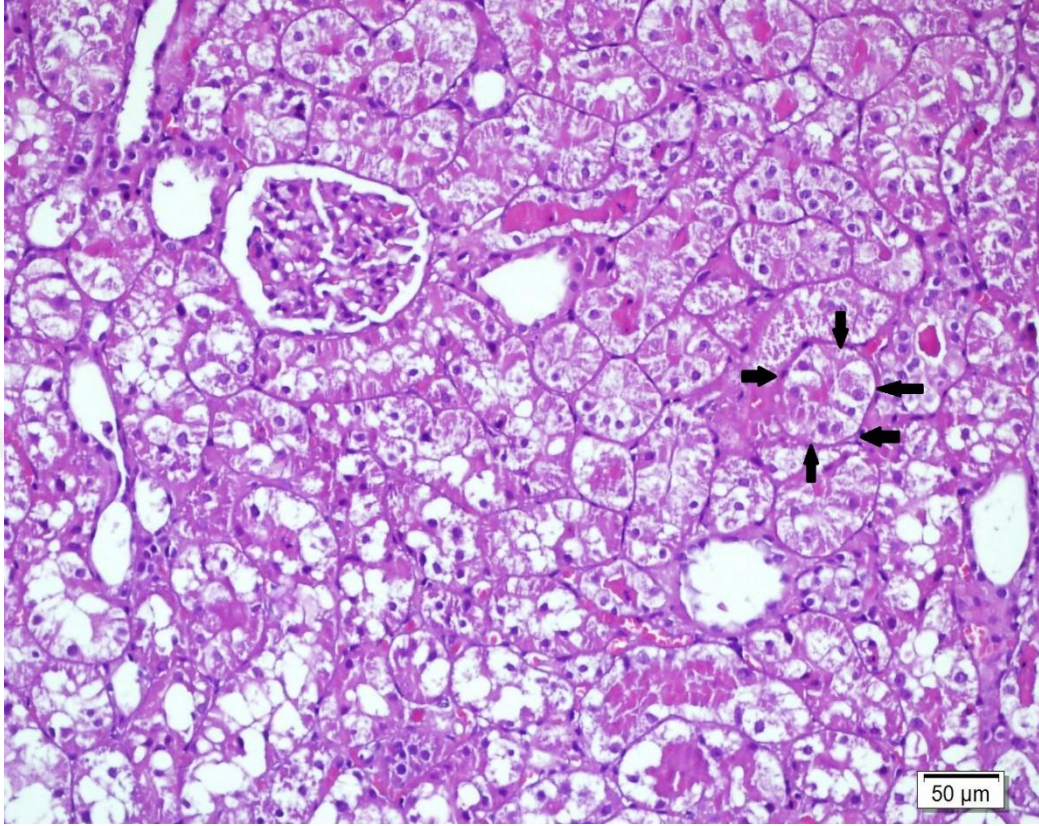


**Şekil 13:** Gruplara göre tübül epitelinde vakualizasyon ölçümlerinin dağılımı

*IR: İskemi-Reperfüzyon*

*KET: Ketamin*

*DEX: Deksmetomidin*



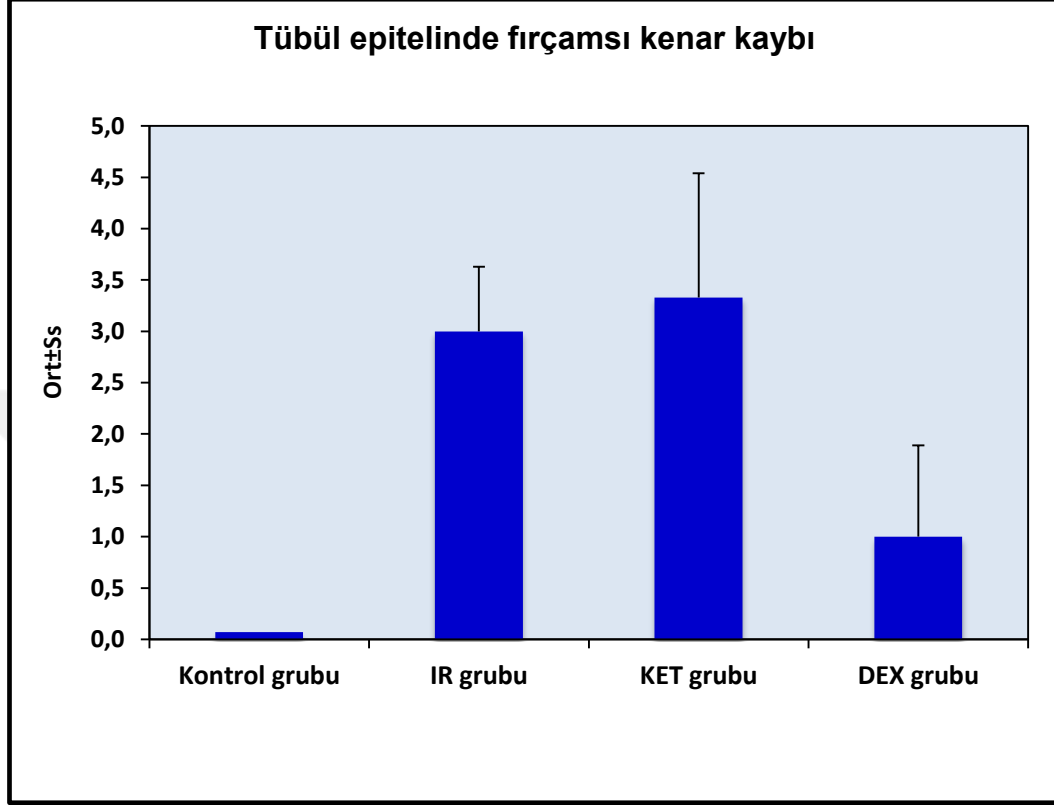
**Şekil 14 :** Tübül epitelinde vakualizasyon

#### **Tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tümünde tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R grubunun tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümü ortalama  $3,00 \pm 0,63$  iken; KETAMİN grubunun tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümü ortalama  $3,33 \pm 1,21$  ve DEKSMEDETOMİN grubunun tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümü ortalama  $1,00 \pm 0,89$ 'dir.

Gruplara göre tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; I/R ve KET grubunun tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümleri, kontrol

grubundan daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,008$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Diğer grupların tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 15:** Gruplara göre tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ölçümlerinin dağılımı

*IR: İskemi-Reperfüzyon*

*KET: Ketamin*

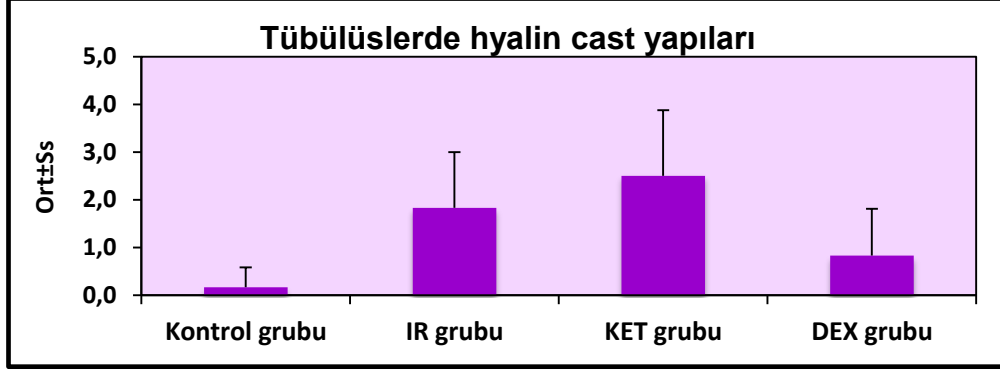
*DEX: Deksmetomidin*

### **Tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümü ortalama  $0,17\pm 0,41$  olarak saptanmıştır. İ/R grubunun tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümü ortalama  $1,83\pm 1,17$  iken; KETAMİN grubunun tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümü ortalama  $2,50\pm 1,38$  ve DEKSMEDETOMİDİN grubunun tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümü ortalama  $0,83\pm 0,98$ 'dir.

Gruplara göre tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,011$ ;  $p<0,05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

KETAMİN grubunun tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ( $p=0,014$ ;  $p<0,05$ ). Diğer grupların tübülüslerde hyalin cast yapıları ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

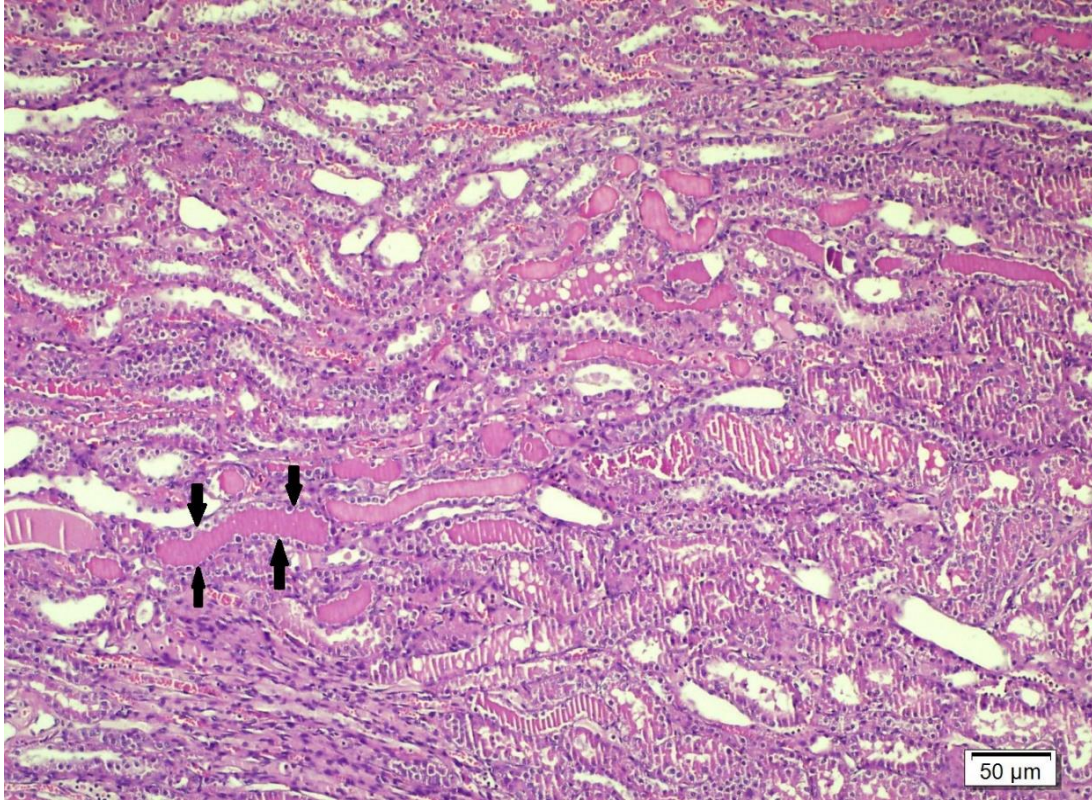


Şekil 16: Gruplara göre tübülüslerde hyalen castlar ölçümlerinin dağılımı

*IR: İskemi-Reperfüzyon*

*KET: Ketamin*

*DEX: Deksmetomidin*



Şekil 17: Tübülüslerde hyalin cast yapıları

### **Tübüler atrofi ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tümünde (n=6) tübüler atrofi ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R ve DEXMEDETOMİDİN grubunun tümünde de tübüler atrofi ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. KET grubunun tübüler atrofi ölçümü ise ortalama  $1,33 \pm 2,07$ 'dir.

Gruplara göre tübüler atrofi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4: Gruplara Göre İnterstisyum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi**

	<b>İnterstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ortanca</b>	<b>İnterstisyumda eritrosit ekstrasvasyonu ortanca</b>	<b>İnterstişyal fibrozis ortanca</b>
<sup>1</sup> Kontrol grubu	0	0	0
<sup>2</sup> İ/R grubu	0	0	0
<sup>3</sup> Ketamin grubu	0	0	0
<sup>4</sup> Deksmedetomidin grubu	0	0,17±0,41 (0)	0
<sup>a</sup> p	-	<b>0,392</b>	-

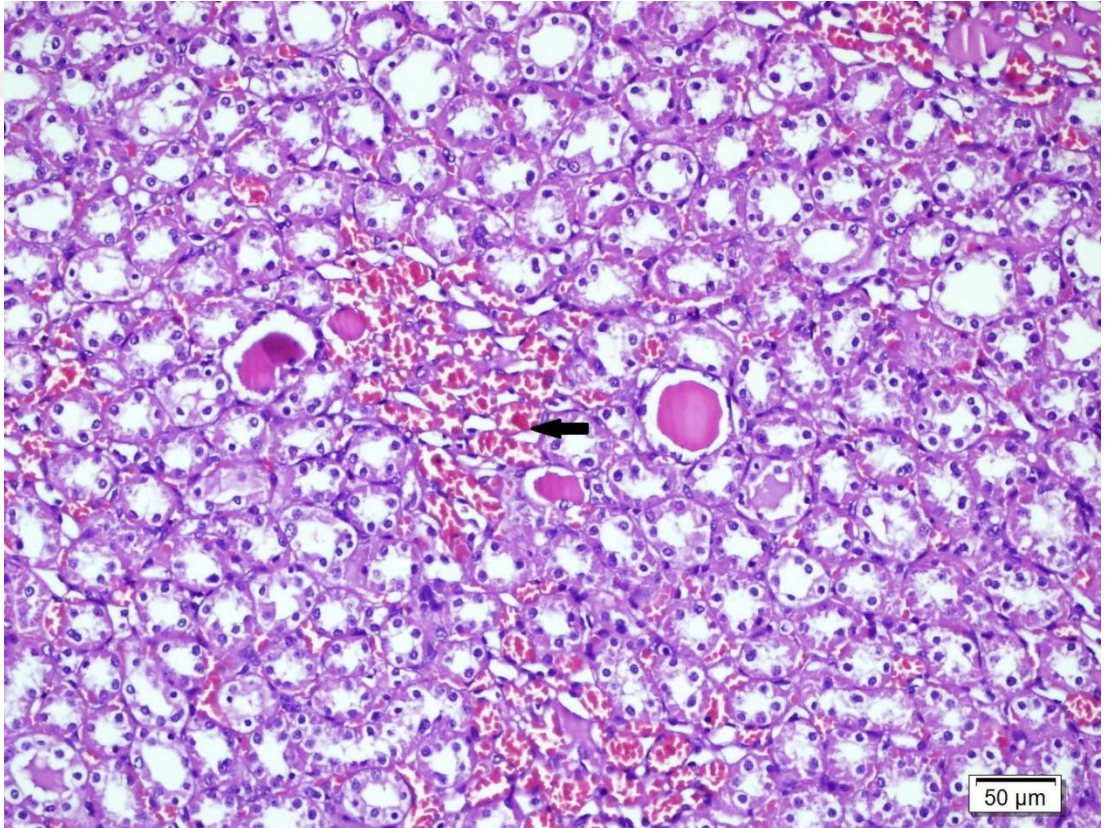
### **İnterstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tümünde interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R, KETAMİN ve DEKSMEDETOMİDİN grubunun tümünde de interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. Buna göre interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ölçümleri istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

### **İnterstisiyumda eritrosit ekstravazasyonu ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tümünde interstisiyumda eritrosit ekstravazasyonu ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R ve KETAMİN grubunun tümünde de interstisiyumda eritrosit ekstravazasyonu ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. DEKSMEDETOMİDİN grubunun interstisiyumda eritrosit ekstravazasyonu ölçümü ise ortalama  $0,17 \pm 0,41$ 'dir.

Gruplara göre interstisiyumda eritrosit ekstravazasyonu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 18:** Erisrosit ekstravazasyonu

### **İnterstitiyal fibrozis ölçümlerinin değerlendirilmesi**

Kontrol grubunun tümünde interstitiyal fibrozis ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. İ/R, KETAMİN ve DEXMEDETOMİDİN grubunun tümünde de interstitiyal fibrozis ölçümleri 0 olarak saptanmıştır. Buna göre interstitiyal fibrozis ölçümleri istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

İskemi, doku veya organa giden kan akımında bir süre azalma veya kesilme; reperfüzyon ise, iskemi sonrasında doku veya organın yeniden kanlanması olarak tanımlanmaktadır (1). İskemik periyot süresince dokuda oluşan SOR ve süperoksit radikallerinin reperfüzyon sırasında neden olduğu endotelial hasar, artmış mikrovasküler permeabilite ve doku ödemiyle karakterize bir durum, İ/R hasarı olarak tanımlanır (3,65).

Renal İ/R hasarı, literatürde deneysel olarak iki farklı yöntemle oluşturulmuştur. Bunlardan biri bizim çalışmamızda da uygulanan tek taraflı nefrektomi ve karşı taraf renal arter ya da renal pedikül klemplenmesidir. Bir diğer yöntem ise, bilateral renal pedikül ya da renal arterlerin klemplenmesidir. En çok tanımlanan yöntemlerin sadece renal arterin ya da renal arter ve venin beraber geçici olarak kapatılması olduğu saptanmıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalar parsiyel nefrektomi sırasında sadece renal arterin klemplenmesi ve renal arter ve venin beraber klemplenmesinin böbrek iskemisi açısından koruyuculuğunun karşılaştırıldığı çalışmalardır. Orvieto ve arkadaşları laparoskopik nefrektomi yaptıkları 36 domuz üzerinde renal arter ve venin birlikte klemplendiği nefrektomiler ve sadece renal arterin klemplendiği nefrektomileri karşılaştırmışlardır. Sağ böbreği 120 dakika iskemide bıraktıktan sonra postoperatif 1, 3, 8 ve 15. günlerde değerlendirilen serum kreatinin değerlerinde anlamlı farklar bulunmuştur. Sadece renal arterin klemplendiği deneklerde, renal arter ve venin beraber klemplendiği deneklere göre serum kreatinin değerleri belirgin olarak düşük saptanmıştır (66). Bechara ve arkadaşlarının 24 domuz üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise renal arter ve venin beraber klemplendiği deneklerle sadece renal arterin klemplendiği deneklerde glomerüler kayıp karşılaştırılmıştır. Sadece renal arterin klemplendiği deneklerde oluşan glomerüler kayıp arteriovenöz klemplenmenin yapıldığı deneklerden % 24.5 düşük bulunmuştur (67). Bu çalışmalardan edilen sonuçlar renal arter ve venlerin birlikte klemplenmesinin iskemi hasarını oluşturmada daha doğru bir yöntem olduğunu göstermektedir (67,68). Çalışmamızda renal iskemi oluşturmak için renal arter ve renal ven birlikte klemplendi. Sol renal iskemi atravmatik mikrovasküler klemplerle oluşturuldu. Kan akımının durduğu, böbrek renginde solukluk ve

arteriyel pulsasyonun kaybolmasıyla doğrulandı; iskemi süresinin sonunda klemplerin açılmasıyla birlikte kan akımının yeniden başladığı da benzer şekilde renal pediküllerde pulsasyonun alınması ve solukluğun düzelmesi ile belirlendi.

Yapılan çalışmalarda renal iskemi süresinin de İ/R hasarının düzeyi üzerinde önemli olduğu belirtilmiştir. Yapılan literatür taramasında İ/R hasarı oluşturmak için farklı süreler uygulandığı, uygulanan sürenin organa göre değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Kritik iskemi süresi organ bağımlı olup, beyinde 5 dakikadan daha uzun süreli iskemi önemli miktarda nöron kaybı ve infarktüse neden olurken, karaciğer ve böbrek için bu sürenin 15-20 dakika olduğu bildirilmiştir (69). Böbrekteki iskemi süresi genellikle 30 ile 60 dakika arasında sınırlandırılmıştır. Altmış dakikadan daha uzun süreli renal iskemi akut tübüler nekroza ve renal yetmezliğe neden olabilmektedir. Renal iskemi süresi 30 dakikadan kısa olduğunda ise tübüler epitel hücrelerinin hızlı proliferasyonu ile hasarlanmış renal tübüllerinin onarıldığı ve buna renal fonksiyonların iyileşmesinin eşlik ettiği saptanmıştır (14,70,71). İskeminin böbrekte hasara yol açması için gereken süre konusunda farklı veriler elde edilmiştir (72–79). Jablonski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlara 30, 45, 60 ve 90 dakika iskemi uygulanmıştır. Uygulanan iskemi süresi 30 dakika olan sıçanların %67'sinde 2. günde serum kreatinin artışı görülürken, 45 dakika iskemi uygulanan sıçanların tamamında serum kreatinin artışı gözlenmiştir. Bu sıçanlarda iskemi sonrası 15. günde yapılan histopatolojik değerlendirmede ise ciddi böbrek hasarı görülme oranı %15'tir. İskemi süresi 60 dakika olarak uygulanan sıçanlarda ise bu oran %45 olarak bulunmuştur (80). Simmons ve arkadaşlarının yaptığı derlemede ise farklı çalışmalarda uygulanan iskemi süreleri karşılaştırılmış ve sıçanlar için uygulanması gereken uygun iskemi süresinin yaklaşık 40-45 dakika olduğu belirtilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da literatürden elde edilen bilgiler ışığında 45 dakikalık iskemi süresi uygulanmıştır.

Williams ve ark. renal İ/R hasarının etkilerini 45 dakikalık iskemiye takiben reperfüzyonun 0, 30 dakika, 1. 2. 4. 6. 9 ve 24. saatler ile 1 hafta sonrasındaki kan ve doku örneklerinde araştırmışlardır (71). Bu araştırmacılara göre renal İ/R hasarının etkileri en erken 4. saatte başlamakta ve 24. saatte pik yapmaktadır. Cochrane ve ark. ise reperfüzyon sonrası renal hasarın en erken 4. saatte görüldüğünü belirtmişlerdir (81). Bu veriler ışığında çalışmamızdaki deneysel modelde 24 saatlik reperfüzyon süresi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen histomorfolojik ve biyokimyasal verilerin kontrol grubunda İ/R grubuna kıyasla anlamlı bir fark göstermesi de seçilen iskemi ve reperfüzyon sürelerinin yeterli olduğunu ve kullanılan İ/R modelinin de doğru uygulandığını göstermektedir.

Serum kreatinin değeri, pratikliği ve maliyetinin düşük olması sebebiyle böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan laboratuvar parametrelerinden birisidir. Renal biyobelirteç olarak çok yaygın kullanılmasına rağmen özellikle hafif ve orta derecedeki böbrek hasarlarının saptanmasında genellikle yetersiz kalmaktadır. Serum kreatinin ile GFH arasında nonlineer bir ilişki bulunmaktadır. Yani, hastada hızla böbrek yetersizliği gelişip, GFH 100 mL/dak'dan 10 mL/dak seviyelerine inse bile kreatininin plazmada birikimi için yeterli süre geçmediğinden serum kreatinin birinci günde dahi normal sınırlarda kalabilmektedir. Ayrıca normal böbrek fonksiyonuna sahip olan bireylerde serum kreatinin düzeyinin 0,7 mg/dL'den 1,4 mg/dL'ye yükselmesi görünürde hafif bir artış olmasına rağmen GFH'de %50 gibi bir belirgin azalmaya (100mL/dk'dan 50 mL/dk'ya) karşılık gelmektedir. GFH ile serum kreatinin arasındaki ilişki kreatininin yapım hızına da bağlıdır (82).

Ağır egzersiz veya bir travma sonucu kreatinin seviyelerinde artış anlamlı bir renal bozukluk olmamasına rağmen söz konusu olabilir. Rabdomiyoliz, steroid kullanımı, et ağırlıklı diyet üretim artışına neden olurken, malnutrisyon ve kaşeksi nedeniyle oluşan kas kitlesindeki kayıplar ve siroz ise yapım azalmasına neden olmaktadır (83).

Kreatinin ölçümünün renal fonksiyonu değerlendirmedeki yetersizliği sebebiyle başka biyokimyasal parametreler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan en önemlileri Beta- Trace Protein, serum sistatin-c düzeyi ve Beta2 mikroglobulin ölçümleridir. Yapılan çalışmalarda bu ölçümlerin kreatinin ölçümünden renal fonksiyonları değerlendirmede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (84–86). Çalışmamızda kontrol grubunda herhangi bir renal iskemi oluşturulmamasına rağmen ilk ve son kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunurken, histopatolojik değerlendirmede herhangi bir fark oluşmamış olmasını kreatinin ölçümünün hassasiyetinin düşüklüğüne bağlamaktayız. Oluşan bu anlamlı farkın renal iskemi olmamasına rağmen geçirilen cerrahi strese bağlı olduğunu düşünülmüştür.

İskemi reperfüzyon; transplantasyon cerrahisinde ve vasküler cerrahide sıklıkla görülen bir klinik durumdur. İskemik renal dokuda revaskülarizasyon, myonefropatik metabolik sendromla sonuçlanır. Myonefropatik metabolik sendrom; myoglobini, myoglobini, hiperkalemi, metabolik asidoz ve renal yetersizlikle karakterize sistemik bir durumdur (27).

Reperfüzyonla aktive olan birçok mekanizma sonucu ortaya çıkan toksik ürünler, adhezyon molekülleri ve sitokinler Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromuna (*SIRS*) neden olup başta akciğer olmak üzere kalp, beyin gibi uzak organlarda hasar oluşturup uzun süreli yoğun bakım yatışına sebep olabilecek çoklu organ yetmezliğine yol açabilmektedir (87–89). İ/R hasarı sonucu böbreklerde oluşan histomorfolojik bulgular mikrovasküler permeabilitede artış, interstisyel ödem, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, parankimal hücre disfonksiyonu ve akut tubüler nekroz gelişiminin sonucudur (90).

İ/R hasarını oluşturan mekanizmalar üzerinde etkili olabileceği düşünülen çeşitli maddeler profilakside (farmakolojik önkoşullama) ve tedavide (farmakolojik ardkoşullama) kullanılmıştır. Bu amaçla beta gluklan, melatonin, pirolidin, deksmedetomidin, askorbik asit, magnezyum, L-karnozin gibi birçok madde üzerinde çalışmalar yapılmıştır (15,91,92). Fujii ve ark. 30 sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada; böbrek İ/R hasarı üzerine L-karnozinin etkilerini araştırmışlar ve L-karnozin ile farmakolojik önkoşullama yapılan sıçanlarda hasarın belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir (15). Çalışmacılar; İ/R hasarı ile artan renal sempatik aktivitenin ve noradrenalin düzeylerinin L-karnozin uygulamasıyla baskılandığını bildirmişlerdir.

Mohamed ve ark. 50 sıçan üzerinde renal İ/R hasarı üzerine C vitamini ve L-argininin koruyucu etkilerini araştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Araştırmacılar bir gruba renal iskemide uygulamasından önce 3 gün boyunca C vitamini, bir gruba L- arginin ve bir gruba da bu iki ilacı kombine şekilde uygulamışlardır. Bu çalışmada C vitamininin tek başına ve L- arginin ile kombine şekilde uygulanan sıçanlarda plazma üre, kreatinin, malondialdehid (MDA) seviyelerinde belirgin azalma ve histopatolojik değişikliklerde belirgin farklılık gözlenmiştir (93).

Renal iskemiden korunmak için farmakolojik ön koşullamada etkisi araştırılan bir başka ilaç da propofoldür. Yang ve ark. 32 sıçan üzerinde propofolün renal İ/R hasarı üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Propofol uygulanmayan sıçanlarda İ/R sonrası serum kreatinin, üre, interlökin-6, interlökin-8, TNF-  $\alpha$ , malondialdehid (MDA) seviyeleri belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte İ/R sonrası azalan serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkisi olan süperoksit dismutaz miktarının propofol uygulaması sonrasında belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, propofolün İ/R hasarına karşı koruyucu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (74).

Ammar ve ark. abdominal aort anevrizması tamiri operasyonunda anestezi uygulaması için uygulanan propofol ve sevofluranın renal fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırdıkları klinik bir çalışma yapmışlardır. 50 hasta üzerinde yaptıkları bu çalışmada postoperatif dönemde 1, 3 ve 6. saatlerde propofol kullanılan hastalarda sevofluran kullanılan hastalara göre serum sistatin-c ve kreatinin değerlerinde belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada İ/R hasarı üzerinde propofolün sevoflurandan daha olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (94).

Deksmedetomidinin İ/R hasarına karşı organ koruyucu etkileri beyin, kalp ve böbrek gibi birçok değişik dokuda gösterilmiştir (46–49). Kuhmonen ve ark. (47) sıçanlarda oluşturdukları beyin iskemi modelinde, deksmedetomidinin nöronal iskemi hasarına etkisini araştırmışlardır. İskemiden 1 hafta sonra yapılan histopatolojik incelemede hipokampus ve dentat girusta bulunan CA1 ve CA3 alanlarında deksmedetomidin uygulanan sıçanlarda daha az nöral kayıp olduğu gösterilmiştir. Deksmedetomidinin sıçan renal İ/R hasarına etkileri ilk kez Koçoğlu ve ark. tarafından gösterilmiştir (14). Bu çalışmacılar, sağ nefrektomi yaptıkları sıçanlarda sol renal arteri 60 dakika klempledikten sonra 45 dakika reperfüzyon uyguladıkları çalışmalarında, reperfüzyonun başında 100 mcg/kg intraperitoneal deksmedetomidin uygulaması ile 45. dakikadaki histopatolojik hasar skorlarının anlamlı olarak azaldığını ve renoprotektif bir etki oluştuğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda, bu çalışmada elde edilen bu renal koruyucu etkinin sadece reperfüzyon sonrası erken döneme ait olmadığı, İ/R hasarının pik etki yaptığı kabul edilen 24. saatte de devam ettiği saptanmıştır.

Gu ve ark. deksmedetomidinin sıçanlarda renal İ/R hasarındaki etkilerini *in vivo* ve *in vitro* olarak çalışmışlardır (52). Bu çalışmada sıçanların bilateral renal pedikülleri klemplenerek 25 veya 40 dakikalık sürelerle iskemi modelleri oluşturulmuş ve reperfüzyondan 30 dakika önce ve sonra olmak üzere intraperitoneal deksmedetomidin 25 mcg/kg dozunda uygulanmıştır. Preiskemik ve postiskemik deksmedetomidin tedavisi ile İ/R sonrası 24. saatte tübüler yapılardaki değişikliklerin renal fonksiyonları da içerecek şekilde belirgin düzeyde azaldığını bildirmiştir.

Deksmedetomidinin renal İ/R hasarındaki koruyucu etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, noradrenalin salınımını azaltarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyonu artırdığı kabul edilmektedir (95). Villela ve ark. yaptıkları

deneysel çalışmada anestezi altındaki köpeklere düşük doz deksmedetomidin (1 ve 2 mcg/kg bolus doz uygulamasını takiben 1 ve 2 mcg/kg 1 saatlik intravenöz infüzyon) uygulamasının idrar osmolalitesini ve plazma vazopressin düzeyini azaltarak serbest su diürezine neden olduğunu bildirmişlerdir (56).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak deksmedetomidin uygulanan grupta İ/R grubundan farklı olarak hem kreatinin değerlerinde anlamlı azalma hem de Bowman kapsül dilatasyonu, tübüler dilatasyon, tübül epitelinde vakualizasyon, tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ve tübülüslerde hyalen castlar gibi histomorfolojik değişkenlerde anlamlı olarak azalma görülmüştür (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).

Ketamin ve İ/R hasarına ilişkin farklı sonuçlar bulunan çalışmalar mevcuttur. Ketaminin İ/R hasarıyla ilişkisini araştıran çalışmalar sıklıkla kardiyak iskemi üzerine yapılmıştır. Ketaminin 0.25 mg/kg dozunda koroner bypass greftlemesinde, *in vitro* ve *in vivo* şartlarda, nötrofil inhibisyonu yaptığı ve nötrofil kaynaklı SOR'u azalttığı gösterilmiştir (96,97). Benzer olarak, 10-20 µM ketamin kobay kalbinde nötrofillerin iskemi-reperfüzyon esnasındaki adhezyonunu azaltmıştır (98). Ayrıca sıçan mezenterinde ketaminin nötrofil adhezyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bu etkinin sitokinle aktive edilen adhezyon molekülü olan E-selektinin süpresyonu yoluyla olduğu iddia edilmiştir (99).

Bununla beraber, ketaminin renal iskemik hasarı artırdığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Curtis ve arkadaşlarının sıçanlarda renal iskemi modeli üzerinde yaptığı çalışmada S(+) ketamin uygulanan deneklerde vasküler dilatasyon ve konjesyon, tübüler dilatasyon ve dejenerasyon olduğu gözlenmiş ve değişiklikler S(+) ketamin etkisine bağlanmıştır. Yine aynı çalışmada renal iskemi ile beraber uygulanan S(+) ketaminin böbrek üzerinde zararlı etkiler oluşturduğu ve bu etkiyi beraberinde uygulanan deksmedetomidinin azaltmadığı gösterilmiştir (39). Neto ve arkadaşlarının yaptığı bir başka renal iskemi modeli ve ketamin çalışmasında, S(+) ketaminin katekolamin seviyesini artırması sonucunda renal hasarı kötüleştirdiği gösterilmiştir (99).

Bizim çalışmamızda, ketamin grubunda İ/R grubuyla karşılaştırıldığında hem kreatinin değerlerinde hem de Bowman kapsül dilatasyonu, tübüler dilatasyon, tübül epitelinde vakualizasyon, tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı ve tübülüslerde hyalen castlar gibi histomorfolojik değişkenlerde anlamlı olarak artma mevcuttur (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).

Bu sonuçlar Curtis ve arkadaşlarının ketaminin renal iskemi hasarını artırdığı yönündeki bulgularını desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda ayrıca ketamin ve İ/R hasarı üzerine olumsuz sonuçlar bulunmuş olsa da daha önce yapılan çalışmalarda aksi sonuçların da bulunmuş olması, bu konu ile ilgili daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği sonucunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bir takım kısıtlamalar mevcuttur. Sadece erkek sıçan kullanarak östrojen ve progesteron gibi dalgalanma gösteren dişilik hormonlarının İ/R hasarı üzerine etkisi bilinmemektedir. Uygulanan histopatolojik incelemelerin istatistiksel analizlerinde anlamlılık baz alındığında daha fazla sıçanla değerlendirilmesinin farklılığı ortaya koymada daha etkili olacağı düşünülmektedir. Biyokimyasal belirteç olarak kullandığımız serum kreatinin değeri yerine Beta- Trace Protein, serum sistatin-c düzeyi ve Beta2 mikroglobulin gibi daha spesifik belirteçler kullanılmasının daha net verilerle sonuçlanacağı kanısına varılmıştır.

## 5.1 SONUÇ

Bu çalışmada anestezi uygulamasında sıkça kullanılan ketamin ve deksmedetomidinin renal İ/R hasarı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Deksmetomidin kullanılan deneklerde serum kreatinin değeri ve histopatolojik değerlendirmelerde kontrol grubuna göre anlamlı artış bulunmamıştır. Ketamin kullanılan deneklerde ise serum kreatinin değeri ve histopatolojik değerlendirmelerde kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında transplantasyon cerrahisi ve vasküler cerrahi gibi renal iskemi olasılığının yüksek olduğu durumlarda renal İ/R hasarından korunmak için ketamin yerine deksmedetomidin tercih edilebileceği kanısına varıldı.

---

## Kaynaklar

---

1. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury [Internet]. Vol. 94, Anesthesiology. Lippincott Williams and Wilkins; 2001 [cited 2021 Jan 21]. p. 1133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11465607/>
2. Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte-endothelial cell interactions - Role of nitric oxide and protein kinase C. *Circ J* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jan 21];70(8):1070–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16864944/>
3. Olguner Ç, Koca U, Kar A, Karci A, İşlekel H, Canyilmaz M, et al. Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Jan 21];50(2):150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430534/>
4. Erbatur ME, Sezen ŞC, Bayraktar AC, Arslan M, Kavutçu M, Aydın ME. Effects of dexmedetomidine on renal tissue after lower limb ischemia reperfusion injury in streptozotocin induced diabetic rats. *Libyan J Med*. 2017;12(1).
5. Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masreeuw R, et al. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Feb 28 [cited 2021 Jan 21];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389693/>
6. Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of reperfusion injury. In: *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. University of Adelaide Press; 2011 [cited 2021 Jan 21]. p. 331–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534267/>
7. Khajuria A, Tay C, Shi J, Zhao H, Ma D. Anesthetics attenuate ischemia-reperfusion induced renal injury: Effects and mechanisms. Vol. 52, *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. Elsevier Taiwan LLC; 2014. p. 176–84.

8. Shokeir AA, Hussein AM, Awadalla A, Samy A, Abdelaziz A, Khater S, et al. Protection against renal ischaemia/reperfusion injury: A comparative experimental study of the effect of ischaemic preconditioning vs. postconditioning. *Arab J Urol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Jan 21];10(4):418–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558061/>
9. Laurikka J, Wu ZK, Iisalo P, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S, et al. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2002 Apr 1;121(4):1183–9.
10. Bagcik E, Ozkardesler S, Boztas N, Ugur Ergur B, Akan M, Guneli M, et al. Efeitos de dexmedetomidina em conjunto com o pré-condicionamento isquêmico remoto em lesão de isquemia-reperfusão renal em ratos. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 21];64(6):382–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437693/>
11. Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T, Morikawa S, Inubushi T, et al. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: Effects of “remote preconditioning.” *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999 Feb [cited 2021 Jan 21];33(2):556–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9973039/>
12. Gidday JM. Pharmacologic Preconditioning: Translating the Promise [Internet]. Vol. 1, Translational Stroke Research. *Transl Stroke Res*; 2010 [cited 2021 Jan 21]. p. 19–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197121/>
13. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. *Baylor Univ Med Cent Proc* [Internet]. 2001 Jan [cited 2021 Jan 21];14(1):13–21. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1191306/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1191306/)
14. Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yilmaz F, Gulcu N. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: A histopathologic study. *Ren Fail* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Jan 21];31(1):70–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19142813/>
15. Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, Kurata H, Tsuruoka N, Ono H, et al. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2003 Aug 8 [cited 2021 Jan 21];474(2–3):261–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281306/>

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12921872/>
16. Atila K, Çoker A, Sagol O, Çoker I, Topalak O, Astarcioglu H, et al. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. *Clin Nutr*. 2002 Aug 1;21(4):309–13.
  17. RS R, RG D. Mitochondrial dysfunction of the liver and hypoglycemia in hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1980 Mar 1 [cited 2021 Jan 24];150(3):347–52. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7355358>
  18. Best BP. Vascular and neuronal ischemic damage in cryonics patients. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2021 Jan 24];15(2):165–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22533424/>
  19. Howell JG, Zibari GB, Brown MF, Burney DL, Sawaya DE, Olinde JG, et al. Both ischemic and pharmacological preconditioning decrease hepatic leukocyte/endothelial cell interactions. In: *Transplantation* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2000 [cited 2021 Jan 24]. p. 300–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10670642/>
  20. Kecerdasan I, Ikep P. Göksel Şener, Berrak Ç. Yeğen. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim* 5-13. [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. p. 6. Available from: [http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/kg22\\_3/2.pdf](http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/kg22_3/2.pdf)
  21. Udassin R, Vromen A, Haskel Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. *J Surg Res* [Internet]. 1994 [cited 2021 Jan 24];56(3):221–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8145538/>
  22. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* [Internet]. 1984 [cited 2021 Jan 28];74(4):1156–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6434591/>
  23. Peralta C, Prats N, Xaus C, Gelpí E, Roselló-Catafau J. Protective effect of liver ischemic preconditioning on liver and lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Hepatology* [Internet]. 1999 [cited 2021 Jan 28];30(6):1481–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10573528/>
  24. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2539652/>

25. McLaren AJ, Jassem W, Gray DWR, Fuggle S V., Welsh KI, Morris PJ. Delayed graft function: Risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 1999 [cited 2021 Jan 28];13(3):266–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10383108/>
26. Noiri E, Gailit J, Sheth D, Magazine H, Gurrath M, Muller G, et al. Cyclic RGD peptides ameliorate ischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int* [Internet]. 1994 [cited 2021 Jan 28];46(4):1050–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861698/>
27. Grace PA. Ischaemia- reperfusion injury [Internet]. Vol. 81, *British Journal of Surgery*. Br J Surg; 1994 [cited 2021 Jan 24]. p. 637–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044536/>
28. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. In: *Kidney International* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 2004 [cited 2021 Jan 28]. p. 486–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253694/>
29. Faubel S, Edelstein CL. Caspases as drug targets in ischemic organ injury [Internet]. Vol. 5, *Current Drug Targets: Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord; 2005 [cited 2021 Jan 28]. p. 269–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16178788/>
30. Koç M, Arıkan H, Odabaşı Z, Akoğlu E. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology / Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi DERLEME «skemik ve Toksik Akut Tübüler Nekroz Patofizyolojisi Pathophysiology of Ischemic and Toxic Tubular Necrosis.
31. Chamoun F, Burne M, O'Donnell M, Rabb H. Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury. [Internet]. Vol. 5, *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. Front Biosci; 2000 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11056080/>
32. Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD -Nefroloji Bilim Dalı- İZMİR D. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ HASTALIKLARIN PATOGENEZ VE TEDAVİSİNDE REAKTİF OKSİJEN PARTİKÜLLERİ VE ANTİOKSİDANLAR REACTIVE OXYGEN PARTICLES AND

ANTIOXIDANTS IN THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF DISEASES. Vol. 3, Office Journal of the Turkish Nephrology, Association. 1997.

33. Early postischaemic renal fibrin deposition and reduction of glomerular filtration rate in the rat: effect of the defibrinating agent Arwin - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4050462/>
34. Druid H, Eneström S, Rammer L. Effect of anticoagulation upon nephron obstruction in experimental acute ischaemic renal failure. A morphological study. *Int J Exp Pathol* [Internet]. 1998 [cited 2021 Jan 28];79(1):55–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9614350/>
35. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: A review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* [Internet]. 1997 Jan 31 [cited 2021 Jan 28];58(2):95–117. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9049675/>
36. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* [Internet]. 1983 [cited 2021 Jan 28];67(5):1016–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6831665/>
37. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Amara MA, Seifalian AM, Davidson BR. Remote Ischemic Preconditioning: A Novel Protective Method From Ischemia Reperfusion Injury-A Review [Internet]. Vol. 150, *Journal of Surgical Research. J Surg Res*; 2008 [cited 2021 Jan 31]. p. 304–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040966/>
38. Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Housini I, Star RA.  $\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest* [Internet]. 1997 Mar 15 [cited 2021 Jan 31];99(6):1165–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9077523/>
39. Curtis FG, Vianna PTG, Viero RM, Fiorio PM, da Silva LM, Braz JRC, et al. Dexmedetomidina e S(+)-cetamina em lesão de isquemia e reperfusão no rim de rato. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jan 31];26(3):202–6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502011000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502011000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
40. Sanders RD, Maze M.  $\alpha$ 2-Adrenoceptor agonists. Vol. 8, *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2007. p. 25–33.

41. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 1988 May 20 [cited 2021 Jan 31];150(1–2):9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2900154/>
42. Lomasney JW, Cotecchia S, Lefkowitz RJ, Caron MG. Molecular biology of  $\alpha$ -adrenergic receptors: implications for receptor classification and for structure-function relationships [Internet]. Vol. 1095, *BBA - Molecular Cell Research*. *Biochim Biophys Acta*; 1991 [cited 2021 Jan 31]. p. 127–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1657194/>
43. MacDonald E, Kobilka BK, Scheinin M. Gene targeting - Homing in on  $\alpha_2$ -adrenoceptor-subtype function [Internet]. Vol. 18, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 1997 [cited 2021 Jan 31]. p. 211–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227000/>
44. Hayashi Y, Rabin BC, Guo TZ, Maze M. Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists in the rat. *Anesthesiology* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jan 31];83(4):816–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574062/>
45. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology* [Internet]. 1994 [cited 2021 Jan 31];81(6):1527–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7992922/>
46. Mantz J. Dexmedetomidine [Internet]. Vol. 35, *Drugs of Today*. Prous Science; 1999 [cited 2021 Jan 31]. p. 151–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12973380/>
47. Kuhmonen J, Pokorný J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkkonen J, Riekkinen P, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 [cited 2021 Jan 31];87(2):371–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286902/>
48. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP, et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the  $\alpha_2A$ -adrenoceptor

- subtype. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2004 Oct 11 [cited 2021 Jan 31];502(1–2):87–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464093/>
49. Billings IV FT, Chen SWC, Kim M, Sang WP, Song JH, Wang S, et al.  $\alpha$ 2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol - Ren Physiol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2021 Jan 31];295(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579700/>
50. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesth Prog* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Jan 31];62(1):31–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4389556/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2614389556/?report=abstract)
51. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Jan 31];32(6):1322–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15187514/>
52. Gu J, Sun P, Zhao H, Watts HR, Sanders RD, Terrando N, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care* [Internet]. 2011 Jun 24 [cited 2021 Jan 31];15(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21702944/>
53. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative  $\alpha$ 2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: Results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* [Internet]. 1996 Jun [cited 2021 Jan 31];24(6):947–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8681596/>
54. Solez K, Ideura T, Silvia CB, Hamilton B, Saito H. Clonidine after renal ischemia to lessen acute renal failure and microvascular damage. *Kidney Int* [Internet]. 1980 [cited 2021 Jan 31];18(3):309–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7463946/>
55. Tsutsui H, Sugiura T, Hayashi K, Ohkita M, Takaoka M, Yukimura T, et al. Moxonidine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2021 Jan 31];603(1–3):73–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101535/>
56. Villela NR, Do Nascimento P, De Carvalho LR, Teixeira A. Efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema renal e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet].

2005 Jul [cited 2021 Jan 31];55(4):429–40. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942005000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942005000400007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

57. Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2- adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1987 [cited 2021 Jan 31];24(4):443–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2891369/>
58. Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Viinamäki O, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jan 31];46(1):33–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2568211/>
59. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1991;74(6):997–1002.
60. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The Hemodynamic and Adrenergic Effects of Perioperative Dexmedetomidine Infusion after Vascular Surgery. *Anesth Analg* [Internet]. 2000 Apr [cited 2021 Jan 31];9(4):834–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735784/>
61. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 Feb 1 [cited 2021 Jan 31];86(2):331–45. Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/86/2/331/377421/0000542-199702000-00009.pdf>
62. Geneva. Ketamine Update Review Report Agenda item 6.2 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting.
63. Müllenheim J, Frädorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jan 31];94(4):630–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11379684/>
64. Peker K, Ökesli S, Kıyıcı A, Deyişli C. The effects of ketamine and lidocaine on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in adults. *Ulus*

- Travma ve Acil Cerrahi Derg [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Jan 31];25(2):111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30892676/>
65. Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates posts ischemic leukocyte-endothelial cell interactions - Role of nitric oxide and protein kinase C. *Circ J* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jan 24];70(8):1070–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16864944/>
  66. Orvieto MA, Zorn KC, Mendiola F, Lyon MB, Mikhail AA, Gofrit ON, et al. Recovery of Renal Function After Complete Renal Hilar Versus Artery Alone Clamping During Open and Laparoscopic Surgery. *J Urol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Feb 17];177(6):2371–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509361/>
  67. Bechara GR, Damasceno-Ferreira JA, Abreu LADS, Costa WS, Sampaio FJB, Pereira-Sampaio MA, et al. Glomerular loss after arteriovenous and arterial clamping for renal warm ischemia in a swine model. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 8];31(11):753–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-865020160110000008>
  68. Simmons MN, Schreiber MJ, Gill IS. Surgical Renal Ischemia: A Contemporary Overview [Internet]. Vol. 180, *Journal of Urology*. *J Urol*; 2008 [cited 2021 Feb 8]. p. 19–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485395/>
  69. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. Vitamin C revisited [Internet]. Vol. 18, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2014 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185110/>
  70. Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I, Morsy MA. Protective effects of captopril in diabetic rats exposed to ischemia/reperfusion renal injury. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2021 Feb 8];65(2):243–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278692/>
  71. Williams PD, Lopez H, Britt D, Chan C, Ezrin A, Hottendorf R. Characterization of renal ischemia reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 8];37(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9086282/>
  72. Singbartl K, Klaus L. Protection from ischemia-reperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-selectin. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb

- 8];28(7):2507–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10921586/>
73. Hammad FT, Ojha S, Azimullah S, Lubbad L. Does  $\beta$ -caryophyllene protect against renal dysfunction following ischemia-reperfusion injury in the rat? *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 8];10(6):163–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30697363>
74. Yang S, Chou WP, Pei L. Effects of propofol on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Feb 8];6(5):1177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223641/>
75. Li YW, Zhang Y, Zhang L, Li X, Yu JB, Zhang HT, et al. Protective effect of tea polyphenols on renal ischemia/reperfusion injury via suppressing the activation of TLR4/NF- $\kappa$ B p65 signal pathway. *Gene* [Internet]. 2014 May 25 [cited 2021 Feb 8];542(1):46–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630969/>
76. Yamaki NV, Gonçalves BT, Coelho JVB, Pontes RVS, Costa FLDS, Brito MVH. Efeito protetor do per-condicionamento isquêmico remoto nas lesões da síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Feb 8];39(6):529–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348651/>
77. Yılmaz Selçuk N, Yakan B, San A, Başoğlu M, Tonbul Z, Kızıltunç A, et al. DENEYSEL SICAK RENAL İSKEMİ VE REPERFÜZYONDA LİPİD PEROKSİDASYONU VE ALPHA-TOCOPHEROL TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ\* THE EVALUATION OF LIPID PEROXIDATION AND ALPHA-TOCOPHEROL TREATMENT IN EXPERIMENTAL WARM RENAL ISCHEMIA AND REPERFUSION. Vol. 1, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* Official Journal of the Turkish Nephrology. 1996.
78. Luo LN, Xie DQ, Zhang XG, Jiang R. Osthole decreases renal ischemia-reperfusion injury by suppressing JAK2/STAT3 signaling activation. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Feb 8];12(4):2009–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27698686/>
79. Zhang J, Tang L, Li G Sen, Wang J. The anti-inflammatory effects of curcumin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Ren Fail* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Feb 8];40(1):680–6. Available from: [/pmc/articles/PMC6282432/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697363/)
80. Jablonski P, Howden BO, Rae DA, Birrell CS, Marshall VC, Tange J. An

experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. Transplantation [Internet]. 1983 [cited 2021 Feb 23];35(3):198–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6340272/>

81. Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, Harken AH, Burke TJ, Cairns CB, et al. Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic acute renal failure in the rat. *Ren Fail* [Internet]. 1999 [cited 2021 Feb 8];21(2):135–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10088174/>
82. İliçin, G. et al. iç hastalıkları. güneş tıp kitapevi. 2003;2:1791–5.
83. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice [Internet]. Vol. 87, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2015 [cited 2021 Feb 17]. p. 62–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317932/>
84. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Donadio E, Giordani R. Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate - Preliminary results. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Elsevier; 2003. p. 1099–104.
85. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, Foster MC, Anderson AH, Beck GJ, et al. GFR Estimation Using  $\beta$ -Trace Protein and  $\beta$ 2-Microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan 1;67(1):40–8.
86. Solichova P, Novackova L, Ochmanova R, Stejskal D. Assessment of serum beta-trace protein (BTP) measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum cystatin C. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;150(1):83–4.
87. Gueler F, Park JK, Rong S, Kirsch T, Lindschau C, Zheng W, et al. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages. *Am J Pathol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 9];170(4):1192–9. Available from: [/pmc/articles/PMC1829453/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041192/)
88. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury [Internet]. Vol. 190, *Journal of Pathology*. J Pathol; 2000 [cited 2021 Feb 9]. p. 255–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685060/>
89. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology [Internet]. Vol. 83, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2003 [cited 2021 Feb 9]. p. 1113–51. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14506302/>

90. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury [Internet]. Vol. 17, *Journal of the American Society of Nephrology*. J Am Soc Nephrol; 2006 [cited 2021 Feb 9]. p. 1503–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16707563/>
91. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the  $\alpha$ 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology* [Internet]. 1991 [cited 2021 Feb 17];75(2):328–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1677549/>
92. Smyrniotis V, Arkadopoulou N, Kostopanagiotou G, Theodoropoulos T, Theodoraki K, Farantos C, et al. Attenuation of ischemic injury by N-acetylcysteine preconditioning of the liver. *J Surg Res* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Feb 17];129(1):31–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140340/>
93. Mohamed AE-HA, Lasheen NN. Comparative study on the protective role of vitamin C and L-arginine in experimental renal ischemia reperfusion in adult rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 17];6(3):153–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349638>
94. Ammar AS, Mahmoud KM. Comparative effect of propofol versus sevoflurane on renal ischemia/reperfusion injury after elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Feb 17];10(3):301–7. Available from: </pmc/articles/PMC4916814/>
95. Fukuda M, Vazquez AL, Zong X, Kim SG. Effects of the  $\alpha$ 2-adrenergic receptor agonist dexmedetomidine on neural, vascular and BOLD fMRI responses in the somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Feb 9];37(1):80–95. Available from: </pmc/articles/PMC3538949/>
96. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, et al. Ketamine Attenuates Neutrophil Activation After Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* [Internet]. 2002 Sep [cited 2021 Feb 9];95(3):531–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198030/>
97. Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q, Plaschke K, Martin E, Bardenheuer HJ. Ketamine modulates the stimulated adhesion molecule expression on human neutrophils in vitro. *Anesth Analg* [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb 9];90(1):206–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625005/>

98. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: The importance of anaesthetics [Internet]. Vol. 153, *British Journal of Pharmacology*. Wiley-Blackwell; 2008 [cited 2021 Feb 9]. p. 21–33. Available from: [/pmc/articles/PMC2199383/](#)
99. Miller LS, Morita Y, Rangan U, Kondo S, Clemens MG, Bulkley GB. Suppression of Cytokine-Induced Neutrophil Accumulation in Rat Mesenteric Venules in vivo by General Anesthesia. *Int J Microcirc Exp* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2021 Feb 9];16(3):147–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8856389/>





**T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)**

**ETİK KURUL KARARI**

Protokol No	Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Proje Yürütücüsü
2020-871	30.10.2020	2020/10	2020/10-1	Prof. Dr. Melek Gürü Çelik
"Deneysel Renal İskemi Modelinde Ketamin ve Deksmetomidinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkileri" isimli proje oy birliğiyle etik açıdan uygun görülmüştür.				
<b>Hayvan Türü / Irkı</b>		<b>Toplam Hayvan Sayısı</b>		<b>Hayvanın Cinsiyeti</b>
Sıçan / Sprague Dawley		24		Erkek

Görevi	Adı Soyadı
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Başkan Vekili	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA
Üye	Dr. Veteriner Hekim Engin SÜMER
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ
Üye	Prof. Dr. Rukset ATTAR
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ
Üye	Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR
Üye	Doç. Dr. Bureu GEMİCİ BAŞOL
Üye	Hakan GÖKSEL
Üye	Ahmet ŞENKARDEŞLER