



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

**SIÇAN BÖBREĞİNDE DEKSMEDETOMİDİN VE
KETAMİN İÇEREN ORGAN PERFÜZYON
SOLÜSYONUNUN NEFROPROTEKTİF ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Atakan SOYDAR

Antalya, 2025



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

**SIÇAN BÖBREĞİNDE DEKSMEDETOMİDİN VE
KETAMİN İÇEREN ORGAN PERFÜZYON
SOLÜSYONUNUN NEFROPROTEKTİF ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Atakan SOYDAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bora DİNÇ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

*Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2024-6479)*

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda eğitim aldığım süreçte bilgi ve tecrübelerini aktaran tez danışmanım Doç. Dr. Bora DİNÇ'e,

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. İlker Öngüç AYCAN'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI başta olmak üzere ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm öğretim üyesi ve uzmanlarımıza,

Tezimin hazırlanması sürecinde desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mutay Aydın ASLAN, Prof. Dr. Bahar Akkaya, Arş. Gör. Aleyna Öztüzün, Öğr. Gör. Hazal Tuzcu Balaban ve Öğr. Gör. Doğa Besne'ye

İhtisasım boyunca birlikte çalıştığımız, ameliyathane ve Anestezi Yoğun Bakım'ın tüm hemşire ve personellerine,

Birlikte keyifle çalıştığım, çok şey öğrendiğim mesai arkadaşlarım anestezi teknikerlerine,

Beraber çalıştığımız, beraber öğrendiğimiz, tüm zorluklara beraber göğüs gerip tüm güzellikleri beraber yaşadığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Büyük emek ve fedakârlık göstererek bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anne ve babama,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren kardeşime,

Tanıştığım günden beri hep yanımda olan, hüznümü de sevincimi de paylaşan, sevgi ve fedakarlığıyla en büyük destekçim, yol arkadaşım, eşim Aslı Soydar'a

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tedavi Yöntemleri	4
2.2. Transplantasyon ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı	4
2.2.1. Patofizyoloji	4
2.2.2. İskemik Süreçler	6
2.2.3. Organ Saklama Solüsyonları	6
2.3. İskemik Hasarla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler	7
2.3.1. Total Antioksidan Kapasite	8
2.3.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri	8
2.3.3. IL-1 β , IL-6, TNF- α	10
2.4. Deksmetomidin	11
2.4.1. Farmakokinetik	12
2.4.2. Farmakodinamik	13
2.5. Ketamin	18
2.5.1. Farmakokinetik	19
2.5.2. Farmakodinamik	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Çalışma Prosedürü	30
3.2. Biyokimyasal Analiz	32
3.2.1. Total Antioksidan Kapasitenin Tayini	32
3.2.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türlerinin Ölçümü	33
3.2.3. İnterlökin 1 β (IL-1 β) Seviyelerinin Belirlenmesi	33
3.2.4. İnterlökin 6 (IL-6) Seviyelerinin Belirlenmesi	34
3.2.5. Tümör Nekroz Faktörü α (TNF- α) Seviyelerinin Belirlenmesi	34
3.2.6. Protein Ölçümleri	34
3.3. Histopatolojik İnceleme	35
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Biyokimyasal Parametreler	36

4.1.1. Total Antioksidan Kapasite	36
4.1.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri	37
4.1.3. IL-1 β	39
4.1.4. IL-6	40
4.1.5. TNF- α	41
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	57
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63
10. EKLER	89



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	Albümin/Kreatinin Oranı
AES	Arilesteraz
AKI	Akut Böbrek Hasarı
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
BUN	Kan Üre Nitrojeni
Ca²⁺	Kalsiyum
CAT	Katalaz
CBF	Serebral Kan Akımı
CIT	Soğuk İskemi Süresi
CMR_{glu}	Glukoz için Serebral Metabolik Hız
CMRO₂	Serebral Metabolik Hız
COX	Siklooksijenaz
DCD	Kardiyak Ölüm Sonrası Donasyon
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EC	Euro-Collins Solüsyonu
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ERK 1/2	Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz 1/2
Fe²⁺	Demir
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HC-A	Hipertonik Sitrat Adenin Solüsyonu
HCN	Hiperpolarizasyonla Aktive Olan Siklik Nükleotid Kanalları
HMP	Hipotermik Makine Perfüzyonu
HMPO₂	Oksijenli Hipotermik Makine Perfüzyonu
HOCI	Hipokloröz Asit
HTK	Histidine–Triptofan–Ketoglutarat Solüsyonu
I/R	İskemi-Reperfüzyon
ICP	İntrakraniyal Basınç
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
IRI	İskemi-Reperfüzyon Hasarı
iFABP	Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
ip	İntraperitoneal
iv	İntravasküler
K⁺	Potasyum
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MDA	Malondialdehid
MPO	Myeloperoksidaz
mPTP	Mitokondriyal Geçiş Poru
mPTP	Mitokondriyal Permeabilite Geçiş Poru

mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
Na⁺	Sodyum
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NMDA	N-metil-D-aspartat Reseptörü
NMP	Normotermik Makine Perfüzyonu
NO	Nitrik Oksit
NO⁻	Nitroksil Anyonu
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
O⁻	Singlet Oksijen
O₃	Ozon
OH⁻	Hidroksil Radikali
PGC-1α	Peroksizom proliferatör-aktifleştirilmiş reseptör gama koaktivatörü 1-alfa
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SIRT1	Sirtuin 1
SIRT3	Sirtuin 3
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAC	Total antioksidan kapasite
TBARS	Tiyobarbütirik Asit Reaktif Ürünleri
TİVA	Total İntravenöz Anestezi
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
UGT	Üridin Difosfat Glukuronosiltransferaz
UW	University of Wisconsin Solüsyonu
WIT	Sıcak İskemi Süresi
XO	Ksantin Oksidaz
α1AR	Alfa-1 adrenerjik reseptör
α2AR	Alfa-2 adrenerjik reseptör

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayf</u>
	<u>a</u>
1. Deksmetomidin ve ketaminin koruyucu etkilerine dair literatürde yer alan çalışmalar	27
2. Histopatolojik skorlamanın değerlendirilmesi	35
3. Böbrek Dokusunda Total Antioksidan Kapasite ve Serbest Oksijen/Nitrojen Radikallerinin Ortalama Değerleri	38
4. Böbrek Dokusunda IL-1 β , IL-6, TNF- α Ortalama Değerleri	42
5. Böbrek Dokusunda Histopatolojik İnceleme Skoru	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayf</u> <u>a</u>
1. Ratlar üzerinde uygulanan cerrahi işlemler	31
2. Sıçan böbreğinde TAC seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu	36
3. Sıçan böbreğinde ROS/RNS seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu	37
4. Sıçan böbreğinde IL-1 β seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu	39
5. Sıçan böbreğinde IL-6 seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu	40
6. Sıçan böbreğinde TNF- α seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu	41
7. Böbrek dokusunda histopatolojik inceleme skoru	43
8. Kontrol grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü	44
9. Sham grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü	45
10. DEX grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü	45
11. KET grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü	46
12. DEX+KET grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), sistemik komplikasyonlarla seyreden, ilerleyici doğası nedeniyle ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır. Prevalansındaki artış göz önüne alındığında, bu hastalık küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir. (1,2).

Kronik böbrek hastalığını tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi mevcut olmadığından, böbrek yetmezliği olan bireylerde uygulanan renal replasman tedavisi, hayat kurtarıcı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu tedavi, kronik diyaliz veya böbrek nakli yöntemleriyle gerçekleştirilmekte ve hastaların yaşam süresini uzatmada önemli bir rol oynamaktadır (3).

Böbrek nakli, genellikle diyalize kıyasla daha uzun sağkalım süresi ve daha yüksek yaşam kalitesi sağlamasının yanı sıra sağlık hizmeti maliyetlerini düşürmesiyle ilişkilendirildiğinden, son dönem böbrek hastalığı için en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (4). Ancak transplantasyon işlemi sırasında, donör böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarına (IRI) bağlı olarak kaçınılmaz bir doku hasarı meydana geldiği bilinmektedir (5). Küresel organ talebi ile donör sayısı arasındaki belirgin dengesizlik devam ettiğinden, bu durum klinisyenleri donör organların korunmasına yönelik yeni stratejiler geliştirmeye teşvik etmektedir (6).

Deksmedetomidin bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olarak; sedatif, analjezik, anksiyolitik özellikleriyle anestezi uygulamalarında ve yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılmaktadır (7). Mevcut çalışmalar, belirtilen kullanım alanlarına ek olarak, antiinflamatuvar ve immünregülatuar özellikleri sayesinde birçok organ üzerinde iskemik ve hipoksik hasara karşı koruyucu etkiler sağladığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, nefroprotektif bir ajan olarak, böbrekte gelişebilecek iskemik hasara karşı etkili bir şekilde kullanılabileceği öne sürülmektedir (8–11).

Ketamin bir NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptör antagonisti olarak anestezi ve yoğun bakım ünitelerinde geniş bir uygulama alanına sahiptir (12). Ayrıca, çeşitli sistemik inflamasyon modellerinde, inflamatuvar yanıtın belirli moleküler düzenleyicilerinin modülasyonu yoluyla birden fazla organ sisteminde güçlü antiinflamatuvar etkiler sergilediği gösterilmiştir (13).

Mevcut literatürdeki birçok çalışmaya göre deksmedetomidin ve ketamin farklı organ sistemleri üzerinde çeşitli moleküler mekanizmalarla antiinflamatuvar etkiler göstermekte, hipoksik-iskemik hasara karşı koruyucu rol oynamaktadır. Ancak iskemik hasara karşı koruyucu özelliklerinin ex-vivo kullanımda greft organ üzerinde araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada donör nefrektomi sonrası dönemde organ perfüzyon solüsyonları ile perfüze edilen böbrek dokusunda oluşan iskeminin gözlenmesi ve deksmedetomidin ile ketaminin bu iskemik hasara karşı nefroprotektif etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin fonksiyon ve/veya yapısındaki geri dönüşümsüz değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan, sistemik komplikasyonlarla seyreden, ilerleyici bir seyre sahip klinik bir sendromdur (1). Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizine göre, dünya genelinde yaklaşık %13,4'lük prevalansı ile KBH küresel bir halk sağlığı sorunudur (2). En önde gelen nedenleri olarak diyabet ve hipertansiyon gösterilse de artmış beden kitle indeksi, sigara, enfeksiyöz glomerülonefrit, interstisyel nefrit, ürolitiazis, uzun süreli ilaç kullanımı ve çevresel faktörler de etyoloji de rol oynamaktadır (14–16).

Kronik böbrek hastalığı, böbrek işlevinde ya da yapısında üç aydan daha uzun süredir mevcut bir anormallik olması şeklinde tanımlanır. Bu bozukluk, aşağıdaki koşullardan en az birinin mevcut olmasıyla tanımlanır: tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında olması, albümin atılımının artışı (24 saatlik idrarda albümin ≥ 30 mg veya albümin-kreatinin oranının ≥ 30 mg/g olması), idrar mikroskopisinde, histolojik değerlendirmede ya da görüntüleme yöntemlerinde böbrek hasarını işaret eden anormalliklerin görülmesi, renal tübül işlev bozukluklarının varlığı veya böbrek nakli geçmişi (17).

KBH sınıflandırması eGFR ve albüminüriye dayanmaktadır: Altı eGFR kategorisi varken böbrek hasarının şiddeti eGFR ölçümleri azaldıkça artar. Hastalığın erken başlangıcı olan evre 1-2'deki hastalarda normal veya hafif düzeyde azalmış eGFR seviyeleri vardır (60 ila ≥ 90 mL/dk/1,73 m²). Evre 3a-3b olan hastaların eGFR düzeyleri hafif ila orta derecede azalmıştır (45-59 mL/dk/1,73 m²). Ciddi derecede azalmış eGFR seviyeleri, evre 4-5 (15-29 ila <15 mL/dk/1,73 m²), ileri evre hastalığın ve böbrek yetmezliğinin göstergesidir (18).

Albümin/kreatinin oranı (ACR) 3 ila 30 mg/mmol olan hastalar mikroalbuminüri, 30 mg/mmol'den yüksek olanlar makroalbuminüri olarak sınıflandırılır. Olumsuz sonuçlar açısından mikroalbuminüri grubu orta, mikroalbuminüri grubu ise yüksek riskli olarak değerlendirilir (19).

2.1.1. Tedavi Yöntemleri

Günümüzde, kronik böbrek hastalığını tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi bulunmadığından egzersiz, diyet düzenlemesi gibi yaşam tarzı değişikliklerine gidilerek ve antihipertansif tedavi ile kan basıncının kontrol altına alınması, antidiyabetiklerle kan şekeri regülasyonu, aneminin düzeltilmesi, kemik metabolizmasının düzenlemesi gibi farmakolojik yöntemler kullanılarak hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı morbiditeyi azaltmak ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmak için değiştirilebilir risk faktörlerini hedef alan yönetim stratejileri geliştirilmiştir (20–24).

Renal replasman tedavisi, kronik diyaliz veya böbrek nakli şeklinde uygulanan, böbrek yetmezliği olan kişilerde hayat kurtarıcı bir tedavidir (3). Böbrek donörlerinin yetersizliği, yaşla birlikte ortaya çıkan ve genellikle böbrek nakline engel olan eşlik eden hastalıklar ile transplantasyon olanaklarının ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermesi, diyalizi böbrek yetmezliği olan birçok kişi için temel tedavi seçeneği olarak ön planda tutmaktadır (25,26). Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, yaşam kalitesinde önemli ölçüde bozulma ve bazı hasta gruplarında artan mortalite ile ilişkilidir (27–29).

Transplantasyon, tipik olarak diyalize göre sağkalım süresinde ve yaşam kalitesinde artış, sağlık hizmeti maliyetlerinde azalma ile ilişkili olduğundan son dönem böbrek hastalığında en uygun tedavidir (4,30). Küresel ölçekte bağış oranları artsa da diyabet ve hipertansiyon gibi ilişkili kronik hastalıkların artan insidansı nedeniyle, talep ile donör sayısı arasında önemli bir fark varlığını korumaktadır (6). Bu durum ise klinisyenleri donör organların korunmasına yönelik stratejiler geliştirmeye yönlendirmektedir.

2.2. Transplantasyon ve İskemi-Reperfüzyon Hasarı

2.2.1. Patofizyoloji

Transplantasyon işlemi, donör böbrekte, iskemi-reperfüzyon hasarına (IRI) bağlı olarak kaçınılmaz bir zarar meydana getirir. Talebe karşılık metabolik sunumun azaldığı iskemik bir alanda, mikrovasküler disfonksiyona bağlı ciddi bir hipoksi

görülürken sonrasında olan reperfüzyon da normal koşulları geri getirmediği gibi paradoksal şekilde çeşitli mekanizmaları harekete geçirerek hasarı daha da artırır (5). Bu iki aşamalı sürecin ilk kısmı, oksijen yoksunluğuna bağlı ATP üretimini durmasıyla hücrel membran bütünlüğünün bozulduğu ve takiben kalsiyum ve sodyum konsantrasyon gradiyentinin bozulmasıyla oluşan proteaz aktivasyonu, hücrel şişme ve hücre ölümü ile sonuçlanan iskemik hasarlanma; ikinci kısmı ise inflamatuvar sitokin salınımının tetiklendiği, ani oksijen akışı ile reaktif oksijen metabolitlerinin oluştuğu ve apoptotik yolların tetiklendiği reperfüzyon hasarıdır (31).

İskemi sırasındaki hipoksiye bağlı olarak anaerobik metabolizmaya geçiş ile ATP üretiminde azalma, laktat üretiminde artış nedeniyle hücre içi asidoz gelişirken bu durum, ribozomlarda ayrışmayla protein sentezinin bozulması, nükleer kromatinde kümelenme, destabilize olmuş lizozomal membranlardan enzimlerin sızarak hücre iskeletine zarar vermesi ve Na^+/K^+ ATPase, Na^+/H Ca^{2+} ATPase gibi iyon pompalarının inhibisyonu ile sonuçlanır. Artan hidrojen iyonu asidozu derinleştirirken intraselüler sodyum konsantrasyonunda artış ve hem atılımı hem de endoplazmik retikuluma alımı bozulan kalsiyumun yarattığı hiperozmolarite hücrel şişmeye yol açar (32–34). Ca^{2+} atılımının azalması nedeniyle artan intraselüler konsantrasyonlar, kalpainler gibi Ca^{2+} bağımlı proteazların aktivasyonuna neden olsa da asidoz nedeniyle bunlar iskemik dönemde inaktif kalır. Ancak reperfüzyon sırasında pH normalleşmesiyle birlikte aktive olarak reperfüzyon hasarında rol oynarlar (33,35). İskemik periyotta mitokondriyal Ca^{2+} birikimine bağlı olarak reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur, bu ise reperfüzyon aşamasında mitokondriyal geçiş porunun (mitochondrial transition pore - mPTP) açılmasına yol açar. mPTP mitokondriyal disfonksiyonu gösterir, apoptozda belirleyici rol oynar. mPTP açılması sitokrom c'nin (apoptozda başlatıcı protein) translokasyonunu ve kaspaz-3'ün (apoptozda yürütücü protein) artan aktivitesini içeren intrinsek apoptotik yolun aktivasyonu ile birlikte meydana gelir (5,33,35).

İskemi/reperfüzyon hasarı hem direkt hücre hasarı hem de immün sistemin aktivasyonu yoluyla; akut böbrek hasarı (AKI), gecikmiş greft fonksiyonu, greft reddi, kronik red ve kronik greft disfonksiyonu gibi morbidite ve mortalitede artışa yol açan ciddi sonuçlar ile ilişkilidir (36,37).

2.2.2. İskemik Süreçler

Kadaverik donörlerde mevcut olan hemodinamik değişikliklerin alınan allogreftte etkisi, canlı donörlerde renal arter klemplenmesi sonrası donör organda meydana gelen değişimler ve donör organın saklanmasıdaki soğuk iskemi dönemi transplantasyon ile ilişkili olarak ortaya çıkan iskemik patolojik süreçlerden sorumludur (38).

İlk sıcak iskemi süresi (WIT) arteriyel klempleme veya kardiyak arrest sonucunda donör organda dolaşımın durması ile soğuk preservasyon sıvısıyla perfüzyonun başlaması arasındaki süre, soğuk iskemi süresi (CIT), bu andan alıcıdaki ilk vasküler anastomozun başlangıcına kadar geçen süre, ikinci sıcak iskemi süresi ise anastomozların başlangıcından tamamlanmasına kadar geçen ve organda resirkülasyonla sona eren periyot olarak tanımlanır (39). Uzamış soğuk iskemi süresi, transplantasyonu takiben postoperatif ilk bir hafta içerisinde renal replasman tedavisi gereksinimi olarak tanımlanan gecikmiş greft fonksiyonu gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (40–43).

Bu durumdan hareketle hem donör havuzunun yetersizliği hem de giderek artan nakil ihtiyacı göz önüne alınarak, nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi doğrudan etkileyen donör organ kalitesini arttıracak çeşitli organ koruma teknikleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

2.2.3. Organ Saklama Solüsyonları

Organları hipotermik koşullarda statik olarak korumak günümüze dek neredeyse standart bir uygulama şeklinde gelmiştir. Buna ek olarak, hipotermik makine perfüzyonu (HMP), oksijenli hipotermik makine perfüzyonu (HMPO₂) ve normotermik makine perfüzyonu (NMP) gibi çeşitli makine destekli dinamik perfüzyon teknikleri, farklı sıcaklık seviyelerinin organ sistemleri üzerindeki etkileri ile metabolik gereksinimlerin azaltılması ya da karşılanması amacıyla eklenen moleküllerle perfüzatların optimize edilmesine yönelik araştırmalar sürdürülmektedir (44–46).

Soğuk depolama, organın hipotermik koşullarda saklanması esnasında iskemik hasarı hafifletmek ve metabolik ihtiyacı azaltmak amacıyla Collins, Euro-Collins (EC), University of Wisconsin (UW), Histidine–Tryptofan–Ketoglutarat (HTK), Hipertonik sitrat adenin (HC-A) gibi bir koruma solüsyonunun organa infüze edildiği bir işlemdir (47). İçerikleri farklı olsa da eklenen antioksidan moleküllerle serbest oksijen radikallerinin yükünü azaltma, içerdiği ozmotik maddelerle sodyum ve su tutulmasına bağlı greft ödemi engelleme, enerji öncülü moleküllerle mitokondriyal fonksiyonunu uyarma ve tamponlayıcı vasıftaki moleküllerle anaerobik metabolizmanın yol açtığı asidozu önleme gibi benzer koruma ilkelerine sahiptirler (48). HTK ve UW dünya genelindeki nakil merkezlerinde en yaygın kullanılan koruma solüsyonlarıdır (49). Allogreftte gelişen iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumada önemli bir fayda sağlayan HTK solüsyonunun uzun yıllar kullanımından elde edilen veriler ve iskemi ile hücre hasarı mekanizmalarına dair yeni bilgiler ışığında geleneksel HTK solüsyonun modifiye edilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (48,50).

2.3. İskemik Hasarla İlişkili Biyokimyasal Belirteçler

Transplantasyon sırasında, önce böbrek kan akımının ortadan kalkması ve ardından reperfüzyon sırasında oksijen sunumundaki ani artış hem reaktif oksijen türlerinin (ROS) hem de reaktif nitrojen türlerinin (RNS) rol oynadığı, hücre ölümü ve doku hasarıyla sonuçlanan ciddi bir oksidatif strese neden olur (51). Oksidatif stres, transplantasyon sürecinde olumsuz sonuçların önemli bir sebebidir. Oksidatif stresin varlığı ve şiddeti, reaktif oksijen türlerinin lipidler, proteinler, nükleik asitler, nitrik oksit, glutatyon gibi moleküllerle etkileşiminden üretilen çeşitli biyobelirteçler ile değerlendirilebilir ve böylece donörlerde veya organ koruma solüsyonlarında kullanılmak üzere faydalı stratejiler geliştirilebilir (52).

2.3.1. Total Antioksidan Kapasite

Plazmadaki antioksidan etkinin seviyesi, bir dizi farklı bileşimin etkileşimleri ve sistemik metabolik süreçlerin bir sonucu olarak şekillenir. Total antioksidan kapasite (TAC), tüm antioksidanların kümülatif etkisini dikkate alan, tek bir spesifik antioksidan ölçümü ile tespit edilemeyebilecek in-vivo oksidatif stres değişikliklerini tespit etmek için hassas ve güvenilir bir belirteçtir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki in-vivo hassas dengeye bütünlüklü bir bakış sağlar (53,54). Literatürde renal transplant hastalarında böbrek fonksiyonları ve immünsupresif tedavinin etkinliği ile TAC seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur.(55)

2.3.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Reaktif oksijen türleri, oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan ve tüm aerobik hücrelerde üretilen ürünlerdir. Hücre düzenleyicileri olarak fizyolojik süreçlerde faydalı roller üstlenirler de yüksek dozlarda sitotoksik etki göstererek hücre ölümüne ya da hasarına yol açabilirler (56). Reaktif oksijen türleri donör organlarda iskemi ve reperfüzyonun çeşitli aşamalarında lökosit infiltrasyonu, mitokondriyal işlev bozukluğu gibi durumların sonucunda üretilirler ve hücre içi moleküllerle hızla reaksiyona girerek lipidler, nükleik asitler ve proteinlerde ciddi hasara neden olurlar. Ayrıca çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive eden sinyal iletim molekülleri olarak hareket ederek patolojik sonuçlar ortaya çıkarırlar (57). En yaygın ROS'lar arasında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalleri ($OH^\cdot$), singlet oksijen ($O^\cdot$), hipokloröz asit ($HOCl$) ve ozon (O_3) bulunurken ROS'un hücresel kaynakları arasında mitokondriyal elektron taşıma zinciri, ksantin oksidaz (XO) gibi oksidan enzimler, NADPH oksidaz yoluyla fagositik hücreler, araşidonik asit metabolizması sırasında siklooksijenaz (COX), Fe^{2+} iyonunun hücresel oto-oksidasyonu, substrat yetersizliği durumunda sitokrom P450 ailesi ve nitrik oksit sentazlar gibi metabolik enzimler yer alır (58).

Renal iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında, birçok biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmada gösterildiği gibi, aşırı ROS üretimi meydana gelir ve yapılan hem in-vivo hem de in-vitro araştırmaların, ROS tutucuların ve

antioksidanların renal reperfüzyon hasarına karşı koruma sağlayabileceğini göstermesinden hareketle ROS oluşumu ve antioksidan savunmanın azalmasının iskemik böbrek hasarı gelişiminde önemli bir rol oynadığı söylenebilir (59).

Reaktif nitrojen türleri oksijen ile ilişkili bir nitrojen grubu ailesidir. Eksojen veya endojen olarak üretilen nitrik oksit (NO) süperoksit ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri veya farklı moleküllerle etkileşime girmesi sonucu oluşan nitroksil anyonu (NO^-), yüksek nitrojen oksitleri (NO_2 , N_2O_4 , vb.), S-nitrozotiyoller, dinitrozil Fe kompleksleri, nitrozil halojenürler gibi reaktif moleküllerdir (60). Bunlar düşük konsantrasyonda fizyolojik süreçlerde önemli role sahipken yüksek konsantrasyonda karbonhidratlar, lipidler, proteinler ve DNA gibi başlıca hücrel makromoleküllerde modifikasyonla hücre bileşenleri üzerinde olumsuz etkiler gösterirler (61).

Post-iskemik süreçte üretilen reaktif metabolitlere sekonder oksidatif hasar, reaktif metabolitlerin temizleyicilerinin veya süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), peroredoksinler, tioredoksinler gibi antioksidan savunma sistemlerinin tamponlama kapasitesi aynı iskemik süreçlere bağlı olarak bozulduğunda ortaya çıkar (62).

İndüklenebilir NOS (iNOS), hipoksi veya inflamatuvar sitokinlere maruz kalan böbrekte proksimal tübüllerde yoğun şekilde eksprese edilir ve çeşitli in-vivo ve in-vitro araştırmaların iNOS yokluğunun veya inhibisyonunun renal iskemi-reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azalttığını, böylece böbrekte yüksek NO^- konsantrasyonlarının sitotoksik etkilere yol açtığını göstermesinden hareketle iskemik böbrek hasarı ile ilişkilendirilir. Ayrıca NO^- ile süperoksitin etkileşimi sonucu oluşan peroksinitrit ($ONOO^-$), IRI sırasında antioksidan enzimleri devre dışı bırakma, OH^- üretimini arttırma, DNA iplikçiklerinde kırılma ve proteinler üzerindeki tirozin kalıntılarının nitrasyonu yoluyla hücrel hasara yol açar (59).

2.3.3. IL-1 β , IL-6, TNF- α

İnflamasyon, iskemik süreçlerin temel yollarından biri olarak tanımlanırken, inflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyelerinin iskemi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (63).

Oksidatif stres, nükleer faktör kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonu yoluyla inflamasyonu tetikler ve immün sistem hücrelerinin aktivasyonu ile reaktif oksijen türlerinin üretilmesi sonucunda oksidatif stresi daha da artırırken uzun dönemde inflamasyon, nakil alıcılarında kardiyovasküler hastalık, kanser, metabolik sendrom ve diğer bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle, inflamasyon belirteçleri oksidatif stresin dolaylı göstergeleridir (52). TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri renal tübüler hasara katkıda bulundukları gösterildiğinden, akut böbrek hasarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (64).

IL-1 β esas olarak makrofajlardan salınan, inflamazom aracılı kaspaz etkisiyle sentezlenen, patojenlere karşı konak savunmasında, kısa süreli inflamasyonda ve adaptif bağışıklıkta önemli rolü olan bir sitokindir (65).

TNF- α hücre hasar, stres veya enfeksiyona yanıt olarak öncelikle makrofajlar olmak üzere lenfoid hücreler, mast hücreleri, endotel hücreleri, kardiyak myositler, yağ dokusu, fibroblastlar ve nöronal doku dahil çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, tek başına veya diğer inflamatuvar araçlarla birlikte immün yanıtı düzenleyen, ancak aşırı salınımında kronik inflamasyon ve hücre hasarına yol açabilen bir sitokindir (66).

IL-6, önemli bir proinflamatuvar faktör olarak kabul edilirken düzeyi sağlıklı bireylerde düşük seviyede ekspresyon ve enfeksiyon, travma gibi stres durumlarında yüksek seviyede ekspresyon olacak şekilde sıkı bir düzenlemeye tabiidir (67). Çoğunlukla mononükleer makrofajlar, T-helper 2 hücreleri, B hücreleri, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri fibroblastlar tarafından üretilirken bağışıklık sistemi dışında aynı zamanda nörolojik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde de etki gösterir (67,68). Myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında kanda, akut inmeli hastalarda ve ratlarda oluşturulan serebral iskemi modelinde beyin omurilik sıvısında iskeminin sonuçlarıyla korelasyon gösterecek şekilde yüksek IL-6 konsantrasyonları tespit edilmiştir (67).

Renal iskemi reperfüzyon hasarını araştırmak amacıyla oluşturulan çeşitli rat modellerinde IL-1 β ve TNF- α doku ekspresyonunun renal iskemi sonrasında arttığı bildirilmiştir (69,70).

Kardiyo-renal sendromdaki oksidatif strese bağlı böbrekteki iskemi-reperfüzyon hasarını inceleyen bir çalışmada, sistemik inflamatuvar yanıtla üretimi artan IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin böbrek hasarında artış ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (71).

Karaciğerin hipoksik stres altında olduğu durumlarda Kupffer hücrelerinin uyarısıyla IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nın üretimine yol açan sinyal yollarının aktive edildiği ve bunların iskemik hasarın ağırlığıyla orantılı olarak üretildiği gösterilmiştir (72).

2.4. Deksmetomidin

Analjezik, sempatolitik, sedatif, anksiyolitik ve hipnotik etkileri olan alfa-2 adrenerjik reseptör (α 2AR) agonistlerinin anestezide kullanımı fikri ilk olarak klonidin ile tedavi edilen hastaların gözlemlenmesi sonucu ortaya atılmıştır (73).

Deksmetomidin, α 2 adrenerjik reseptöre α 1 adrenerjik reseptöre kıyasla 1600 kat daha selektif bağlanan bir α 2 agonisttir ve bu haliyle 1999'da ABD'de entübe ve mekanik olarak ventile edilen hastaların kısa süreli sedasyonu için kullanıma girmesinin ardından kullanım alanı yıllar içerisinde genişletilmiş ve bugün ameliyathane, erişkin ve pediatrik yoğun bakım üniteleri gibi alanlarda sedasyon, analjezi, anksiyoliz için kullanılmaktadır (74,75). Yaygın kullanım yolu intravenöz uygulama olmakla beraber intratekal, intranazal, oral, intramüsküler, inhalasyon ve perinöral uygulamalarla ilgili çalışmalar da mevcuttur (76,77).

Deksmetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstro izomeridir ve klonidine benzer şekilde bir imidazol bileşiğidir (78). Spesifik ve selektif α 2AR agonistidir ve α 2AR için klonidinden 8 kat daha yüksek spesifiteye sahiptir (79). Merkezi sinir sistemi içinde, pons ve medullada sempatik aktivitenin periferik sinir sistemine iletiminde rol oynayan α 2 adrenerjik reseptörlerde presinaptik etkisi norepinefrin salınımını azaltırken postsinaptik etkisi hiperpolarizasyon oluşturur, ek olarak spinal ve supraspinal düzeyde nosiseptif iletimi modüle eder (80).

2.4.1. Farmakokinetik

2.4.1.1. Absorpsiyon

Deksmetomidinin yaygın kullanım yolu intravenöz uygulamadır ve ekstrasvasküler uygulamalarda yüksek pik plazma seviyelerine ulaşamayabilir. Oral uygulamanın %16 olan biyoyararlanımı presistemik eliminasyonun güçlü etkisini gösterir (81). İntranazal ve bukkal mukozadan iyi emilmesi koopere olamayan çocuk ve yetişkinlerde premedikasyon amaçlı kullanılmasına olanak sağlar (82,83)

2.4.1.2. Dağılım

Deksmetomidin, plazmada albümin ve α_1 asit glikoprotein gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, geniş bir dağılım hacmine sahip ve periferik dokulara hızla yeniden dağılan lipofilik bir moleküldür (84). Söz konusu dağılım hacmi yoğun bakım hastalarında oldukça değişkenlik gösterir ve özellikle hipoalbuminemisi olan, uzun süreli infüzyon uygulanmış yoğun bakım hastalarında kararlı durumda dağılım hacminde ciddi artış gözlenebilir (85).

2.4.1.3. Metabolizma ve Eliminasyon

Deksmetomidin metabolizması karaciğerde üridin difosfat glukuronosiltransferazlar (UGT2B10 ve UGT1A4) ve küçük bir oranda sitokrom P450 (CYP2A6) sistemi tarafından gerçekleştirilirken, hepatik ekstraksiyon oranının 0,7 olması metabolizmasının karaciğer kan akışına bağlı olduğuna işaret eder (86). Oluşan inaktif metabolitlerin büyük kısmı idrar yoluyla, az bir kısmı da feçes ile atılır (87).

Klirensi sağlıklı bireylerde 39.0 L/saat'ten yoğun bakım hastalarında 48.3 L/saat'e kadar değişmekte olup, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü sağlıklı bireylerde 2 saat ve yoğun bakım hastalarında 3,1 saat olarak bildirilmektedir (88).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda proteine bağlı fraksiyonda azalmaya bağlı etki profilinde değişiklikler görülebilsen dahi deksmedetomidinin farmakokinetiği normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakine benzerdir (89). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deksmedetomidinin klirensinde azalma,

bağlanmamış fraksiyonunda artış gözlenmiştir ve bu durum karaciğer yetmezliğinin derecesi ile orantılı olarak değişmektedir (90).

Deksmedetomidin, bir aydan büyük çocuklarda yetişkin popülasyona benzer bir etkinlik düzeyi ve güvenlik profiline sahiptir. Yenidoğanlarda hepatik metabolizmanın immatür olması, vücut sıvı kompozisyonu ile yağ dağılımının farklılığı ve albümin seviyelerinin düşüklüğü dağılım hacmi ile eliminasyon yarı ömrünün arttırırken kan-beyin bariyerinin olgunlaşmamış olmasına bağlı beyin omurilik sıvısı konsantrasyonlarının yükselmesi, sedatif ve analjezik etkilerin arttırır ve hemodinami ile solunumu ilgilendiren yan etkilerin öngörülmesini zorlaştırır. Tüm bu nedenlerle yenidoğan grubunda dikkatli kullanılmalıdır (84).

Yapılan çalışmalarda, deksmedetomidinin farmakokinetik profilinin yaştan etkilenmediği ifade edilmektedir (91). Bununla beraber yaşlılarda sedatif etkilerin daha belirgin olduğu da gösterilmiştir (92).

2.4.2. Farmakodinamik

2.4.2.1. Sedatif Etki

Deksmedetomidin, uyarılabilir sedasyon veya kooperatif sedasyon olarak da bilinen bir sedatif yanıt oluşturur. Beyin sapında, locus coeruleus'ta noradrenerjik sistem deşarjını baskılayarak endojen uyku teşvik edici bir yolun aktivasyonunu sağlayarak uyanıklık kaybına yol açar (93,94).

Deksmedetomidinin sedatif etkileri doz bağımlıdır (95). Yeterince büyük dozlarda uygulandığında, derin sedasyon ve hatta genel anestezi oluşturabilme potansiyeli ile total intravenöz anestezinin (TİVA) bir parçası olarak da kullanılabilir (96).

Mekanik ventilasyon süresi uzun olan yoğun bakım hastalarında deksmedetomidin, hafif-orta derecede sedasyonu sürdürmede midazolam ve propofol ile karşılaştırıldığında yeterli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (97). Deksmedetomidin kullanılarak yapılan uzun süreli sedasyonun mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış sürelerini azalttığı ifade edilmektedir (98). Ayrıca lorezepam,

midazolam gibi benzodiazepinlerle, opioidlerle ve propofolle karşılaştırıldığında kritik hastalarda delirium riskini azalttığı gösterilmiştir (99,100).

Ek olarak ameliyathanede, gününbirlik cerrahide, acil servislerde tanısal ve terapötik işlemlerde prosedürel sedasyon için kullanımı da mevcuttur (101–103). Deksmetomidinin sağladığı kooperatif sedasyon, nörolojik değerlendirmeye izin vermesi, solunumsal ve hemodinamik yan etkilerin az olmasına ek olarak intrakraniyal basınçta, serebral kan akımında ve serebral metabolik hızda azalma gibi potansiyel nöroprotektif etkileriyle uyanık kraniyotomi prosedürlerinde güvenle kullanılmasını sağlamaktadır (96)

2.4.2.2. Analjezik Etki

α_2 adrenerjik reseptörler α_2A , α_2B ve α_2C olarak ayrılırken deksmedetomidinin analjezik etkileri temel olarak α_2A reseptörü üzerindeki etkisi ile ortaya çıkar (104). Deksmetomidin analjezisinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da; $A\delta$ ve C liflerinin inhibisyonu ile periferik analjezik etki, spinal seviyede α_2AR postsinaptik uyarımıyla dorsal boynuzda asetilkolin konsantrasyonu arttırarak, P maddesi ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak nosiseptif uyarının iletiminin inhibisyonu ve supraspinal düzeyde locus coeruleus ve inen noradrenerjik yollarda nöronal aktivitenin düzenlenmesi ile santral analjezik etki, α_2 reseptörünü uyarısına bağlı hiperaljezinin modülasyonu ile de lokal analjezik etki ana mekanizmalar olarak düşünülmektedir (105,106).

İntravenöz veya intratekal uygulamanın yanında postoperatif analjezik etki için rejyonel anestezi yöntemleri ile beraber de uygulanabilir olması, analjezik etkiye sahip bir sedatif olması, organ koruyucu etkisinin bulunması, solunum depresyonu etkisinin minimal olması, postoperatif deliryumu önleyici etkisinin bulunması, antiinflamatuvar özelliklerinin varlığı gibi avantajlara sahip olmasıyla doğum analjezisi, intraoperatif analjezi, perioperatif opioid ihtiyacının azaltılması, nöroaksiyel anestezi, rejyonal anestezi, nöropatik ağrı tedavisi gibi birçok bir alanda analjezik olarak kullanılmaktadır (106–109).

2.4.2.3. Kardiyovasküler Etkiler

Yüksek plazma konsantrasyonu ile sonuçlanan iv bolus deksmedetomidin uygulaması, $\alpha 2AR$ 'nin vasküler düz kaslardaki $\alpha 2B$ alt tipinde aktivasyona bağlı vazokonstriksiyon sonucu sistemik vasküler direnç ile kan basıncında artış ve buna eşlik eden muhtemel bir baroreseptör yanıtıyla kalp hızında belirgin bir düşüş ile sonuçlanırken plazma konsantrasyonları düştüğünde vasküler endotel hücrelerindeki $\alpha 2AR$ aktivasyonu, sempatik deşarjın inhibisyonu ve vagal aktivitede artış ile vazodilatasyon ve hipotansiyon gözlenir (110,111). Yüksek yükleme dozları gibi yüksek idame dozları da sistemik ve pulmoner vasküler dirençlerde önemli artışlarla ve kalp debisinde muhtemel düşüşlerle seyreder (95).

Deksmedetomidinin sempatik denervasyon olan bölgelerde ve genel anestezi uygulamasıyla sempatik deşarjın baskılanmış olduğu durumlarda vazokonstriksiyonu artırdığının gösterilmesi, kan basıncında santral etkiyle bir düşüş ve periferik etkiyle vazokonstriksiyona bağlı yükselme şeklinde ikili bir etki profili olduğunu ortaya koymaktadır (112).

2.4.2.4. Respiratuar Etkiler

Sedatif özelliklerine rağmen, deksmedetomidin, yüksek plazma seviyelerine ulaştığında bile hiperkapnik yanıtın korunduğu sınırlı solunum etkileriyle ilişkilidir (113).

Daha önce başarısız weaning girişimleri olan, uzun süre mekanik ventilatör desteği alan hastalarda weaningi kolaylaştırır (114)

Sedatif, anksiyolitik, analjezik, antisialagog ve sempatolitik özellikleri nedeniyle uyanık fiberoptik entübasyonda, spontan solunumu baskılamadan ve kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi bir yan etki ortaya çıkarmadan yararlı bir ilaç olarak kullanılmaktadır (115,116).

2.4.2.5. Koruyucu Etkiler

Mevcut çalışmalar deksmedetomidinin, bahsedilen kullanım alanlarının yanı sıra antiinflamatuvar, antiapoptotik ve immünregülatuar özellikleri nedeniyle birçok organ üzerinde iskemik ve hipoksik hasara karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterirken, altta yatan moleküler mekanizmalar araştırılmaya devam etmektedir (8–10).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, perioperatif deksmedetomidin kullanımı ile kalp cerrahisi sonrası akut böbrek hasarının azalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (117). Retrospektif, tek merkezli, 797 hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında perioperatif deksmedetomidin kullanımının böbrek nakli yapılan hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu insidansını, enfeksiyon riskini, akut rejeksiyon riskini, genel komplikasyonları ve hastane yatış süresini azalttığı ifade edilmiştir (118). Bir başka randomize kontrollü klinik çalışmada, 24 saatlik perioperatif deksmedetomidin kullanımının, kardiyak ölüm sonrası donasyonla böbrek naklinden sonra gecikmiş greft fonksiyonu insidansını azaltığının gösterilmesi de böbrek nakillerinde kullanımını desteklemektedir (119) Deksmetomidinin intraperitoneal 100 µg/kg uygulanmasının renal iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkisini histopatolojik değişiklikler üzerinden incelemek amacıyla oluşturulan bir rat modelinde, deksmedetomidin uygulanmamış iskemik ratların böbrekleri tübüler hücre şişmesi, hücresel vakuolizasyon, piknotik çekirdekler, medüller konjesyon ve orta ila şiddetli nekroz gösterirken deksmedetomidin uygulananlar normal glomerüller ve tübüler hücrelerde hafif ödem göstermiştir ve bu bulgular, deksmedetomidinin böbrek hasarını azaltabileceğine dair bir kanıt olarak değerlendirilmiştir (120). Yapılan çalışmalar, deksmedetomidinin nefroprotektif bir ajan olarak böbrekte oluşacak iskemik hasardan korumada ve inflamatuvar süreçleri baskılamada etkili olarak kullanılabileceğini gösterirken bu durumda hem doğrudan doku düzeyinde hem de santral mekanizmalar rol oynamaktadır (11,121).

Deksmetomidin ile ön tedavinin iskemi-reperfüzyon hasarına etkisini araştırmak için oluşturulan bir hayvan modelinde intraperitoneal 25 µg/kg uygulamasının histolojik olarak tübüler hasarı azalttığı, böbrek fonksiyonunu koruduğu, böbrek dokusunda TNF-α, IL-1β, IL-6 ve MCP-1'in mRNA ekspresyonunu ve bunların serum düzeyini azalttığı, serbest oksijen radikallerinin üretimini

baskıladığı, antioksidan yolları aktive ettiği ve tübüler hücre apoptozunu belirgin şekilde azalttığı; böylece antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkiyle iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (122). Ratlarda oluşturulan, pankreatik iskemiye bağlı gelişen böbrek ve karaciğer hasarının incelendiği bir çalışmada, intraperitoneal deksmedetomidin uygulamasının histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerle kanıtlandığı üzere böbrek ve karaciğer dokuları üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğu ortaya koyulmuştur (123). Deksmetomidinin sempatik aktiviteyi azaltmasının yol açtığı küçük damarların vazodilatasyonu ve antikoagülan özelliğe sahip olmasıyla mikrotromboz oluşumunu önlemesi ve böylece mikrovasküler kan akışını koruması da altta yatan koruyucu mekanizmalardan biri olabilir (124).

Deksmetomidin ön tedavisi, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını hafiflettiği gösterilmiş olan SIRT3 (Sirtuin 3) ekspresyonunu artırarak mitokondriyal matris proteinlerini deasetile eder, mitokondriyal permeabilite geçiş poru (mPTP) açılmasını engeller ve mitokondriyal homeostazı korur, hücre apoptozunu inhibe eder; sonuçta böbreği iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korur (125). Deksmetomidinin sepsisle ilişkili AKI üzerindeki etkileri ve moleküler mekanizmalarının rat modelinde incelendiği bir çalışmada, $\alpha 2$ -AR/SIRT1/PGC-1 α yolağının aktivasyonu ile mitokondriyal dinamikleri etkileyen oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak AKI'yi iyileştirdiği ve nefroprotektif etki gösterdiği ifade edilmiştir (126).

Farklı dozlarda deksmedetomidinin ex-vivo akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde uygulanmasına yönelik çalışmada, doza bağlı etkiyle iskemi-reperfüzyon hasarında azalma, malondialdehid seviyesinde düşüş, süperoksit dismutaz aktivitesinde iyileşme görülürken yüksek dozda (10 nmol) akciğer hasarına karşı en güçlü koruyucu etki ortaya çıkmıştır (127). İn-vivo ve ex-vivo modeller üzerinde deksmedetomidin uygulamasının kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarına etkilerini inceleyen bir modelde, deksmedetomidinle ilişkili olarak, AKT ve ERK1/2 gibi protein kinazlar üzerinden etkiyle kardiyak fonksiyonda iyileşme, miyokarddaki iskemik alanda azalma gözlenirken in-vivo ve ex-vivo uygulamada benzer sonuçlara ulaşılmış ve söz konusu koruyucu etkilerin $\alpha 2$ AR antagonisti yohimbin ile azaldığı tespit edilmiştir (128).

Mevcut literatürdeki birçok çalışmaya göre deksmedetomidin, nefroprotektif etkileriyle renal transplantasyonda kullanımı desteklenen bir ilaçtır. Koruyucu etkinin moleküler mekanizmaları araştırılmaya devam etse de ex-vivo hem tek başına hem de bir diğer nefroprotektif ajan olan ketamin ile kombine şekilde kullanımda greft organ üzerinde de aynı koruyucu etkinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.5. Ketamin

Fenilsikloheksilaminin bir türevi olan N-metil-D-aspartat(NMDA) antagonisti ketamin, 1960'lardan itibaren intravenöz anestezi ajan olarak günlük uygulamada yerini alırken disosiyatif anestezi gibi benzersiz bir etki göstermesi, üst solunum yolu reflekslerini koruması, belirgin solunum depresyonuna yol açmaması, güçlü analjezi sağlaması, bronkodilatör ve sempatomimetik etkisiyle geniş kullanım alanı bulmuş ve günümüzde anestezi indüksiyonu/idamesi, sedasyon uygulamaları, yoğun bakımda sedoanaljezinin sağlanması yanında kronik ağrı yönetimi, yoksunluk krizi tedavisi ve dirençli depresyonun tedavisi gibi çok farklı alanlarda da yeni endikasyonlarla kullanılmaya devam etmektedir (12,129).

Ketamin kimyasal olarak bir 2-(2-klorofenil)-2-(metilamino)-sikloheksanondur ve bu yapının C2 pozisyonundaki asimetric karbon atomu nedeniyle S-ketamin ve R-ketamin olmak üzere iki optik izomerden oluşan kiral bir yapıya sahiptir (130). Fizyolojik pH'a yakın ayrışma sabiti ile lipidde çözünen bir molekül olan ketaminin rasemik ve S-ketamin formları ticari olarak HCl tuzları şeklinde mevcuttur ve her ikisi de suda çözünür (131). Yaygın kullanım intravenöz olsa da intramüsküler, intranazal, oral, rektal ve epidural uygulamalar da mevcuttur ve araştırılmaya devam etmektedir (132).

Ketamin temel etkilerini NMDA reseptörlerinin blokajı ile gösterse de dopaminerjik, serotoninerjik, adrenerjik, kolinerjik ve opioid yollar ile voltaj kapılı sodyum kanalları ve hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid (HCN) kapılı kanallar gibi çeşitli iyon kanalları üzerinde de etkilidir (133). S-ketamin formunun NMDA reseptör afinitesi rasemik forma göre daha yüksektir (134).

2.5.1. Farmakokinetik

2.5.1.1. Absorpsiyon

Ketaminin, en sık kullanılan intravenöz uygulamasının yanında; koopere olmayan hastalarda, yenidoğan ve pediatrik hasta grubunda acil durumlarda tercih edilebilen ve uygulamayı takiben 5-30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşan, %93 gibi yüksek bir biyoyararlanıma sahip olan intramüsküler; %45-%50 biyoyararlanımı, daha az invaziv olması, hızlı sistemik emilimle sonuçlanması ve presistemik eliminasyona uğramaması nedeniyle intravenöz uygulamaya makul bir alternatif oluşturan intranazal; uygun hastalarda %25-%30 biyoyararlanıma sahip intratekal ve %77 biyoyararlanıma sahip epidural uygulamaları ve bunlara ek olarak yoğun presistemik eliminasyon nedeniyle rasemik ketamin için %16-%29, S-ketamin için %8-%11 biyoyararlanıma sahip ve 20-120 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşan oral uygulama yolu mevcuttur (135).

2.5.1.2. Dağılım

Sistemik emilimden sonra ketamin hızla beyne ve diğer iyi perfüze olmuş dokulara dağılırken, plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%10-30), alfa-1-asit glikoprotein için albüminden daha fazla afiniteye sahiptir ve lipofilik yapısına bağlı olarak kararlı durum dağılım hacmi büyüktür (136). Bununla yanında 1 mg/kg S-ketaminin intravenöz uygulamasını takiben, 1 dakika sonra ilacın rasemik ketamin veya R-ketamin uygulamasına göre daha yüksek bir plazma konsantrasyonuna sahip olması, plazmada benzer veya daha yüksek ketamin konsantrasyonları üretmek için daha düşük S-ketamin dozları gerekli olduğuna işaret etmektedir (135).

2.5.1.3. Metabolizma ve Eliminasyon

Ketamin, öncelikle N-demetilasyon yoluyla norketamine ve diğer birkaç metabolite olmak üzere kapsamlı bir metabolizmaya uğrarken sitokrom P450 (CYP2B6), terapötik konsantrasyonlarda hem R-ketamin hem de S-ketamin metabolizmasından sorumlu ana izoformdur ve bu metabolizma S-ketamin lehine daha yüksek olacak şekilde stereoselektivite gösterir (137). Ketaminin başlıca metaboliti

olan norketamin, intravenöz bolus ketamin uygulamasından 2-3 dakika sonra kanda ortaya çıkarak yaklaşık 30 dakikada pik plazma konsantrasyonuna ulaşırken ketaminin yaklaşık %20-30'u kadar güce sahip bir analjezik bir moleküldür. Ketamine oranla yavaş eliminasyonu sayesinde hem analjezik etkiye katkı sağlar hem de uzun süreli infüzyonlarda ketamin ihtiyacının zamanla azalmasına yol açar (138). Glukuronidasyonu takiben son ürünler safra ve idrarla atılır (139). Sistemik klirens yaklaşık olarak karaciğer kan akımına eşittir ve S-ketamin klirensi rasemik ketamine göre daha yüksektir (140). Bunun yanında eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saat gibi kısa bir süredir (141). Pediyatrik popülasyon daha düşük dağılım hacmi, daha yüksek plazma klirensi, daha kısa eliminasyon yarı ömrü ile göze çarpmaktadır (138).

Böbrek fonksiyonunun ketamin farmakokinetiği ve aktif metabolitleri üzerindeki etkisi düşük iken şiddetli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uzun süreli uygulama ile ketamin ve/veya aktif metabolitlerinin birikme potansiyeli mevcuttur (142).

2.5.2. Farmakodinamik

2.5.2.1. Anestezi

Ketamin, diğer anestezik ilaçlarla (barbitüratlar, propofol, benzodiazepinler, volatil anestezikler, vb.) karşılaştırıldığında tamamen farklı olarak, talamokortikal ve limbik sistemler arasında işlevsel ve elektrofizyolojik bir ayrışmanın olduğu ve gözlerin açık kaldığı, tipik bir nistagmusun izlendiği, laringeal, korneal, papiller reflekslerin korunduğu kataleptik bir durum şeklinde gözlenen dissosiyatif anestezi denen bir anestezi durumu sağlar (138). Psikojenik yan etkiler doza bağlıdır, on altı yaşından büyüklerde, kadınlarda, kısa ameliyat prosedürlerinde ve hızlı bir şekilde yüksek doz uygulananlarda daha yaygın olmakla beraber propofol, benzodiazepinler ve alfa-2 adrenerjik agonistler gibi sedatifler veya hipnotiklerin birlikte uygulanmasıyla hafifletilebilir (143).

Hızlı kan-serebral transfer kinetiği ve semptomimetik etkileriyle hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda kardiyak fonksiyonları koruyarak şok tablosunda veya hipotansif hastalarda acil durumda intravenöz indüksiyon ajanı olarak yaygın şekilde kullanılır (144).

İntravenöz uygulama dışında farklı uygulama yollarıyla kullanımının mümkün olması kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerindeki olumlu etkileri ve analjezik özelliği sayesinde premedikasyonda, prosedürel sedasyon uygulamalarında, yanık hastalarının pansuman, eksizyon ve greftleme işlemlerinde, postoperatif analjezide, savaş alanı tıbbında, kitlesel kazalarda, travma hastalarının hastane öncesi bakımında etkili bir ajan olarak tek başına veya farklı ajanlarla kombinasyon halinde geniş bir kullanıma sahiptir (144–148).

2.5.2.2. Kardiyovasküler Etkiler

Ketaminin kalp üzerindeki doğrudan etkisi, özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda negatif inotropiktir. Ancak sağlam bir otonom sinir sistemi ile katekolamin depolarının yeterli olduğu durumlarda; sempatik sistemin santral stimülasyonu, nöronal katekolamin reuptake inhibisyonu, noradrenerjik nöronların uyarılmasıyla noradrenalin, dopamin ve serotonin salgısında artış yoluyla arteriyel basıncı ve kalp debisini arttıran sempatomimetik etki gösterir, barorefleks yanıtlarını korur ve böylece riskli hasta gruplarında hemodinamik stabilizeye katkı sağlar (136,149).

Sağdan sola şanlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda ketamin kullanımı sistemik vasküler dirençte artış ve buna bağlı olarak şant oranında azalma, pulmoner kan akımında artışla oksijenasyonda iyileşme gibi faydalı kardiyovasküler etkileriyle tercih edilen anestezik ilaçtır (150).

2.5.2.3. Respiratuar Etkiler

Spontan ventilasyonun sürdürülmesine olanak tanınması, solunum depresyonu yapmadan faringeal ve laringeal refleksleri koruması ve CO₂'ye ventilasyon yanıtını göreceli olarak koruması (Birkaç çalışmada, ketaminin doza bağlı bir şekilde CO₂ doz-yanıt eğrisinin sağa kaymasına neden olduğu, ancak eğrinin eğimini değiştirmedeği, yani ketaminin ventilasyonu baskıladığı, ancak yükselen karbondioksit seviyelerine karşı solunum yanıtını azaltmadığı bulunmuştur), fonksiyonel rezidüel kapasite ve dakika ventilasyonunu büyük ölçüde koruması ketaminin respiratuar sistem üzerindeki etkilerini diğer anestezi ajanlarından ve opioidlerden ayırır. Bronkospazma aracılık

eden çeşitli reseptörler ve inflamatuvar kaskadlar üzerinde etkili olarak, vagal çıkışı inhibe ederek bronşiyal düz kaslar üzerinde anti-kolinerjik etki göstererek, L-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonuyla düz kaslardaki kalsiyum akışını azaltıp hava yolunda düz kas gevşemesi sağlayarak potent bir bronkodilatatör etki göstermesi perioperatif bronkospazmda, şiddetli bronkospazm nedeniyle mekanik olarak ventilasyon ihtiyacı olanlarda ve status asthmaticus'ta ketamini uygun bir ajan haline getirir (151).

2.5.2.4. Analjezi

Düşük doz ketamin uygulaması hastane öncesi ortamda ve acil serviste ağrının giderilmesinde, postoperatif ağrının azaltılmasında güvenle kullanılırken perioperatif opioid tüketimini ve postoperatif bulantı kusmayı belirgin şekilde azaltır (152).

Kronik ağrılı durumların tedavisinde analjezik olarak subanestezik düşük dozlarda ketamin kullanımının postherpetik nevralji, bölgesel ağrı sendromu, kanser ağrısı, fibromiyalji ve fantom uzuv ağrısı dahil olmak üzere kronik ağrı sendromları olan hastalarda, nosiseptif girdinin spinal iletiminde NMDA reseptörlerinin upregülasyonuna bağlı olan inhibisyon kaybını ortadan kaldırarak ve desendan ağrı yollarında nöronal iletimi modüle ederek ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (153). Bununla beraber kronik ketamin uygulaması sedasyon, uyku hali, baş dönmesi, duyuşsal yanılsamalar, halüsinasyonlar, kabuslar, dissosiyatif his ve bulanık görme gibi istenmeyen yan etkilere neden olabildiğinden etkinliğe ilişkin kanıt eksikliği ve zayıf güvenlik profili nedeniyle kronik ağrı yönetiminde ketaminin, rutin farmakoterapiye yanıt vermeyen şiddetli ağrısı olan hastalarda rutin kullanımını teşvik etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir (154).

2.5.2.5. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Geçmişte serebral metabolik hızı ($CMRO_2$), serebral kan akımını (CBF) ve intrakraniyal basıncı (ICP) artırdığı gerekçesiyle ketaminin iskemik beyin hasarı veya intraserebral kitle varlığında nispeten kontrendike olduğu düşünülmüştür. Günümüzde ise NMDA reseptör aktivasyonunu ve eksitotoksik sinyal inhibisyonu, nöronal apoptozu azaltması, doku hasarına karşı sistemik inflamatuvar yanıtı hafifletmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile serebral perfüzyon basıncını koruması gibi faydalı etkileri ifade edilmiş, glukoz için serebral metabolizma hızı (CMR_{glu}) ve CBF üzerinde bölgesel özgüllükler gösteren heterojen bir etki profiliyle tipik olarak bildirilen artmış CBF ve $CMRO_2$ 'nin aksine bölgesel CBF veya O_2 arz-talep ilişkilerini önemli ölçüde değiştirmede ve özellikle mekanik ventilasyon sırasında arteriyel CO_2 basıncının kontrol altında tutulduğu ve propofol veya midazolam gibi ilaçlarla kombine edildiğinde ICP'yi önemli ölçüde düşürebileceği ortaya konmuş ve böylece geçmişte çekinilen söz konusu zararlı etkilere yol açmadan kullanılabileceği yönünde kanıtlar literatüre sunulmuştur. Ancak yine de ketaminin iskemik beyin hasarı ve kafa içi basınç artışına yol açan patolojileri olan hastalarda güvenli kullanımı için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (155)

2.5.2.6. Koruyucu Etkiler

Günlük pratikte anestezi indüksiyonu ve idamesi, yoğun bakım ünitelerinde sedoanaljezi, prosedürel sedasyon uygulamaları, postoperatif analjezinin sağlanması, akut ve kronik ağrının giderilmesi, savaş alanı tıbbı, travma hastalarının hastane öncesi bakımı gibi çok geniş bir alanda çeşitli amaçlarla kullanılan ketaminin endotoksemi, iskemi ve yanıklar dahil olmak üzere çeşitli modellerde, farklı organ sistemleri üzerinde antiinflamatuvar etkiler göstermekte, hipoksik-iskemik hasara karşı koruyucu rol oynamaktadır (144–148,153). Bu etkilerden sorumlu çeşitli moleküler mekanizmalar üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Ratlarda renal iskemi-reperfüzyon hasarında serbest radikallerin neden olduğu hasarı azaltmada ketamin, tiyopental, propofol, etomidat ve intralipid kullanımının etkinliğini araştırmak için hazırlanan ve sonuçların malondialdehid, süperoksit dismutaz, katalaz, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST)

ölçümleri ve histopatolojik analiz ile değerlendirildiği bir modelde; iskemiden 15 dakika önce intraperitoneal olarak uygulanan 20 mg/kg ketaminin tiyopental, etomidat ve intralipid ile benzer şekilde böbrek iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde olası bir koruyucu etkisi olduğu ve daha yüksek ketamin daha iyi bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (156).

Ratlar üzerinde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde ketaminin farklı dozlarının etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada; proinflatuar biyobelirteçler olan IL-1 β , IL-6, TNF- α , antioksidan aktivitenin göstergesi olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve nitrik oksit (NO) ile lipid peroksidasyon ürünü malondialdehid (MDA) seviyeleri ölçülmüş ve doku hasarı histopatolojik olarak değerlendirilmiş olup düşük dozlarda ketamin uygulamasının (intraperitoneal 3 mg/kg) dokular üzerinde SOD, GPx seviyelerinde artış, TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyinde azalma, histopatolojik olarak gösterilen hasarda azalma ile iskemi-reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir (157). Pnömoperitonyum ile ilişkili aşırı oksidan molekül üretimi ve intraabdominal basınç artışının neden olduğu doku hasarı ve işlev bozukluğunu en aza indirmek için ratlar üzerinde çeşitli ön koşullandırma yöntemlerinin araştırıldığı bir modelde, ketamin ile ön koşullandırma sonrası karaciğer, böbrek, akciğer ve bağırsak doku hasarının tespiti için yapılan IL-6, TNF- α , MDA, SOD, bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (iFABP) ölçümü ve histopatolojik değerlendirme sonucunda; MDA, IL-6, TNF-alfa seviyelerinde düşüş ve histopatolojik olarak gösterilen inflamasyon ve doku iskemisinde azalma ile ketaminin doza bağlı bir etkiyle koruyucu rol oynadığı ortaya konmuştur (158).

Geç gebelik dönemindeki küçükbaş fetüste hipoksi ile indüklenen akut böbrek hasarında, renal NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı reaktif oksijen türlerinin üretiminde ve kalsiyum salınımında artış sonucu apoptoz ve tübüler hücre nekrozunun önlenmesinde ketaminin rolünü araştıran bir çalışmada; ketamin uygulamasının renal kortekste inflamatuvar yanıtları baskılayarak, makrofaj sayısını azaltarak, metabolizmayı artırarak iskemik böbrek hasarından korunmak için terapötik potansiyele sahip olabileceği ifade edilmiştir (159).

Renal iskemi reperfüzyon hasarının NMDA reseptör aktivasyonu ve buna bağlı ciddi oksidatif stres ile ilişkili olduğu hipotezinden yola çıkılarak IRI kaynaklı AKI'de

NMDA reseptörünün allosterik bölgelerinin modülasyonunun etkisi araştırmak üzere kurgulanan bir rat modelinde; NMDA agonisti glutamat ve poliamin bağlanma bölgesi agonisti spermidin oksidatif stresi ve IRI kaynaklı AKI'yi önemli ölçüde ağırlaştırırken glisin bağlanma bölgesi inhibitörü kinürenik asit, poliamin bağlanma bölgesi inhibitörü ketamin ve kanal bloke edici magnezyum sülfat dahil olmak üzere çeşitli NMDA reseptör antagonistleri sonuçları iyileştirmiştir. NMDA aktivitesini azaltan ajanlar serum kreatinin, BUN, ürik asit seviyesi ve LDH aktivitesi ile MPO aktivitesi, süperoksit anyon düzeyi, GSH seviyeleri ve CAT aktivitesi, böbrekte lipid peroksidasyonunun bir indeksi olan tiyobarbütirik asit reaktif ürünlerinin (TBARS) düzeyi ve histopatolojik inceleme ile değerlendirilen iskemi-reperfüzyon kaynaklı AKI'yi hafifletmiş ve oksidatif stresi önemli ölçüde azaltmıştır. Buradan hareketle ketaminin koruyucu etkisine NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği, bu etkinin anesteziik dozdan önemli ölçüde daha yüksek bir dozda ortaya çıktığı ve anesteziik dozunun böbrek üzerinde yeterli koruyucu etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (160).

Yapılan çalışmalarda in vitro olarak ketaminin, insanda lipopolisakkarit kaynaklı TNF- α , IL-6 ve IL-8 üretimini azalttığı, kardiyopulmoner bypass ile koroner cerrahi sonrası hastalarda nötrofil aktivasyonunu baskıladığı ve plaseboya oranla IL-6 seviyelerini düşürerek klinik sonuçları iyileştirdiği ve izole kobay kalp örneklerinde nötrofil adezyonunu azalttığı öne sürülmektedir (136). Ayrıca ketamin, endotoksin tarafından indüklenen NO sentaz aktivitesini baskılayarak sepsise karşı koruyucu antiinflamatuvar etki gösterirken makrofajlarda TNF- α ve IL-6 gen ekspresyonlarını inhibe eder (144).

Deksmedetomidin, ketamin ve deksmedetomidin-ketamin kombinasyonunun hemorajik şok modeli oluşturulan ratlarda akut akciğer hasarına etkisini araştıran bir modelde sham grupta ve ilaçların tek başlarına kullanımında ağır akciğer hasarı izlenirken kombine kullanımda hafif akciğer hasarı görülmüştür. Deksmetomidin-ketamin kombinasyonu uygulanan grupta, ilaçların tek başına kullanımına kıyasla; nitrik oksit, prostaglandin E2, kemokinler ve IL-1 β ile IL-6 dahil olmak üzere pulmoner inflamatuvar sitokinlerde, akciğer dokularının MPO aktivitesinde, bronkoalveolar lavaj sıvısında hücre sayısı, protein konsantrasyonu ve lökosit infiltrasyonunda anlamlı düzeyde azalma izlenmiştir (161).

Mevcut literatürdeki birçok çalışmaya göre ketaminin nefroprotektif etkileri bulunmakta ve koruyucu etkinin moleküler mekanizmaları araştırılmaya devam etse de ex-vivo hem tek başına hem de bir diğer nefroprotektif ajan olan deksmedetomidin ile kombine şekilde kullanımda greft organ üzerinde de aynı koruyucu etkinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.



Tablo 1. Deksmetomidin ve ketaminin koruyucu etkilerine dair literatürde yer alan çalışmalar

Çalışma	Model	Müdahale	Bulgular	Sonuçlar
Peng ve ark.(117)	Meta-analiz, Kardiyak cerrahi ilişkili AKI'de deksmedetomidin kullanımı	Perioperatif deksmedetomidin kullanımı	Kardiyak cerrahi sonrası akut böbrek hasarının insidansında azalma	Deksmedetomidin, perioperatif dönemde böbrek hasarını azaltıcı bir etki göstermektedir
Chen ve ark.(118)	Böbrek nakli, retrospektif kohort çalışması	Perioperatif deksmedetomidin kullanımı	Gecikmiş greft fonksiyonu, enfeksiyon riski, akut rejeksiyon, komplikasyonlar ve hastanede yatış süresinde azalma	Deksmedetomidin, böbrek nakli hastalarında komplikasyonları azaltma açısından faydalı olabilir
Shan ve ark.(119)	DCD ile böbrek nakli, randomize kontrollü çalışma	Perioperatif deksmedetomidin kullanımı	Nakil sonrası gecikmiş greft fonksiyonu insidansında azalma	Deksmedetomidin, böbrek nakli sonrası gecikmiş greft fonksiyonu riskini azaltmaktadır
Kocoglu ve ark. (120)	Rat, böbrek IRI modeli	100 µg/kg ip deksmedetomidin	Histopatolojide normal glomerüller, tübüler hücrelerde hafif ödem	Deksmedetomidinin IRI'da böbrek hasarını azaltabilir
Bao ve ark.(122)	Rat, böbrek IRI modeli	25 µg/kg ip deksmedetomidin	Tübüler hasar ve apoptozda azalma, TNF-α, IL-1β, IL-6 ve MCP-1 seviyelerinde azalma, serbest oksijen radikallerinin üretiminde düşüş, antioksidan yollarda aktivasyon	Deksmedetomidin, antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-apoptotik etkiler göstererek iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu bir etki sunmaktadır
Bostancı ve ark.(123)	Rat, pankreatik iskemiye bağlı böbrek ve karaciğer hasarı	100 µg/kg ip deksmedetomidin	Histopatolojik hasarda azalma, TBARS, CAT, AES düzeylerinde düşüş	Pankreatik IRI'da deksmedetomidin böbrek ve karaciğer dokularında antioksidan etkiyle koruma sağlar
Yang ve ark.(124)	Rat, böbrek IRI modeli	3 µg/kg/h iv deksmedetomidin	Renal mikrosirkülasyonda iyileşme	I/R bağlı böbrek hasarında deksmedetomidin ile ön tedavi mikrosirkülasyon üzerinde koruyucu etki sağlayabilir
Si ve ark.(125)	in-vitro(insan renal proksimal tübüler epiteli) ve fare böbrek I/R modeli	in-vitro 0,1 nM ve 25 µg/kg ip deksmedetomidin	Mitokondriyal hasar, hücresel apoptoz ve iskemik hasarda anlamlı düzeyde azalma	Deksmedetomidin böbreği iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korur

Çalışma	Model	Müdahale	Bulgular	Sonuçlar
Zhang ve ark.(126)	in-vitro(rat böbrek hücresi) ve rat böbrek I/R modeli	in-vitro 1 nM ve 30 µ/kg ip deksmedetomidin	Oksidatif stres ve apoptozda azalma, mitokondriyal dinamiklerin düzenlenmesi	Deksmedetomidin antioksidan ve antiapoptotik yollarla nefroprotektif etki gösterir
Zhou ve ark.(127)	ex-vivo rat akciğer I/R modeli	ex-vivo 1-5-10 nM deksmedetomidin ve 10nM deksmedetomidin ile beraber 1 µM yohimbin	Doza bağlı etkiyle IRI'da azalma, MDA seviyesinde düşüş, SOD aktivitesinde iyileşme, yüksek dozda (10 nM) en güçlü koruyucu etki ve koruyucu etkinin yohimbin tarafından önemli ölçüde tersine çevrilmesi	Deksmedetomidin antioksidan etkilerini ex-vivo kullanımda da gösterir ve bu etkiden doğrudan α2AR uyarımı sorumlu olabilir
Ibacache ve ark.(128)	Rat, ex-vivo ve in-vivo kardiyak I/R modeli	in-vivo 1 µg/kg 10 dakika bolus ve 15 dakika 0.7 µg/kg/h infüzyon; ex-vivo 10 nM deksmedetomidin	Kardiyak fonksiyonda iyileşme, myokard iskemik alanında azalma, söz konusu koruyucu etkilerin yohimbin ile azalması	Deksmedetomidin AKT ve ERK1/2 gibi protein kinazlar üzerinden etki göstererek in-vivo ve ex-vivo uygulamada I/R hasarına karşı koruyucu etki gösterir ve bu etkiden α2AR uyarımı sorumlu olabilir
Demirkıran ve ark.(157)	Rat, böbrek IRI modeli	3-10-30-60-80 mg/kg ip ketamin	SOD, GPx aktivitesinde artış, TNF-α, IL-1β, IL-6 düzeyinde azalma, histopatolojik olarak gösterilen hasarda azalma	Ketamin böbrek I/R hasarını antiinflamatuvar, antioksidan etkiyle önemli ölçüde azaltır
Xingwei ve ark.(158)	Ratlarda pnömoperitonyum ile intraabdominal basınç artışının neden olduğu hasarının araştırılması	5-10 mg/kg ip ketamin	MDA, IL-6, TNF-α seviyelerinde düşüş, karaciğer, böbrek, akciğer ve bağırsakta histopatolojik olarak gösterilen inflamasyon ve doku iskemisinde azalma	Ketaminin doza bağlı antiinflamatuvar ve antioksidan etkiyle iskemik hasara karşı koruyucudur
Chang ve ark.(159)	Küçükbaş fetüslerinde hipoksi ile indüklenen AKI modeli	3 mg/kg iv ketamin	Renal kortekste inflamatuvar yanıtta baskılanma, makrofaj sayısında azalma	Ketamin renal NMDA reseptörlerine etkiyle iskemik böbrek hasarından korunmak için terapötik potansiyele sahip olabilir

Çalışma	Model	Müdahale	Bulgular	Sonuçlar
Yuzer ve ark.(156)	Rat, böbrek I/R modeli	20 mg/kg ip ketamin	MDA düzeyinde düşüş, SOD aktivitesinde artış, histopatolojik hasarda azalma	Ketamin böbrek I/R hasarında antioksidan mekanizmalarla koruyucu rol oynayabilir
Pundir ve ark.(160)	Rat, böbrek I/R modeli	ip yolla glutamat, spermidin, kinürenik asit, ketamin (180 mg/kg)	Oksidatif stres ve böbrek I/R hasarı NMDA agonisti glutamat ve spermidin uygulamasıyla artarken antagonist kinürenik asit ve ketamin uygulaması ile azalır	NMDA reseptörleri böbrekte I/R hasarının gelişiminde rol oynar ve ketamin anestezi dozuna oranla daha yüksek dozlarda bu hasara karşı koruyucu rol oynayabilir
Yang ve ark.(161)	Rat, hemorajik şok modeli	Deksmedetomidin iv 1 µg/kg 10 dakika yükleme ve 0,5 µg/kg/saat bazal infüzyon, Ketamin iv 1 mg/kg/h infüzyon ve her iki ilacın belirtilen dozlarda birlikte uygulanması	Sham grubu ve ilaçların tek başına kullanımına kıyasla kombine kullanımda akciğer hasarında ve pulmoner inflamatuvar sitokinlerde azalma	Deksmedetomidin ve ketamin kombinasyonu ilaçların tek başına kullanımına göre daha güçlü antiinflamatuvar etki gösterebilir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yürütücülüğünü Doç. Dr. Bora Dinç'in yaptığı bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2024-6479). Çalışma protokolü Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 03.07.2023 tarih ve 67 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

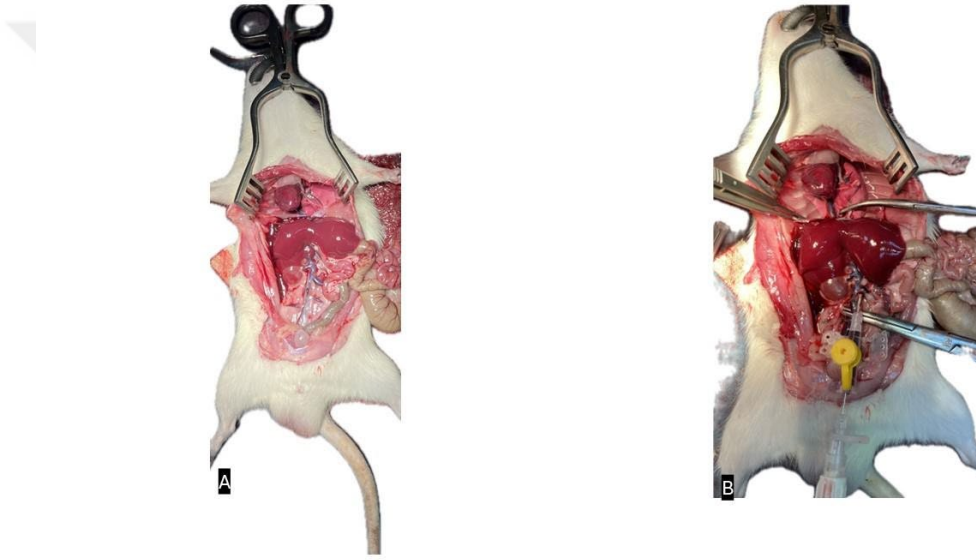
Çalışmamıza her biri 200-350 gram ağırlığında, 8-10 haftalık, 50 adet erkek Wistar-Albino rat dahil edildi. Ratlar Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Tüm deneysel işlemler Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na uygun olarak gerçekleştirildi. Ratlar 12 saat aydınlık ve karanlık döngüsü olan, %45-55 nem ayarlı, sabit sıcaklıkta (23 ± 1 °C) klimalı bir odada standart koşullar altında barındırıldı. Ratlar şeffaf, polikarbon kafeslerde barındırıldı ve deneyler öncesinde standart rat yemi ve suya serbestçe erişmelerine izin verildi. Hayvanlar çalışmadan önceki gün gece boyunca aç bırakıldı, ancak istedikleri zaman suya erişebildiler.

3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Çalışma Prosedürü

Proje kapsamında çalışmaları yürütmek amacıyla 50 adet wistar albino rat kullanıldı. Rat sayısı her deney grubu için 10 olarak belirlendi. Bu sayıların saptanmasında kullanılan istatistiksel yöntem tek yönlü ANOVA için minimum örnek sayısının belirlenmesidir. Bu yöntem Sigma Stat 2.03 istatistik programı yoluyla uygulandı: 1. İstatistik menüsünden örnek büyüklüğünün belirlenmesi ve tek yönlü ANOVA analizi seçildi. 2. Bakılacak parametrelerin grup ortalamaları için beklenen tahmini oran verildi. 3. Beklenen tahmini standart deviasyon programa girildi. 4. Test sensitivite değeri (power) programa girildi (Test sensitivitesi, uygulanan testin gruplar arasında olası bir farkı tespit edebilme olasılığıdır. Bu değer 1'e yaklaştıkça, testin sensitivitesi artar. Geleneksel olarak arzu edilen power değeri 0.8'dir. Bunun anlamı, gruplar arasında gerçek bir fark varsa, testin bunu %80 tespit edebileceğidir). 5. Arzu edilen alfa değeri programa girildi (Alfa değeri, uygulanan testin gruplar arasında olası bir farkı tespit ederken yanılma olasılığıdır. Geleneksel olarak arzu edilen alfa değeri

0.05'tir. Bu değer küçüldükçe yanılğı payı azalır). 6. Tüm veriler programa girildikten sonra, elde edilen denek sayısı deney grupları için 10 olarak bulundu.

Tüm gruplarda intraperitoneal 100 mg/kg ketamin hidroklorür + 10 mg/kg ksilazin (Rompun; Bayer AG, Leverkusen, Germany) ile genel anestezi uygulaması sonrası karın derisine yapılan bir kesi ile abdominal kaviteye ulaşıldı. Perfüzyon için abdominal aort renal arterin proksimalinden ve iliak bifurkasyondan olacak şekilde iki yerden klemlendi (Şekil 1.A) ve 24 gauge intraket ile renal arter distalinden kanüle edildi (Şekil 1.B).



Şekil 1. Ratlar üzerinde uygulanan cerrahi işlemler. A: Diseksiyon sonrası abdominal kavitenin görünümü, B: abdominal aortanın klemlenmesi ve kanülasyonu

Her grupta on hayvan olacak şekilde beş ayrı deney grubu oluşturuldu:

1. Kontrol grubu (K, n=10); ratların böbreği 40 cc %0,9 NaCl ile perfüze edildi. Böbrek dokusu çıkartılarak %0,9 NaCl içerisinde +4°C'de 12 saat boyunca beklemeye alındı.
2. Sham grubu (S, n=10); ratların böbreği 40 cc HTK (PlegiStore; Carna Medica, Warsaw, Poland) solüsyonu ile perfüze edildi. Böbrek dokusu çıkartılarak HTK solüsyonu içerisinde +4°C'de 12 saat boyunca beklemeye alındı.
3. Deksmetomidin grubu (DEX, n=10); ratların böbreği 10 nmol/cc dozunda deksmedetomidin (Sedadomid; Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) içeren 40 cc

HTK solüsyonu ile perfüze edildi. Böbrek dokusu çıkartılarak 10 nmol/cc dozunda deksmedetomidin içeren HTK solüsyonu içerisinde +4°C’de 12 saat boyunca beklemeye alındı.

4. Ketamin grubu (KET, n=10); ratların böbreği 10 µmol/cc dozunda ketamin (Ketax; VEM İlaç, Ankara, Türkiye) içeren 40 cc HTK solüsyonu ile perfüze edildi. Böbrek dokusu çıkartılarak 10 µmol/cc dozunda ketamin içeren HTK solüsyonu içerisinde +4°C’de 12 saat boyunca beklemeye alındı.
5. Deksmetomidin+Ketamin grubu (DEX+KET, n=10); ratların böbreği 10 nmol/cc dozunda deksmedetomidin ve 10 µmol/cc dozunda ketamin içeren 40 cc HTK solüsyonu ile perfüze edildi. Böbrek dokusu çıkartılarak 10 nmol/cc dozunda deksmedetomidin ve 10 µmol/cc dozunda ketamin içeren HTK solüsyonu içerisinde +4°C’de 12 saat boyunca beklemeye alındı.

Yukarıda belirtilen şekilde perfüzyonu sağlanan böbrek dokuları 12 saat sonra solüsyonlardan çıkartıldı. Sol böbrek histokimyasal ve sağ böbrek biyokimyasal çalışma için ayrıldı ve dokular çalışılana kadar -80°C’de saklandı.

Doku örneklerinde total antioksidan kapasite (TAC) tayini, reaktif oksijen ve azot türlerinin (ROS/RNS) ölçümü yapıldı, IL-1β, IL-6, TNF-α seviyeleri belirlendi ve histopatolojik incelemeler yapıldı.

3.2. Biyokimyasal Analiz

3.2.1. Total Antioksidan Kapasitenin Tayini

Dokularda total antioksidan kapasite, Total Antioxidant Capacity (TAC) Assay kit (#STA-360, Cell Biolabs, Inc. San Diego, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. Deney gruplarındaki dokular soğuk PBS ile (doku ağırlığı (g): PBS (mL) hacim=1:9) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 10000xg’de 10 dakika boyunca santrifüjlenip süpernatant toplandı. Yöntem, ürik asit gibi antioksidanlar tarafından bakır (II)'nin bakır (I)'e indirgenmesine dayanmaktadır. İndirgeme üzerine, bakır (I) iyonu, 490 nm’de bir absorbans veren kromojenik bir reaktifle daha fazla reaksiyona girer. Antioksidanların net absorbans değerleri, bilinen bir ürik asit standart eğrisi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar, mg/ml doku proteini başına µM ürik asit eşdeğeri (UAE) olarak verildi.

3.2.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türlerinin Ölçümü

Dokularda total serbest radikal aktivite tayini, ROS/RNS Assay kit (#STA-347, Cell Biolabs, Inc. San Diego, CA, ABD) kullanılarak ölçüldü. Deney gruplarındaki dokular soğuk PBS ile (doku ağırlığı (g): PBS (mL) hacim=1:9) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 10000xg'de 5 dakika boyunca santrifüjlenip süpernatant toplandı. Yöntem, ROS/RNS'ye özgü florojenik prob diklorodihidrofluorescein DiOxyQ'yu (DCFH-DiOxyQ) kullanır. ROS ve RNS türleri, hızla yüksek floresanlı 2', 7'-diklorodihidrofluorescein'e (DCF) oksitlenen DCFH ile reaksiyona girer. Örnekler, bir floresan mikropilaka okuyucu (Synergy Mx, Bio-Tek Instruments Inc. Vermont, ABD) kullanılarak bir DCF standardına göre florometrik olarak ölçüldü. Örneklerdeki serbest radikal içeriği bir DCF standart eğrisi ile belirlendi ve mg/ml doku proteini başına DCF nM olarak ifade edildi.

3.2.3. İnterlökin 1 β (IL-1 β) Seviyelerinin Belirlenmesi

İnterlökin-1 β seviyeleri doku örneklerinde sandwich ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. (#E0119Ra, Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Deney gruplarındaki dokular soğuk PBS ile (doku ağırlığı (g): PBS (mL) hacim=1:9) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 12000 RPM'de +4°C' 15 dakika boyunca santrifüjlenip süpernatant toplandı. Kit prospektusunda verilen ölçüm protokolü uygulandı ve örnekler 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mg protein olarak verildi.

3.2.4. İnterlökin 6 (IL-6) Seviyelerinin Belirlenmesi

İnterlökin-6 seviyeleri doku örneklerinde sandwich ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. (#E0135Ra, Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Deney gruplarındaki dokular soğuk PBS ile (doku ağırlığı (g): PBS (mL) hacim=1:9) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 12000 RPM'de +4°C' 15 dakika boyunca santrifüjlenip süpernatant toplandı. Kit prospektusunda verilen ölçüm protokolü uygulandı ve örnekler 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mg protein olarak verildi.

3.2.5. Tümör Nekroz Faktörü α (TNF- α) Seviyelerinin Belirlenmesi

Tümör Nekroz Faktörü α (TNF- α) seviyeleri doku örneklerinde sandwich ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. (#E0764Ra, Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, China). Deney gruplarındaki dokular soğuk PBS ile (doku ağırlığı (g): PBS (mL) hacim=1:9) oranında homojenize edildi. Homojenatlar 12000 RPM'de +4°C' 15 dakika boyunca santrifüjlenip süpernatant toplandı. Kit prospektusunda verilen ölçüm protokolü uygulandı ve örnekler 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar ng/mg protein olarak verildi.

3.2.6. Protein Ölçümleri

Doku örneklerinde protein konsantrasyonları 595 nm'de modifiye Bradford yöntemiyle ölçüldü. Yöntemde standart olarak bovin serum albümin (BSA) ile Coomassie Plus reaktifi içeren ticari kit kullanıldı (Pierce Chemical Company, Rockford, IL). Protein konsantrasyonu BSA standart grafiği yardımıyla hesaplandı.

3.3. Histopatolojik İnceleme

Deney gruplarından alınan böbreklerden parafin kesitler hazırlanıp hematoksin-eozin ile boyandı. Değerlendirmelerde total takibe alınmış böbrek materyalinde morfolojinin en iyi değerlendirilebildiği alan seçilerek, x200 büyütmede, 50 ardışık alan gezilerek derecelendirme yapıldı.

Doku hasarı tübüler dilatasyon, bulanık şişme, akut tübüler nekroz, fırçası kenar kaybı, fokal çekirdek kaybı, tubulus bazal membranından ayrılma, yangı hücresi, ödem, konjesyon kriter alınarak 0-5 arasında skorlandı (Tablo 2):

Tablo 2. Histopatolojik skorumanın değerlendirilmesi

Histopatolojik Skor	Değerlendirme
Grade 0	Zedelenme yok
Grade 1	%10 dan az zedelenme
Grade 2	%10-25 arasında zedelenme
Grade 3	%26-50 arasında zedelenme
Grade 4	%51-75 arasında zedelenme
Grade 5	%75 ten fazla tübüler zedelenme

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler 8.4.3 GraphPad Prism yazılımı kullanılarak yapıldı. (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

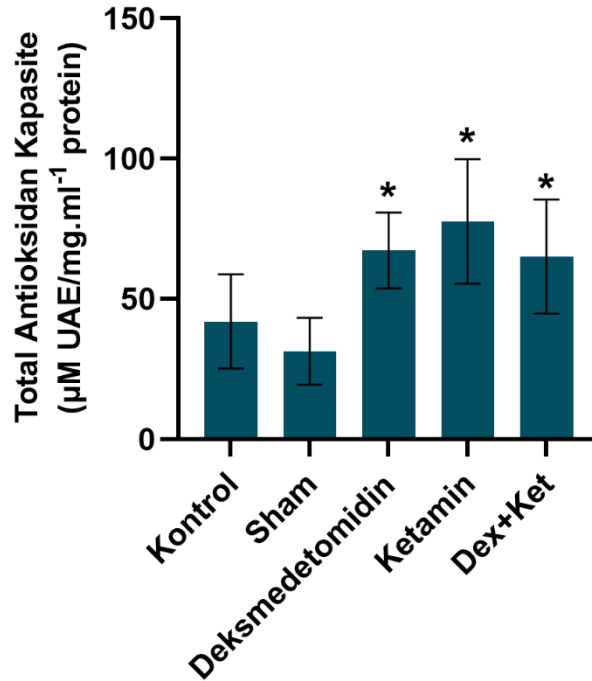
TAC, ROS, RNS ve TNF- α seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu için istatistiksel analiz tek yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu ile histopatolojik skorumaya için istatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. Değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Parametreler

4.1.1. Total Antioksidan Kapasite

Deksmetomidin, ketamin ve deksmetomidin ile ketamin beraber uygulanması böbrek dokusunda total antioksidan kapasitede kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı bir artışla sonuçlanmıştır ($p<0,05$). Bununla beraber DEX, KET ve DEX+KET grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. HTK solüsyonun tek başına uygulandığı Sham grubunda total antioksidan kapasitenin kontrol grubuna kıyasla daha az bulunması ancak deksmetomidin, ketamin veya iki ilacın kombinasyon halinde HTK solüsyonuna eklenmesiyle anlamlı artış izlenmesi söz konusu ilaçların oksidatif strese karşı koruyucu etkisine işaret etmektedir (Şekil 2).

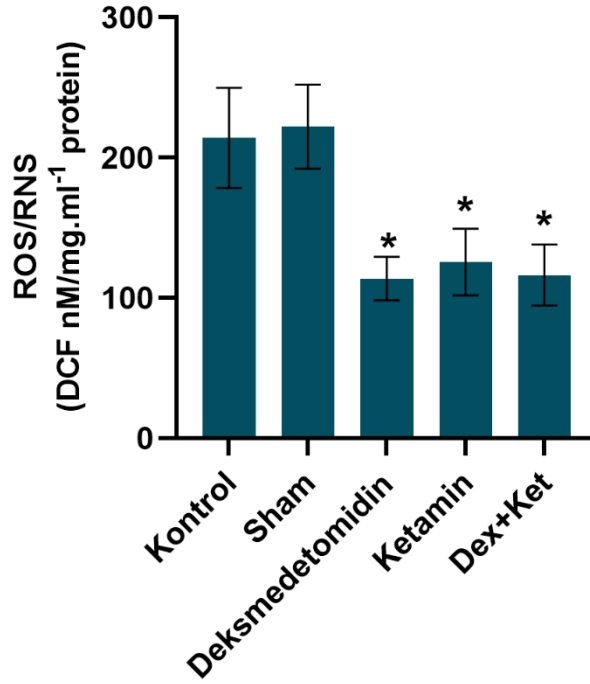


Şekil 2. Sıçan böbreğinde TAC seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu. Veriler 9-10 ayrı deneyi temsil etmektedir ve değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz tek yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir.

*, $p<0,05$, Kontrol ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında

4.1.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Deksmedetomidin, ketamin ve deksmedetomidin ile ketaminin beraber uygulanması böbrek dokusunda ROS/RNS oluşumunda anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır ($p<0,05$). Bununla beraber DEX, KET ve DEX+KET grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. HTK solüsyonun tek başına uygulandığı Sham grubunda kontrol grubuna kıyasla ROS/RNS oluşumunun hafifçe artmış olarak bulunması ancak deksmedetomidin, ketamin veya iki ilacın kombinasyon halinde HTK solüsyonuna eklenmesiyle anlamlı azalma görülmesi, söz konusu ilaçların böbrek dokusunda ROS/RNS oluşumuna karşı koruyucu etkisine işaret etmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Sıçan böbreğinde reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu. Veriler 9-10 ayrı deneyi temsil etmektedir ve değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz tek yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir.

*, $p<0,05$, Kontrol ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında.

Tablo 3. Böbrek Dokusunda Total Antioksidan Kapasite ve Serbest Oksijen/Nitrojen Radikallerinin Ortalama Değerleri

Gruplar	Total Antioksidan Kapasitesi (μM UAE/mg.ml ⁻¹ protein)	ROS/RNS (DCF nM/mg.ml ⁻¹)
Kontrol	41,98 $\pm$ 16,82	214,2 $\pm$ 35,75
Sham	31,37 $\pm$ 11,90	222,2 $\pm$ 29,94
DEX	67,30 $\pm$ 13,46*	114,0 $\pm$ 15,50**
KET	77,62 $\pm$ 22,14*	125,5 $\pm$ 23,74**
DEX+KET	65,15 $\pm$ 20,35*	116,4 $\pm$ 21,73**

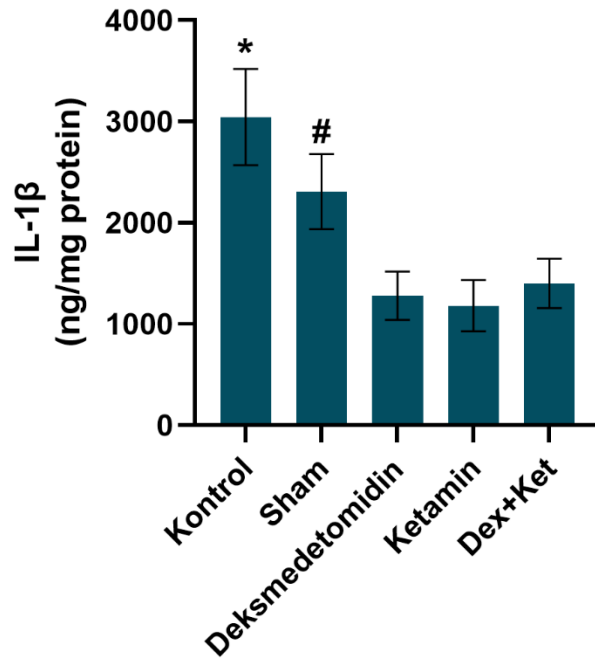
İstatistiksel analiz tek yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir

*, p<0,05, Kontrol ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında

**, p<0,05, Kontrol ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında

4.1.3. IL-1 β

IL-1 β düzeyi kontrol grubunda DEX, KET ve DEX+KET gruplarında göre; sham grubunda DEX ve KET gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). DEX, KET, DEX+KET grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Deksmetomidin ve ketaminin HTK solüsyonuna eklenmesi hem kontrol hem de sham grubuna oranla proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β üretimini azaltırken deksmedetomidin ile ketamin beraber uygulanması sham grubuna kıyasla IL-1 β düzeyinde hafif bir düşüşle seyretse de arada anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Sonuçlar söz konusu ilaçların böbrek dokusunda antiinflamatuvar etkinliğine işaret etmektedir (Şekil 4).



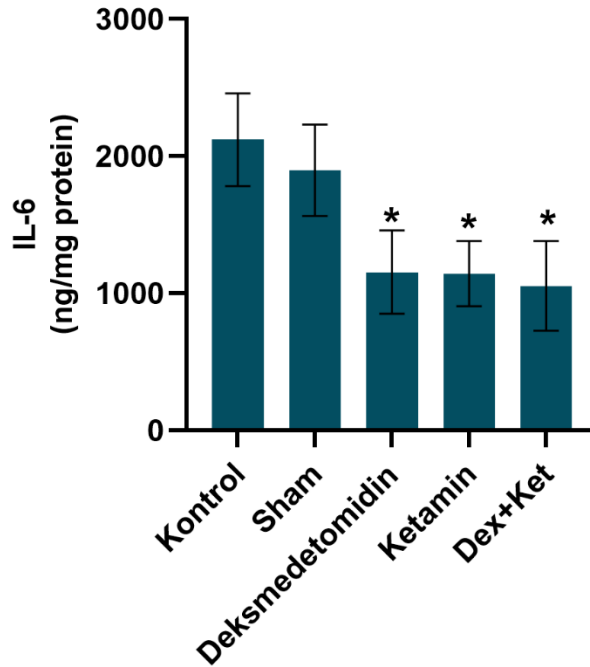
Şekil 4. Sıçan böbreğinde IL-1 β seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu. Veriler 10 ayrı deneyi temsil etmektedir ve değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir.

*, $p<0,05$, DEX, KET ve DEX+KET grupları ile karşılaştırıldığında.

#, $p<0,05$, DEX ve KET grupları ile karşılaştırıldığında.

4.1.4. IL-6

Deksmedetomidin, ketamin ve deksmedetomidin ile ketaminin beraber uygulanması IL-6 düzeyinin kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı şekilde azalmasıyla sonuçlanmıştır ($p<0,05$). DEX+KET grubunda IL-6 düzeyi DEX ve KET gruplarının altında olsa da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sham grubunda HTK solüsyonun tek başına uygulanmasıyla kontrol grubuna kıyasla hafif bir düşüş izlense de anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sonuçlar deksmedetomidin, ketamin ve deksmedetomidin ile ketamin kombinasyonunun böbrekte antiinflamatuvar etkilerine işaret etmektedir (Şekil 5).

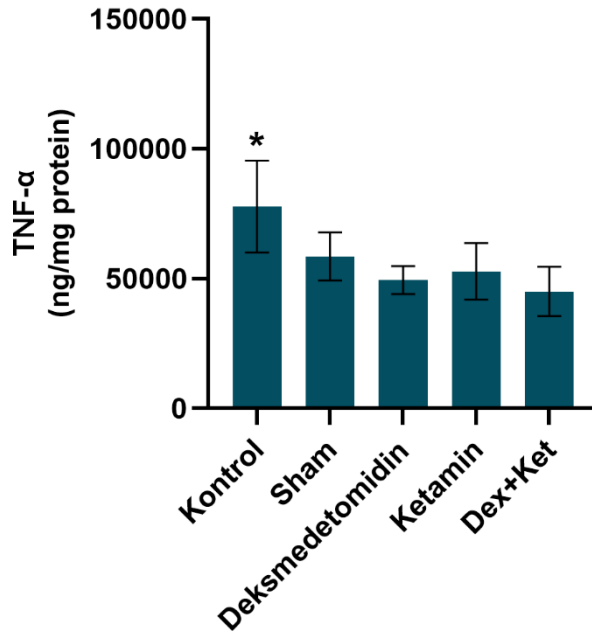


Şekil 5. Sıçan böbreğinde IL-6 seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu. Veriler 10 ayrı deneyi temsil etmektedir ve değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir.

*, $p<0,05$, Kontrol ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında.

4.1.5. TNF- α

TNF- α düzeyleri kontrol grubunda DEX, KET, DEX+KET gruplarına göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). DEX, KET, DEX+KET gruplarında Sham grubuna kıyasla TNF- α düzeyleri hafif azalmış ve en düşük değere iki ilacın kombinasyonu ile ulaşılmış olsa da DEX, KET, DEX+KET ve sham grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Sıçan böbreğinde TNF- α seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu. Veriler 10 ayrı deneyi temsil etmektedir ve değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz tek yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir.

*, $p<0,05$, DEX, KET ve DEX+KET grupları ile karşılaştırıldığında.

Tablo 4. Böbrek Dokusunda IL-1 β , IL-6, TNF- α Ortalama Değerleri

Gruplar	IL-1 β (ng/mg protein)	IL-6 (ng/mg protein)	TNF- α (ng/mg protein)
Kontrol	3044 $\pm$ 473,8*	2121 $\pm$ 338,7	38871 $\pm$ 8854 [†]
Sham	2309 $\pm$ 370,6**	1897 $\pm$ 333,9	32804 $\pm$ 8828
DEX	1281 $\pm$ 238,6	1155 $\pm$ 303,8 [#]	24710 $\pm$ 2709
KET	1182 $\pm$ 253,7	1144 $\pm$ 237,4 [#]	26396 $\pm$ 5441
DEX+KET	1402 $\pm$ 243,0	1053 $\pm$ 327,6 [#]	22531 $\pm$ 4745

IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu için istatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. TNF- α seviyelerinin protein miktarına göre standardizasyonu için istatistiksel analiz tek yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık TUKEY çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir

*, p<0,05, DEX, KET, DEX+KET grupları ile karşılaştırıldığında

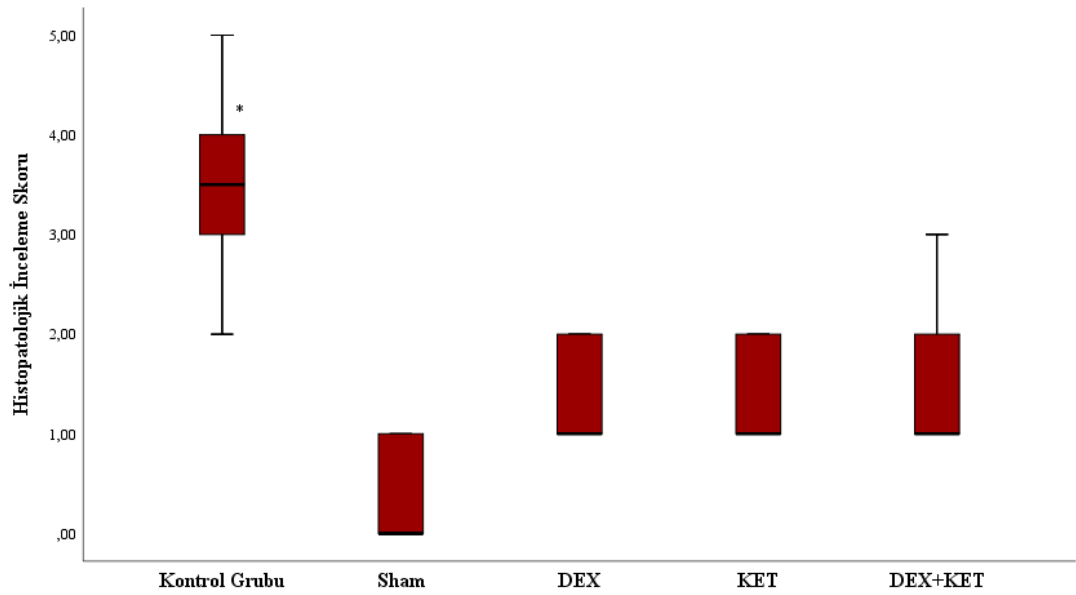
**, p<0,05, DEX ve KET grupları ile karşılaştırıldığında

[#], p<0,05, Kontrol ve Sham grupları ile karşılaştırıldığında

[†], p<0,05, DEX, KET, DEX+KET grupları ile karşılaştırıldığında

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirmede tübüler dilatasyon, bulanık şişme, akut tübüler nekroz, fırçamsı kenar kaybı, fokal çekirdek kaybı, tubulus bazal membranından ayrılma, yangı hücresi, ödem, konjesyon kriter alınarak yapılan histopatolojik skorlamada, Sham, DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol grubuna kıyasla doku hasarı anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur. Sham grubunda histopatolojik skor ile ifade edilen hasar DEX, KET, DEX+KET gruplarına göre bir miktar daha az olarak izlense de bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 5, Şekil 7-12)



Şekil 7. Böbrek dokusunda histopatolojik inceleme skoru. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir

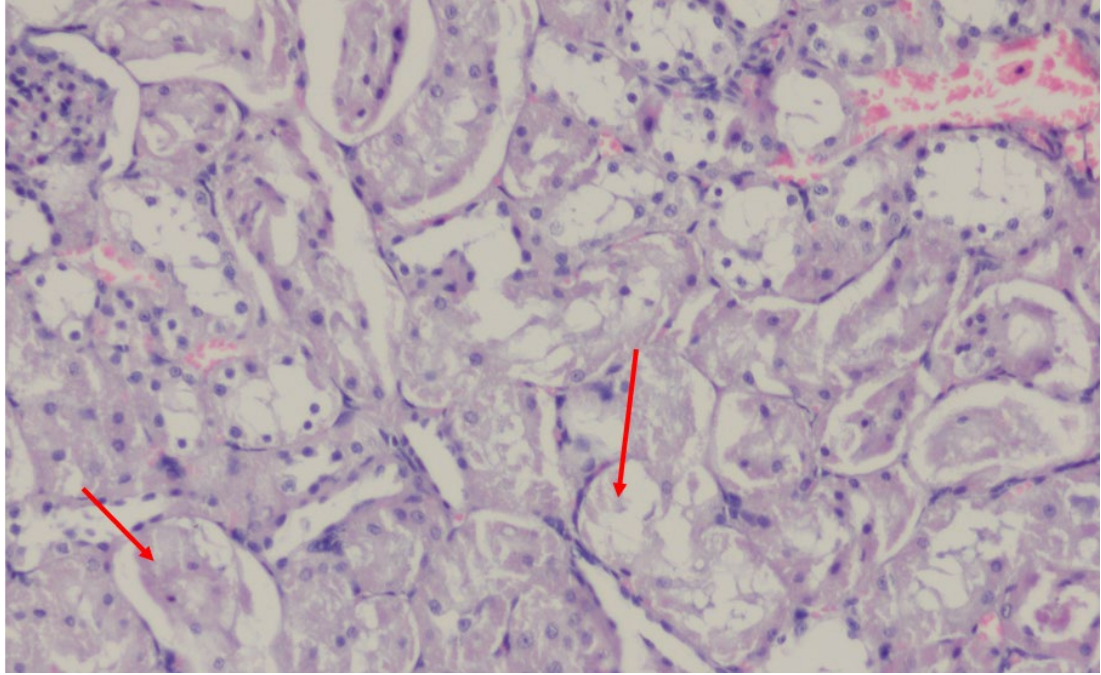
*, $p < 0,05$, Sham, DEX, KET, DEX+KET grupları ile karşılaştırıldığında

Tablo 5. Böbrek Dokusunda Histopatolojik İnceleme Skoru

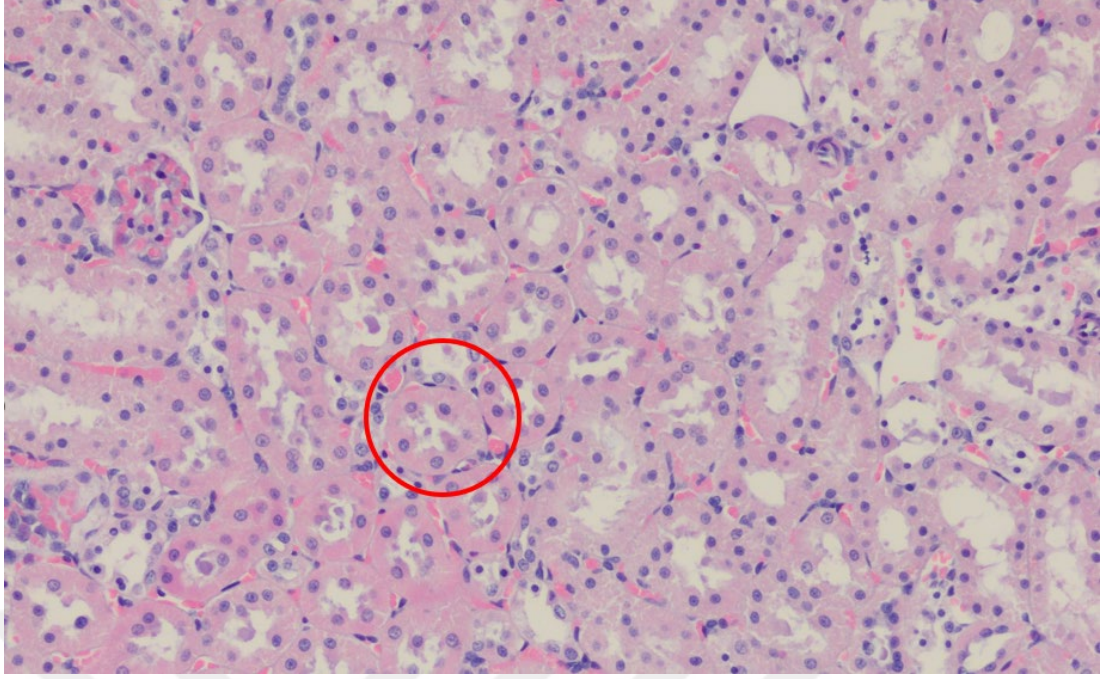
Gruplar	Histopatolojik İnceleme Skoru
Kontrol	3,6±0,97*
Sham	0,4±0,52
DEX	1,3±0,48
KET	1,4±0,52
DEX+KET	1,4±0,7

İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir

*, $p<0,05$, Sham, DEX, KET, DEX+KET grupları ile karşılaştırıldığında



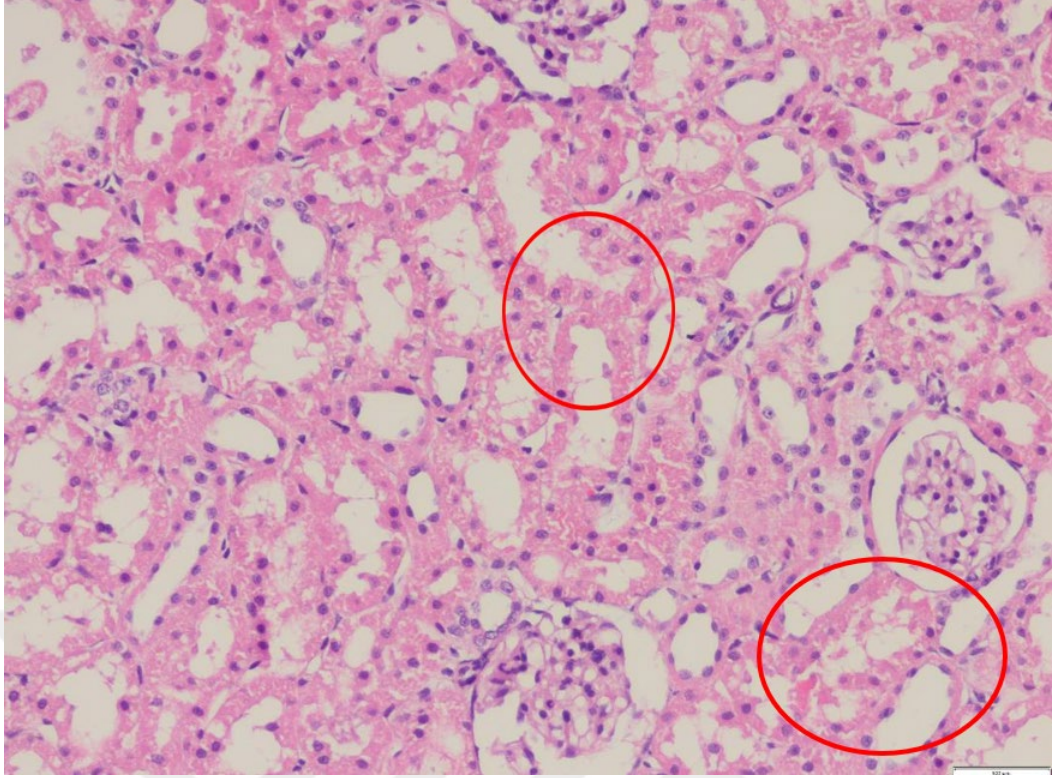
Şekil 8. Kontrol grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü (H&E, x200) Epitelde nükleus kayıpları, bazal membrandan ayrılma, fırçamsı kenar kaybı, sitoplazmada vakuolizasyon



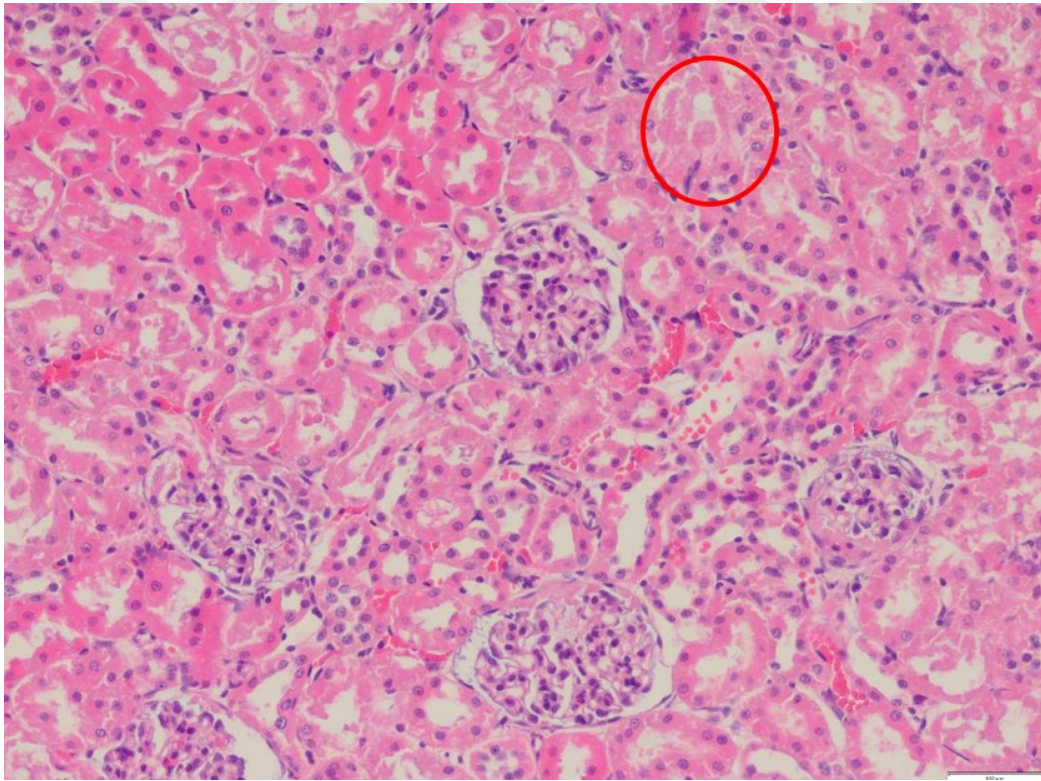
Şekil 9. Sham grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü (H&E, x200) Tübül epitel hücrelerinde fırçamsı kenarlar korunmuş, nükleus kaybı yok, sitoplazmada dejenerasyon ve vakuolizasyon yok



Şekil 10. DEX grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü (H&E, x200) Tübül epitel hücrelerinde fırçamsı kenarlarda düzensizlikler, nükleus kaybı



Şekil 11. KET grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü (H&E, x200) Tübül epitel hücrelerinde fırçası kenarlarda düzensizlikler, nükleus kaybı, sitoplazmada vakuolizasyon



Şekil 12. DEX+KET grubunda sıçan böbrek dokusunun histopatolojik görünümü (H&E, x200) Tübül epitel hücrelerinde fırçası kenarlarda düzensizlikler, nükleus kaybı

5. TARTIŞMA

Mevcut literatürde deksmedetomidinin hem doku düzeyinde hem de santral yollarla tetiklenen antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkiyle nefroprotektif bir ajan olarak renal transplantasyonda ve böbrek hasarına yol açma riski yüksek operasyonlarda kullanımı destekleyen çalışmalar mevcuttur (8–10,117–119,162–164). Benzer şekilde ketaminin de farklı organ sistemleri üzerinde antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerine ve hipoksik-iskemik hasara karşı koruyucu rolüne vurgu yapan çalışmalar bulunmaktadır (156–160). Güncel çalışmalar koruyucu etkinin moleküler mekanizmalarına yoğunlaşmış olup bununla ilgili birçok hayvan çalışması gerçekleştirilmiştir.

İskemik hasara karşı koruyucu etkiyi ex-vivo uygulamada ve organ perfüzyon solüsyonları ile birlikte kullanımda araştırdığımız bu çalışmada ulaşımının kolay, maliyetinin uygun olması ve çalışma kolaylığı sağlamasından dolayı deney hayvanı olarak ratları, organ perfüzyon solüsyonu olarak da dünya genelinde nakil merkezlerinde en çok kullanılan solüsyonlardan biri olan HTK solüsyonunu seçtik.

Bizim yaptığımız çalışmada da nefroprotektif etkinin değerlendirilmesinin odak noktasını proinflamatuvar sitokinler ve antioksidan aktivitenin düzeyi ile histopatolojik inceleme oluşturdu. Literatürde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α deksmedetomidin ve ketaminin nefroprotektif etkisinde antiinflamatuvar özelliklerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da söz konusu etkinin incelenmesi amacıyla IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü. Antioksidan etkinin değerlendirilmesi amacıyla organizmanın oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengesine genel bir bakış sağlayan TAC ve oksidatif stresin bir ölçütü olan ROS ve RNS düzeylerini ölçtük. Ayrıca dokudaki iskemik hasarın değerlendirilmesi için histopatolojik incelemeyi kullandık.

Yaptığımız ölçümlerde TAC düzeyi DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol ve sham grubuna göre daha yüksek($p<0,05$), ROS/RNS düzeyi DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol ve sham grubuna göre daha düşük($p<0,05$) bulunurken üç grubun arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. HTK solüsyonun tek başına uygulandığı Sham grubunda TAC düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha az, ROS/RNS düzeyinin ise daha yüksek bulunması ancak deksmedetomidinin ve ketaminin HTK solüsyonuna eklenmesiyle TAC düzeyinde artış ve ROS/RNS

düzeyinde düşüş izlenmesi, deksmedetomidin ve ketaminin oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. IL-1 β düzeyi kontrol grubunda DEX, KET ve DEX+KET gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlenirken sham grubunda ise DEX ve KET gruplarına kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur($p<0,05$). DEX, KET, DEX+KET grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Sham grubuna kıyasla DEX+KET grubunda IL-1 β düzeyinde bir miktar azalma izlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IL-6 düzeyi DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol ve sham gruba göre daha düşük($p<0,05$) bulunurken üç grubun arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. TNF- α düzeyleri kontrol grubunda DEX, KET, DEX+KET gruplarına göre daha yüksek izlenmiştir ($p<0,05$). DEX, KET, DEX+KET gruplarında sham grubuna kıyasla TNF- α düzeyleri daha düşük izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Histopatolojik değerlendirmede ise, yapılan skorlamada; Sham, DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol grubuna kıyasla doku hasarı anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur($p<0,05$). Sham grubunda histopatolojik skor ile ifade edilen hasar DEX, KET, DEX+KET gruplarına göre bir miktar daha az olarak izlense de bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bulgularımız, deksmedetomidin ve ketamin uygulamasının böbrek dokusu üzerinde, proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki azalma ile karakterize edilen antiinflamatuvar etkiler oluşturduğunu ve histopatolojik hasarı azalttığını ortaya koymaktadır. HTK solüsyonunun tek başına uygulamasına kıyasla deksmedetomidin ve ketamin kullanımı, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtta baskılanma, antioksidan savunma mekanizmalarında güçlenme ile kendini göstermiş olsa da histopatolojik hasarı sınırlama konusunda HTK solüsyonuna karşı aynı üstünlük izlenmemiştir.

Bao ve ark. yaptığı çalışmada Sprague-Dawley ratlarda oluşturulan renal iskemi-reperfüzyon modelinde; deksmedetomidinin 25 $\mu\text{g/kg}$ intraperitoneal enjeksiyonunun histolojik olarak ortaya konulan hasarda anlamlı düzeyde azalma, GSH ve SOD aktivitesiyle ölçülen antioksidan yanıtta artış ve proinflamatuvar belirteçler olan IL-1 β , IL-6, MCP-1 ve TNF- α serum seviyelerinde anlamlı düzeyde düşüşle ilişkili olduğu ortaya konularak antioksidan ve antiinflamatuvar yolla nefroprotektif bir etki gösterdiği ifade edilirken (122) Liang ve ark. aynı dozda intraperitoneal deksmedetomidin uygulamasıyla, sisplatine bağlı oluşan AKI'de azalmış p53 ve kaspaz-3 aktivasyonu ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve MCP-1 seviyelerinde düşüşle ifade edilen antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkileri göstermiştir (165).

Kocoglu ve ark. yaptığı çalışmada Sprague-Dawley ratlar kullanılarak bir iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş ve intraperitoneal 100 µg/kg gibi daha yüksek bir dozda uygulanan deksmedetomidin ile tedavi normal glomerüller ve tübüler hücrelerde hafif ödem ile seyretmiş histopatolojik skor anlamlı olarak düşük bulunmuştur (120). Bizim yaptığımız çalışmada da proinflamatuvar belirteçlerdeki düşüş, antioksidan kapasitedeki artış ve oksidatif streste azalma deksmedetomidinin literatürdeki antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerini desteklerken aynı zamanda böbrekte histopatolojik skorlarda anlamlı olarak düşüş izlenmiştir. Ek olarak bu etkinin söz konusu çalışmalarda kullanılan intraperitoneal uygulama dışında doğrudan böbrek dokusuna uygulama ile de sağlanabileceğini gösterdik.

Lempiäinen ve ark. yaptığı çalışmada deksmedetomidinin I/R hasarına karşı böbrekte koruyucu etkisinin bulunduğu, aynı etkinin periferik etkili α2AR agonisti fadolmidin tarafından sağlanamadığından hareketle deksmedetomidinin nefroprotektif etkilerinin büyük ölçüde santral mekanizmalar ile gerçekleştiği ifade edilmektedir (121). Ancak söz konusu çalışmada hem deksmedetomidin hem de fadolmidin bolusları sonrasında kan basıncında hafif düşmeler izlenirken fadolmidinin α1AR agonizmi dolayısıyla anlamlı kan basıncı düşüşü yalnızca deksmedetomidin infüzyonu alan grupta izlenmiş, bu düşüş serum kreatinin seviyelerinde bir değişiklik yaratmadığından kan basıncına bağlı değişikliklerin çalışma küçük bir rol oynadığı ifade edilmiş ancak iskemik ön koşullanmanın etkileri de tamamen dışlanamamıştır. Bizim çalışmamızda deksmedetomidinin uygulama metodu göz önüne alındığında, santral ve sistemik etkileri dışında doğrudan doku düzeyinde de antiinflamatuvar etki gösterdiğini söylemek mümkündür.

Yang ve ark. ratlarda oluşturdukları iskemi-reperfüzyon modelinde IRI sekonder AKI’de deksmedetomidin uygulamasının renal mikrosirkülasyonu iyileştirdiğini göstermiş ve bundan küçük damarların vazodilatasyonu, antikoagülan etkiyle mikrotromboz oluşumunun engellenmesi, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle endotel fonksiyonunun korunması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmuştur (124). Ancak renal hasarı gösteren biyobelirteçlerde anlamlı bir düşüş tespit edilmemiş olması deksmedetomidin düşük doz (3 µg/kg/saat) uygulamasına bağlanmıştır. Düşük doz kullanıma rağmen deksmedetomidin uygulanan tüm gruplarda bradikardi ile hipotansiyon izlendiği ve renal mikrovasküler kan akışının korunmasına rağmen böbrek hasar belirteçlerinde anlamlı düşüş saptanmadığı göz önüne alınırsa; düşük kan

basıncının mikrovasküler kan akışını korumasına rağmen yetersiz perfüzyon basıncıyla daha fazla böbrek hasarına yol açma veya vazopressör kullanım ihtiyacının doğması bir sorun olarak karşımıza çıkabilir. Sistemik uygulama ile görülen hipotansiyonun da böbrek hasarına katkıda bulunabileceği düşünüldüğünde, çalışmamızda deksmedetomidin için nefroprotektif etkiden yaralanırken Lempiäinen ve ark.(121) ile Yang ve ark.(124) çalışmalarında görülene benzer hemodinamik yan etkileri ortadan kaldırmanın da mümkün olabileceği farklı bir uygulama yolu gösterdik.

Si ve ark. yaptığı çalışmada; in-vitro olarak insan renal proksimal tübüler epitel hücrelerine 0,1 nM ve farelerde oluşturulan I/R modelinde 25 µg/kg intraperitoneal deksmedetomidin uygulanmış ve her iki uygulamada da iskemik hasarda anlamlı azalma izlenmiş; deksmedetomidinin mitokondriyal hasarı ve hücrel apoptozu hafifleterek böbreği iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (125). Benzer şekilde Gu ve ark. yaptığı çalışmada, aynı dozlarla hem in-vitro hem de farelerde oluşturulan I/R modelinde deksmedetomidin uygulamasının nefroprotektif etkisini göstermiştir (166). Zhang ve ark. ise deksmedetomidinin sepsisle ilişkili AKI üzerindeki etkileri ve moleküler mekanizmalarını 1nM uygulamayla in-vitro olarak rat böbrek hücrelerinde ve 30 µ/kg intraperitoneal uygulamayla rat modelinde incelemiş ve oksidatif stresin azaltılması, mitokondriyal dinamiklerin düzenlenmesi ve apoptozun baskılanmasıyla nefroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymuştur (126). Burada deksmedetomidinin nefroprotektif rolünde antiapoptotik mekanizmaların mitokondriyal yolların etkisi üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda mitokondriyal yollar üzerindeki etki doğrudan incelenmemiştir, ancak I/R hasarına bağlı oluşacak ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulmasının mitokondriyal hasara duyarlı hale getirebileceği (125) düşünülürse deksmedetomidinin antioksidan etkisinin mitokondriyal hasar mekanizmaları üzerinde koruyucu etkide bulunabilmesi mümkündür.

Söz konusu çalışmalarda (125,126,166) in-vitro uygulamayla deksmedetomidinin nefroprotektif etkilerinin gözlemlenmesi in-vivo ve sistemik uygulama yolları dışındaki kullanım yollarının araştırılması açısından yol göstericidir. Çalışmamızda buradan hareketle deksmedetomidinin sistemik ve in-vivo uygulamalara bir alternatif olarak ex-vivo kullanımdaki nefroprotektif etkilerini inceledik. Deksmetomidinin söz konusu koruyucu etkilerinin ex-vivo uygulamada

incelenmesine yönelik böbrek dokusu üzerinde bir çalışma bulunmasa da farklı organlarda oluşturulmuş modellerden bahsetmek mümkündür.

Zhou ve ark. farklı dozlarda deksmedetomidinin ex-vivo rat akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde uygulanmasını incelediği çalışmada, doza bağlı etkiyle iskemi-reperfüzyon hasarında azalma, malondialdehid seviyesinde düşüş, süperoksit dismutaz aktivitesinde iyileşme görülürken yüksek dozda (10 nM) akciğer hasarına karşı en güçlü koruyucu etki ortaya çıkmıştır (127). Buradan hareketle deksmedetomidinin antioksidan etkilerinin ex-vivo kullanımda da izlendiğini söylemek mümkündür. Ibacache ve ark. ise yaptığı bir çalışmada, kardiyak iskemi-reperfüzyon modellerinde deksmedetomidinin hem ex-vivo (10nM) hem de in-vivo (1 µg/kg 10 dakika bolus, ardından 15 dakika 0.7 µg/kg/h) uygulamasının kardiyak fonksiyonda iyileşme, myokarddaki iskemik alanda azalma ile ilişkili olduğu, söz konusu koruyucu etkilerin α 2AR antagonisti yohimbin ile azaldığı gösterilmiştir (128).

Literatürdeki birçok çalışmayla deksmedetomidinin nefroprotektif etkileri ortaya konmuş olsa da sistemik yan etkilerden ve uygulama zorluklarından kaçınılacak şekilde ex-vivo kullanımını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Deksmetomidinin kalp ve akciğer gibi organlarda ex-vivo kullanımla da iskemik hasarı azalttığı, antiinflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiğini göz önüne alarak yaptığımız çalışmada böbrek naklinde donör organda iskemi riskinin yüksek olduğu donör nefrektomi sonrası dönemde organ perfüzyon solüsyonu içinde kullanımının iskemik hasara karşı koruyucu etkisini araştırdık. Böylece hem sistemik uygulamanın zorluklarını en aza indirmeyi hem de organ perfüzyon solüsyonlarının koruyucu etkisini arttırmaya yönelik çalışmalara katkı sunmayı hedefledik. Çalışmamızda Zhou ve ark. (127) akciğer dokusu üzerinde gerçekleştirdiği çalışmaya benzer dozda deksmedetomidin kullanarak benzer şekilde antioksidan etkileri değerlendirdik. Yaptığımız ölçümlerde DEX grubunda böbrek dokusunda TAC düzeyinde kontrol ve sham gruplarına kıyasla anlamlı bir artış mevcuttur ($p<0,05$). Benzer şekilde DEX grubunda ROS/RNS düzeyinde kontrol ve sham gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma söz konusudur ($p<0,05$). Bu sonuçlar, deksmedetomidinin ex-vivo uygulamada da dokuda antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir ve mevcut literatürü destekler niteliktedir.

Deksmedetomidinin nefroprotektif etkileriyle renal transplantasyonda ve böbrek hasarına yol açabilecek cerrahi prosedürlerde kullanımına dair insanlar üzerinde yapılan çalışmalar da mevcuttur. Peng ve ark. 1308 hastayı içeren dokuz randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği yakın zamanlı bir meta analizinde perioperatif deksmedetomidin kullanımında kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarında anlamlı düzeyde azalma izlenmiştir (117). Chen ve ark. yaptığı, renal transplantasyon uygulanan 797 hastayı kapsayan tek merkezli, retrospektif bir kohort çalışmasında, operasyon boyunca 0,24-0,6 µg/kg/h iv deksmedetomidin infüzyonu uygulanan hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu insidansının, enfeksiyon riskinin, akut rejeksiyon riskinin, genel komplikasyonların ve hastane yatış süresinin azaldığı ifade edilmiştir (118). Shan ve ark. tarafından yapılan deksmedetomidinin kardiyak ölüm sonrası donasyonla (DCD) böbrek nakli yapılanlarda gecikmiş greft fonksiyonu üzerine etkilerini inceleyen tek merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışmada; alıcılarda intraoperatif 0,4 µg/kg/h ve postoperatif 0,1 µg/kg/h olacak şekilde 24 saatlik deksmedetomidin uygulamasının ilk haftada diyaliz ihtiyacı olarak tanımlanan gecikmiş greft fonksiyonunu yan etkilere yol açmadan azalttığı gösterilmiştir (119). Bu çalışmalar, bizim de araştırdığımız, deksmedetomidinin nefroprotektif etkisinin klinik kullanımdaki karşılığını ifade etmektedir.

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında; deksmedetomidin antiinflamatuvar, antiapoptotik, antioksidan etkilere sahip olup bu etkilerini sistemik uygulama dışında ex-vivo uygulamada ve direkt doku düzeyinde etki ile de gösterebilmektedir. Sham grubuna kıyasla DEX grubunda sonuçların iyileşmiş olması deksmedetomidinin HTK solüsyonunun kısıtlılıklarının giderilmesi ve böbrek nakillerinde iskemik hasarın önlenmesiyle sonuçların iyileştirilmesi için bir seçenek olarak değerlendirilebileceğini söylemek mümkündür. Ayrıca deksmedetomidinin ex-vivo uygulama ile bradikardi, hipotansiyon, vazopressör ihtiyacı, gereksiz sıvı yüklemesi gibi olumsuzluklardan kaçınarak kullanımıyla da nefroprotektif bir ajan olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Demirkıran ve ark. yaptığı ratlar üzerinde iskemi-reperfüzyon hasarında ketaminin farklı dozlarının etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada; farklı gruplara intraperitoneal 3-10-30-60-80 mg/kg ketamin uygulamasının dokular üzerinde, özellikle 3 mg/kg dozda belirgin olan, SOD, GPx aktivitesinde artış, TNF-α, IL-1β, IL-6 düzeyinde azalma, histopatolojik olarak gösterilen hasarda azalma ile

iskemi-reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azalttığı ve antiinflamatuvar, antioksidan etkide olduğu ortaya konmuştur (157). Xingwei ve ark. ratlarda pnömoperitonyum ile intraabdominal basınç artışının neden olduğu aşırı oksidan molekül üretimi ve doku hasarının araştırıldığı bir modelde; 5 mg/kg ve 10 mg/kg intraperitoneal ketamin ile ön koşullandırma sonrası karaciğer, böbrek, akciğer ve bağırsak doku hasarının incelenmesinde MDA, IL-6, TNF-alfa seviyelerinde düşüş ve histopatolojik olarak gösterilen inflamasyon ve doku iskemisinde azalma ile ketaminin doza bağlı etkiyle koruyucu rol oynadığı ortaya konmuştur (158). Yuzer ve ark. ratlarda renal iskemi-reperfüzyon modelinde serbest radikallerin neden olduğu hasarı azaltmada intravenöz anesteziklerin kullanımının etkinliğini araştırdığı çalışmada, intraperitoneal 20 mg/kg ketaminin MDA, SOD, CAT ölçümleri ve histopatolojik analiz ile gösterilen, böbrek I/R hasarı üzerinde antioksidan mekanizmalarla koruyucu etkisi ifade edilmiştir (156). Çalışmamızda, KET grubunda kontrol ve sham gruplarına kıyasla daha yüksek TAC değerleri ve daha düşük ROS/RNS, IL-1 β , IL-6 seviyelerinin yanı sıra kontrol grubuna kıyasla daha düşük TNF- α düzeyleri gösterilmiştir. Bu bulgular, ketaminin literatürde bildirilen antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerini doğrular niteliktedir. Ayrıca, çalışmamızda bu etkinin intraperitoneal uygulama dışında doğrudan böbrek dokusuna uygulama ile de sağlanabileceğini gösterdik

Pundir ve ark. yaptıkları çalışmada, renal iskemi reperfüzyon hasarının NMDA reseptör aktivasyonuna bağlı ciddi oksidatif stres ile ilişkili olduğu hipotezinden yola çıkarak, IRI kaynaklı AKI'de NMDA reseptörünün allosterik bölgelerinin modülasyonunun etkisi araştırmak üzere bir rat modeli oluşturmuşlardır (160). Bu çalışmada, NMDA agonisti glutamat ve poliamin bağlanma bölgesi agonisti spermidinin oksidatif stresi ve iskemi-reperfüzyon kaynaklı AKI'yi önemli ölçüde ağırlaştırdığı gözlenmiştir. Glisin bağlanma bölgesi inhibitörü kinürenik asit, poliamin bağlanma bölgesi inhibitörü ketamin, kanal blokajı yapan magnezyum sülfat gibi çeşitli NMDA reseptör antagonistlerinin ise IRI kaynaklı AKI'yi hafiflettiği ve oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Sonuç olarak bu veriler, NMDA reseptörlerinin böbrekteki iskemik hasardaki rolünü göstermiştir. Ketaminin koruyucu etkisinin anestezik dozdan önemli ölçüde daha yüksek bir dozda ortaya çıktığı ve anestezik dozunun böbrek üzerinde yeterli koruyucu bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir. Benzer bir hipotezden yola çıkarak Chang ve ark. yaptığı, akut hipoksiye maruz kalan küçükbaş fetüslerinde hipoksi ile indüklenen akut böbrek

hasarında, renal NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı reaktif oksijen türlerinin üretiminde ve kalsiyum salınımında artış sonucu apoptoz ve tübüler hücre nekrozunun önlenmesinde ketaminin rolünü araştıran bir çalışmada; ketamin uygulamasının renal kortekste inflamatuvar yanıtları baskılayarak, makrofaj sayısını azaltarak, metabolizmayı arttırarak iskemik böbrek hasarından korunmak için terapötik potansiyele sahip olabileceği ifade edilmiştir (159). Ketaminin NMDA antagonizmasıyla iskemik hasarda koruyucu etkisine dair çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda ketaminin gösterilen antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerine aracılık eden mekanizmalar incelenmemiştir. Ancak yapılan değerlendirmelerde gösterilen antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler bahsedilen çalışmalarla örtüşür niteliktedir.

Demirkıran ve ark. (157) yaptıkları çalışmada ketaminin intraperitoneal farklı dozlarının etkilerini incelerken 3 mg/kg ketaminin I/R hasarı olan böbrekte koruyucu olduğunu ve incelenen daha yüksek dozların gerekli olmadığını ifade etmiştir. Burada kullanılan 3-10-30-60-80 mg/kg dozlar arasında TNF- α ve MDA seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşerken farklı doz uygulamaları arasında anlamlı fark bulunamamış, 3 mg/kg dozda IL-1 β ve IL-6 seviyeleri ile histopatolojik skorda kontrol grubuna göre anlamlı düşüş izlenirken aynı etki diğer dozların uygulandığı gruplarda izlenememiştir. Bu sonuçlar, ilgili çalışmada, ketaminin semptomimetik etkiyle yüksek kan katekolamin konsantrasyonlarına yol açması sonucu koruyucu etkisinde azalma olabileceği yönünde yorumlanmıştır. Xingwei ve ark. (158) ise 5mg/kg doza kıyasla 10 mg/kg dozunda intraperitoneal ketamin uygulamasının kan basıncını arttırmadan veya ciddi sempatik sinir sistemi uyarısına yol açmadan daha iyi organ koruması sağladığını ifade etmiştir. Yuzer ve ark. (156) ise intraperitoneal 20 mg/kg ketaminin nefroprotektif etkisini göstermiştir. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde, ketaminin nefroprotektif etkisinden faydalanmak için gerekli optimum doza dair bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra, ketaminin semptomimetik etkileri ve katekolamin seviyelerini yükselttiği dikkate alındığında, nefroprotektif etkisinden faydalanırken hemodinamik stabilitenin sağlanması zorunluluğu, sistemik uygulama yöntemlerini kısıtlayan bir etken olarak öne çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ketaminin ex-vivo uygulamada da literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde nefroprotektif etki göstermiş olması, ketaminin organ perfüzyon solüsyonları ile kullanımının sistemik uygulamaya dair kısıtlılık ve riskleri

ortadan kaldırabilecek yeni bir uygulama yolu olarak değerlendirilmesinin önünü açmaktadır.

Deksmedetomidin ve ketaminin nefroprotektif etkilerinin ortaya konulmasını takiben bu ajanların etkilerinin karşılaştırılması ve kombine kullanımdaki koruyucu etkilerinin araştırılması için çalışmalar yapılmıştır. Ketaminin hemodinami üzerindeki semptomimetik etkileri (144) ile deksmedetomidinin vasküler endotel hücrelerindeki $\alpha 2AR$ aktivasyonu, sempatik deşarjın inhibisyonu ve vagal aktivitede artış ile vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açtığı (110,111) düşünülürse, bu iki ajanın birbirlerinin hemodinamik yan etkilerini giderme potansiyeli kombine kullanımlarını gündeme getirmiştir.

Heil ve ark. ratlar üzerinde yaptığı akut iskemik inmede düşük doz ketamin ile deksmedetomidinin beyin ve akciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkilerini incelendiği bir çalışmada, ketamine kıyasla deksmedetomidin hem beyinde hem de akciğerde daha az enflamasyon ve endotel hücre hasarıyla ilişkilendirilmiştir.(167) Bizim çalışmamızda DEX ve KET gruplarının her ikisinde de kontrol ve sham grubuna kıyasla anlamlı düzeyde antiinflamatuvar ve antioksidan etki gözlenmiş olsa da bu iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir. Söz konusu çalışmada iv uygulama metodu kullanılmış ve beyin ile akciğer dokusu incelenmişken bizim çalışmamızda doğrudan doku düzeyinde uygulamanın tercih edilmesi ve incelemenin böbrek dokusunda gerçekleştirilmiş olması sonuçlardaki bu farklılığı açıklayabilir. Örnek olarak; Guler ve ark. ratlarda kardiyak iskemi/reperfüzyon hasarında deksmedetomidin ve ketaminin etkilerini karşılaştırmayı amaçlayan çalışmasında deksmedetomidin ve ketaminin myokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada benzer etkilere sahip olduğu, her ikisinin de hem inflamatuvar yanıt üzerinde hem de oksidatif stres üzerinde kontrol grubuna kıyasla azaltıcı bir etkisi olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ifade edilmektedir (168). Bizim çalışmamızın çıktıları da bu sonuçlarla örtüşür niteliktedir.

Yang ve ark. yaptığı çalışmada, endotoksemili ratlarda ventilatör ilişkili akciğer hasarına karşı ketamin-deksmedetomidin kombinasyonunun, inflamatuvar yanıtta baskılanma ile koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur (169). Yine Yang ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada, deksmedetomidin, ketamin ve deksmedetomidin-ketamin kombinasyonunun hemorajik şok modeli oluşturulan

ratlarda akut akciğer hasarına etkisini araştırmış, sham grupta ve ilaçların tek başlarına kullanımında ağır akciğer hasarı izlenirken kombine kullanımda hafif akciğer hasarı gözlenmiş ve pulmoner inflamatuvar sitokinlerde baskılanma izlenmiştir (161). Bu sonuçlar deksmedetomidin ve ketaminin kombinasyonunun ilaçların tek başına kullanımına göre daha güçlü antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu yönünde yorumlanmıştır. Deksmetomidin ve ketaminin tek başlarına yeterli etkiye bulunamamış olmasının nedeni kullanılan ilaç dozlarının düşük olmasına şeklinde ifade edilirken kombine kullanımda artan etkinin aditif mi sinerjistik mi olduğuna dair çalışmalara ihtiyaç duyulduğu dile getirilmiştir.

Bizim çalışmamızda DEX+KET grubunda belirgin antiinflamatuvar ve antioksidan etki izlenirken ilaçların tek tek veya kombine kullanımı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Burada gerek ilaçlar için farklı uygulama yolları seçilmesi (Yang ve ark. çalışmalarında (161,169) iv uygulama yolu seçilmiştir) gerekse farklı dokuların kullanılması ve bizim çalışmamızda ex-vivo uygulama sonrası solüsyonlarda bekletilen dokuların inceleme altına alınmasının sonuçlara dair farklılık yaratması mümkündür.

Su-Pei ve ark. deksmedetomidin ve ketamin kombinasyonunun anestezik etkisini araştırdığı hayvan çalışmasında; analjezik, hipnotik, anterograd amnezi etkilerinde iki ilacın kombine kullanımda sinerjistik etki gösterdiğini ifade ederken santral ve periferik etkili $\alpha 2$ AR antagonisti atipamezol ile bu etkilerin tama yakın geri çevrilebilmesi deksmedetomidin ve ketaminin kombine kullanımında görülen sinerjistik etkiye $\alpha 2$ AR aracılık ettiği yönünde yorumlanmıştır (170). Bizim çalışmamızda DEX, KET ve DEX+KET gruplarında nefroprotektif etki izlenmiştir, ancak üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buradan hareketle, çalışmamızda DEX+KET grubunda DEX ve KET gruplarına göre anlamlı bir etki artışı görülemediği olması, $\alpha 2$ AR doygunluğuna bağlı bir tavan etkisi nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. Ancak bu etkiyi doğrulamak amacıyla ketamin ile deksmedetomidinin kombine kullanımında hücre düzeyindeki etki mekanizmalarını aydınlatacak ve organ koruyucu etki için her iki ajanın da optimal dozlarını tespit edecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Son dönem böbrek hastalığında böbrek nakli hayat kurtarıcı bir tedavi olup aynı zamanda yaşam kalitesinde artış ve sağlık hizmeti maliyetlerinde azalma ile ilişkilidir. Nakil ihtiyacı ve donör sayısı arasındaki önemli farktan hareketle donör organların korunmasına yönelik çalışmalar yaygın şekilde sürmektedir. Donör organın iskemik hasarı, neden olduğu postoperatif olumsuz sonuçlarla böbrek nakillerinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalarla farklı organlar üzerinde iskemik hasardan koruyucu etkisi ortaya konulmuş olan ketamin ve deksmedetomidinin, organ perfüzyon solüsyonları ile birlikte ex-vivo uygulamada da etkin olduğunu, antiinflamatuvar ve antioksidan etkiyle nefroprotektif özellik gösterdiğini sonuçlarımızla destekledik.

Biyokimyasal incelemelerde iskemiye bağlı ortaya çıkan inflamasyon ile doku düzeyinde oksidatif stresin düzeyini ve ketamin ile deksmedetomidinin buna etkisini belirlemek için IL-1 β , IL-6, TNF- α , TAC ve ROS/RNS düzeylerini ölçtük. Çalışmamız sonucunda deksmedetomidin, ketamin ile bu ilaçların kombine kullanımının antiinflamatuvar etki gösterdiğini, oksidatif strese bağlı ürünlerin oluşumunu azalttığını, antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiğini gösterdik.

Histopatolojik incelemelerde iskemik hasarın doku düzeyindeki sonuçlarını ve ketamin ile deksmedetomidinin buna etkisini inceledik. Yapılan histopatolojik skorlamada deksmedetomidin, ketamin ile bu ilaçların kombine kullanımının kontrol grubuna kıyasla doku hasarını azalttığı görüldü. Ancak HTK grubu ile DEX, KET ve DEX+KET grupları arasında anlamlı bir fark bulunmaması nedeniyle, histopatolojik incelemede izlenen, doku hasarındaki azalmayı doğrudan deksmedetomidin ve ketamin kullanıma atfetmek mümkün değildir. HTK solüsyonuna kıyasla, deksmedetomidin veya ketamin içeren solüsyonların biyokimyasal analizlerde ortaya koyduğu avantajların, doku hasarını sınırlama konusunda da geçerli olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilebilir.

Yaptığımız çalışmada, literatürde sistemik uygulamada koruyucu etkilerinin yanı sıra çeşitli hemodinamik yan etkilere de yol açtığı görülen deksmedetomidin ve ketaminin ex-vivo kullanımda da benzer koruyucu etkilere sahip olduğunu ortaya

koyduk. Böylece söz konusu yan etkilerden kaçınarak da bu koruyucu etkilerden faydalanmanın mümkün olacağı farklı bir uygulama yolu gösterdik.

Dünya genelinde en yaygın kullanılan organ koruma solüsyonlarından biri olan HTK solüsyonuna deksmedetomidin ve ketaminin eklenmesiyle inflamasyon ve oksidatif strese azalmanın olduğunun gösterilmesiyle organ koruma solüsyonlarının geliştirilmesi ve etkisinin güçlendirilmesine yönelik çalışmalara katkı sunduk.

Sonuç olarak: Çalışmamızın sonucunda, deksmedetomidin ve ketaminin literatürde söz edilen antiinflamatuvar, antioksidan özelliklerini ve iskemik hasara karşı koruyucu etkisini bulgularımızla destekledik. Her iki ajanın da böbreğin iskemik hasarında, organ perfüzyon solüsyonları ile beraber ex-vivo uygulamasının nefroprotektif etkisini göstermiş olduk. Yaptığımız değerlendirmeler bu etkinin antiinflamatuvar ve antioksidan mekanizmalarla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda deksmedetomidin ve ketaminin geleneksel sistemik uygulama metotlarına alternatif bir kullanım yolu gösterdik. Sonuçlarımızdan hareketle, deksmedetomidin ve ketaminin, donör böbreğin iskemik hasarının azaltılması ve mevcut organ koruma solüsyonlarının etkisinin arttırılması amacıyla kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ancak her iki ajanın koruyucu etkisine aracılık eden mekanizmaların aydınlatılması, kombine kullanımdaki etkileşimlerinin araştırılması ve klinik kullanımda uygulanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Sıçan Böbreğinde Deksmetomidin ve Ketamin İçeren Organ

Perfüzyon Solüsyonunun Nefroprotektif Etkileri

Giriş: Böbreğin iskemik hasarı, böbrek nakillerinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Anestezide kullanılan deksmedetomidin ve ketaminin iskemik hasara karşı koruyucu özelliklere sahip olabileceği ifade edilmektedir. Bu çalışmada donör nefrektomi sonrası dönemde organ perfüzyon solüsyonları ile perfüze edilen böbrek dokusunda oluşan iskeminin gözlenmesi ve deksmedetomidin ile ketaminin bu iskemik hasara karşı nefroprotektif etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada beş grup oluşturuldu. Her grupta on adet wistar albino rat kullanıldı. Perfüzyon için iliak bifurkasyondan ve renal arterin proksimalinden olacak şekilde aort iki yerden klemplenerek kanüle edildi. Sonrasında böbrek dokusu Kontrol(K) grubunda serum fizyolojik, Sham(S) grubunda HTK solüsyonu, DEX grubunda 10 nmol/cc dozunda deksmedetomidin içeren HTK solüsyonu, KET grubunda 10 µmol/cc dozunda ketamin içeren HTK solüsyonu, DEX+KET grubunda 10 nmol/cc dozunda deksmedetomidin ve 10 µmol/cc dozunda ketamin içeren HTK solüsyonu ile perfüze edildi. Böbrek dokuları perfüze edilmesinin ardından çıkartıldı ve her gruba ait dokular kendi grubunda perfüzyonda kullanılan solüsyonun içerisinde +4°C’de beklemeye alındı. Dokular 12 saat sonra solüsyonlardan çıkartılarak dokuda Total Antioksidan Kapasite (TAC), Reaktif Oksijen ve Nitrojen Ürünleri (ROS/RNS), İnterlökin 1β (IL-1β), İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktör-α(TNF-α) seviyeleri ölçüldü, histopatolojik ve inceleme yapıldı.

Bulgular: Yapılan ölçümlerde TAC düzeyi DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol ve sham gruba göre daha yüksek(p<0,05), ROS/RNS ve IL-6 düzeyi DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol ve sham gruba göre daha düşük(p<0,05) bulunurken üç grubun arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. IL-1β düzeyi kontrol grubunda DEX, KET ve DEX+KET gruplarında göre; sham grubunda DEX ve KET gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur(p<0,05). DEX, KET, DEX+KET grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. TNF-α düzeyleri kontrol

grubunda DEX, KET, DEX+KET gruplarına göre daha yüksek($p<0,05$) bulunurken sham grubu ile DEX, KET, DEX+KET grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Histopatolojik skorlamada, Sham, DEX, KET, DEX+KET gruplarında kontrol grubuna kıyasla doku hasarı anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur. Sham grubunda histopatolojik skor ile ifade edilen hasar DEX, KET, DEX+KET gruplarına göre bir miktar daha az olarak izlense de bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Sonuç: Organ perfüzyon solüsyonlarında ketamin ve deksmedetomidin kullanımı sıçan böbreğinde nefrektomi sonrası görülen iskemik hasara karşı nefroprotektif etkiye sahip olabilir. Bununla beraber deksmedetomidin ve ketaminin tek başına kullanımı ile kombine şekilde kullanımları arasında böbrek koruyucu etkiye dair fark izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, Ketamin, HTK, Böbrek yetmezliği, Transplantasyon, Nefroprotektivite

8. ABSTRACT

Nephroprotective Effects of Organ Perfusion Solution Containing Dexmedetomidine and Ketamine in Rat Kidney

Introduction: Renal ischemic injury emerges as a significant challenge in kidney transplantation. Dexmedetomidine and ketamine, commonly used in anesthesia, are reported to possess protective properties against ischemic damage. This study aimed to observe ischemic changes in kidney tissue perfused with organ perfusion solutions during the post-donor nephrectomy period and to evaluate the nephroprotective effects of dexmedetomidine and ketamine against this ischemic injury.

Materials and Methods: Five groups were established in the study, each consisting of ten Wistar albino rats. For perfusion, the aorta was clamped at two points—at the iliac bifurcation and proximally to the renal artery—before being cannulated. The kidney tissue was then perfused as follows: with physiological saline in the Control (K) group, with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) solution in the Sham (S) group, with HTK solution containing 10 nmol/cc dexmedetomidine in the DEX group, with HTK solution containing 10 μ mol/cc ketamine in the KET group, and with HTK solution containing 10 nmol/cc dexmedetomidine and 10 μ mol/cc ketamine in the DEX+KET group. After perfusion, the kidney tissues were extracted and stored at +4°C in the respective perfusion solutions used for each group. After 12 hours, the tissues were removed from the solutions, and the levels of Total Antioxidant Capacity (TAC), Total Reactive Oxygen Species/Reactive Nitrogen Species (ROS/RNS), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) were measured. Histopathological examination was performed.

Findings: The measurements revealed that TAC levels were significantly higher in the DEX, KET, and DEX+KET groups compared to the control and sham groups ($p < 0.05$). Conversely, ROS/RNS and IL-6 levels were significantly lower in the DEX, KET, and DEX+KET groups compared to the control and sham groups ($p < 0.05$), with no significant differences observed among the three experimental

groups. IL-1 β levels were found to be significantly higher in the control group compared to the DEX, KET, and DEX+KET groups, and in the sham group compared to the DEX and KET groups ($p<0.05$). No significant differences were observed among the DEX, KET, and DEX+KET groups. TNF- α levels were significantly higher in the control group compared to the DEX, KET, and DEX+KET groups ($p<0.05$), while no significant differences were observed between the sham group and the DEX, KET, or DEX+KET groups. In histopathological scoring, tissue damage was found to be significantly reduced in the Sham, DEX, KET, and DEX+KET groups compared to the control group. Although the damage indicated by histopathological scoring appeared to be slightly lower in the Sham group compared to the DEX, KET, and DEX+KET groups, no statistically significant difference was observed among these groups.

Conclusion: Incorporating ketamine and dexmedetomidine into organ perfusion solutions may offer nephroprotective benefits against ischemic damage in rat kidneys after nephrectomy. However, no notable difference in renal protection was found between the use of dexmedetomidine or ketamine separately and their combination.

Key Words: Dexmedetomidine, Ketamine, HTK, Renal Failure, Transplantation, Nephroprotection

9. KAYNAKLAR

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 22];66(1):s03–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/MSYFJQpZVgQdc69PGyqN3TS/?lang=en>
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jun 23];11(7). Available from: </pmc/articles/PMC4934905/>
3. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. The Lancet [Internet]. 2021 Aug 28 [cited 2024 Jun 23];398(10302):786–802. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621005195/fulltext>
4. Yaghoubi M, Cressman S, Edwards L, Shechter S, Doyle-Waters MM, Keown P, et al. A Systematic Review of Kidney Transplantation Decision Modelling Studies. Applied Health Economics and Health Policy 2022 21:1 [Internet]. 2022 Aug 9 [cited 2024 Jun 23];21(1):39–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40258-022-00744-x>
5. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. World J Transplant [Internet]. 2015 Jun 6 [cited 2024 Jun 23];5(2):52. Available from: </pmc/articles/PMC4478600/>
6. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. Am J Nephrol [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2024 Jun 23];52(2):98–107. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000514550>
7. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. Vol. 123, British Journal of Anaesthesia. Elsevier Ltd; 2019. p. 777–94.
8. Chima AM, Mahmoud MA, Narayanasamy S. What Is the Role of Dexmedetomidine in Modern Anesthesia and Critical Care? Vol. 40, Advances in Anesthesia. Academic Press Inc.; 2022. p. 111–30.

9. Mahmoud M, Barbi E, Mason KP. Dexmedetomidine: What's new for pediatrics? a narrative review. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020. p. 1–23.
10. Zhao S, Wu W, Lin X, Shen M, Yang Z, Yu S, et al. Protective effects of dexmedetomidine in vital organ injury: crucial roles of autophagy. Cell Mol Biol Lett [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 13];27(1):1–19. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s11658-022-00335-7>
11. Ma J, Chen Q, Li J, Zhao H, Mi E, Chen Y, et al. Dexmedetomidine-mediated prevention of renal ischemia-reperfusion injury depends in part on cholinergic anti-inflammatory mechanisms. Anesth Analg [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jul 14];130(4):1054–62. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2020/04000/dexmedetomidine_mediated_prevention_of_renal.35.aspx
12. Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: A versatile tool for anesthesia and analgesia. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jul 15];33(5):633–8. Available from: https://journals.lww.com/co-anesthesiology/fulltext/2020/10000/ketamine__a_versatile_tool_for_anesthesia_and.4.aspx
13. Liang J, Wu S, Xie W, He H. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway. Drug Des Devel Ther. 2018 Apr 16;12:845–53.
14. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. Vol. 47, Primary Care - Clinics in Office Practice. W.B. Saunders; 2020. p. 585–95.
15. Floris M, Lepori N, Angioi A, Cabiddu G, Piras D, Loi V, et al. Chronic Kidney Disease of Undetermined Etiology around the World. Kidney Blood Press Res [Internet]. 2021 Apr 19 [cited 2024 Jun 23];46(2):142–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000513014>
16. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. Circ Res [Internet]. 2023 Apr 14 [cited 2024 Jun 23];132(8):1050–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37053276/>

17. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. Vol. 322, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019. p. 1294–304.
18. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jun 23];39(1):33. Available from: [/pmc/articles/PMC8569052/](#)
19. Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, et al. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jun 23];38(2):994. Available from: [/pmc/articles/PMC7889525/](#)
20. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 23];25(2):399–406. Available from: [/pmc/articles/PMC3904564/](#)
21. NICE Guideline. Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline [Internet]. 2021. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng203
22. Clarke AL, Zaccardi F, Gould DW, Hull KL, Smith AC, Burton JO, et al. Association of self-reported physical function with survival in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Jun 23];12(1):122. Available from: [/pmc/articles/PMC6366129/](#)
23. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jun 23];9(2):235. Available from: [/pmc/articles/PMC5879959/](#)
24. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jun 23];102(5):974–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36202661>

25. Song MK. Quality of Life of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Receiving Conservative Care without Dialysis. *Semin Dial* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jun 23];29(2):165–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sdi.12472>
26. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ* [Internet]. 2019 Oct 31 [cited 2024 Jun 23];367:38. Available from: <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5873>
27. Tamura MK, Desai M, Kappahn KI, Thomas IC, Asch SM, Chertow GM. Dialysis versus medical management at different ages and levels of kidney function in veterans with advanced CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jun 23];29(8):2169–77. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2018/08000/dialysis_versus_medical_management_at_different.18.aspx
28. Kalantar-Zadeh K, Wightman A, Liao S. Ensuring Choice for People with Kidney Failure - Dialysis, Supportive Care, and Hope. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2024 Jun 23];383(2):99–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640129/>
29. Kalantar-Zadeh K, Li PKT, Tantisattamo E, Kumaraswami L, Liakopoulos V, Lui SF, et al. Living Well With Kidney Disease by Patient and Care-Partner Empowerment: Kidney Health for Everyone Everywhere. *Am J Hypertens* [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2024 Jun 23];34(2):220–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpaa213>
30. Sussell J, Silverstein AR, Goutam P, Incerti D, Kee R, Chen CX, et al. The economic burden of kidney graft failure in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2020 May 1;20(5):1323–33.
31. Guo Y, Luke P, Sener A. Organ storage in renal transplantation. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 23];34(1):8–13. Available from: https://journals.lww.com/co-urology/fulltext/2024/01000/organ_storage_in_renal_transplantation.3.aspx

32. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2018 May 18 [cited 2024 Jun 23];46(4):1650–67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000489241>
33. Rayego-Mateos S, Ruiz-Ortega M, Marquez-Expósito L, Taka MA, Dugbartey GJ, Sener A. The Optimization of Renal Graft Preservation Temperature to Mitigate Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 567 [Internet]. 2022 Dec 29 [cited 2024 Jun 23];24(1):567. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/567/htm>
34. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2018 May 18 [cited 2024 Jun 29];46(4):1650–67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000489241>
35. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, et al. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 253 [Internet]. 2020 Jan 17 [cited 2024 Jun 23];9(1):253. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/253/htm>
36. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Jun 29];29(6):1134–40. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft488>
37. Qiu L, Zhang ZJ. Therapeutic Strategies of Kidney Transplant Ischemia Reperfusion Injury: Insight From Mouse Models. *Biomed J Sci Tech Res* [Internet]. 2019 Feb 20 [cited 2024 Jun 29];14(5). Available from: <https://pmc/articles/PMC6513342/>
38. De Rosa S, Antonelli M, Ronco C. Hypothermia and kidney: a focus on ischaemia–reperfusion injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jun 29];32(2):241–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw038>
39. van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CLS, Teerenstra S, Hoitsma AJ. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2024 Jun 29];25(6):E612–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-0012.2011.01510.x>

40. Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. EBioMedicine [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jun 29];28:31–42. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352396418300264/fulltext>
41. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. Kidney Int. 2015 Feb 1;87(2):343–9.
42. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: A paired kidney analysis. Transplantation [Internet]. 2011 Mar 27 [cited 2024 Jun 29];91(6):666–71. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2011/03270/recipient_risk_factors_associated_with_delayed.11.aspx
43. Postalcioglu M, Kaze AD, Byun BC, Siedlecki A, Tullius SG, Milford EL, et al. Association of Cold Ischemia Time with Acute Renal Transplant Rejection. Transplantation [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jun 29];102(7):1188–94. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2018/07000/association_of_cold_ischemia_time_with_acute_renal.30.aspx
44. Guo Y, Luke P, Sener A. Organ storage in renal transplantation. Curr Opin Urol [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 30];34(1):8–13. Available from: https://journals.lww.com/co-urology/fulltext/2024/01000/organ_storage_in_renal_transplantation.3.aspx
45. Jing L, Yao L, Zhao M, Peng LP, Liu M. Organ preservation: from the past to the future. Acta Pharmacologica Sinica 2018 39:5 [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2024 Jun 30];39(5):845–57. Available from: <https://www.nature.com/articles/aps2017182>
46. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez J V., Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. Transfusion Medicine and Hemotherapy [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Jun 30];38(2):125. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088735/>
47. Chen Y, Shi J, Xia TC, Xu R, He X, Xia Y. Preservation Solutions for Kidney Transplantation: History, Advances and Mechanisms. Cell Transplant [Internet]. 2019

Dec 1 [cited 2024 Jun 30];28(12):1472–89. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0963689719872699>

48. Mohr A, Brockmann JG, Becker F. HTK-N: Modified Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution—A Promising New Tool in Solid Organ Preservation. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 6468 [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2024 Jun 30];21(18):6468. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6468/htm>
49. Golriz M, Fonouni H, Kuttymuratov G, Esmailzadeh M, Rad MT, Jarahian P, et al. Influence of a modified preservation solution in kidney transplantation: A comparative experimental study in a porcine model. *Asian J Surg*. 2017 Mar 1;40(2):106–15.
50. Hoyer DP, Benkö T, Gallinat A, Lefering R, Kathes M, Kribben A, et al. HTK-N as a new preservation solution for human kidney preservation: Results of a pilot randomized controlled clinical phase II trial in living donor transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jul 1];36(3):e14543. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ctr.14543>
51. Carcy R, Cougnon M, Poet M, Durandy M, Sicard A, Counillon L, et al. Targeting oxidative stress, a crucial challenge in renal transplantation outcome. *Free Radic Biol Med*. 2021 Jun 1;169:258–70.
52. Oxidative stress in kidney transplantation: causes, consequences, and potential treatment. [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/9523996q>
53. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000 Dec 1;29(11):1106–14.
54. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, Ramos L, Argueso M, et al. Association between total antioxidant capacity and mortality in ischemic stroke patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Nov 21];6(1):1–6. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13613-016-0143-7>
55. Chrzanowska M, Kamińska J, Głyda M, Duda G, Makowska E. Antioxidant capacity in renal transplant patients. *Pharmazie*. 2010;65(5):362–5.

56. Bertout JA, Mahutte NG, Behrman HR, Preston SL. Reactive Oxygen Species and Ovarian Function. *The Ovary: Second Edition*. 2004 Jan 1;353–68.
57. O’Callaghan J, Oniscu G, Leuvenink H, Friend PJ, Ploeg RJ. Kidney Preservation. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. 2019 Jan 1;128–38.
58. Dunlop C, Whyte P. Is Oxygen Toxic? Evidence-Based Practice of Critical Care. 2010 Jan 1;45–50.
59. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology* 2007 376:1 [Internet]. 2007 Sep 22 [cited 2024 Nov 21];376(1):1–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-007-0183-5>
60. Alhasawi A, Jagadeesan S, Appanna V, Appanna V, Legendre F. Biochemical Strategies to Counter Nitrosative Stress: Nanofactories for Value-Added Products. *Microbial Diversity in the Genomic Era*. 2019 Jan 1;153–69.
61. Asgary S, Karimi R, Pour PM, Heydarpour F, Mostafaei S, Farzaei MH, et al. Is Consumption of Pomegranate Supplementation Effective on Oxidative Stress Biomarkers Including MDA, ox-LDL, POX 1, GPX, TAC, and TBRAS? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Aug 1;48(8):101198.
62. Yu H, Kalogeris T, Korthuis RJ. Reactive Species-Induced Microvascular Dysfunction in Ischemia/Reperfusion. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Nov 21];135:182. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6503659/>
63. Kher A, Meldrum KK, Hile KL, Wang M, Tsai BM, Turrentine MW, et al. Aprotinin improves kidney function and decreases tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling after renal ischemia-reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Sep 1;130(3):662.e1-662.e11.
64. Li C, Zheng Z, Xie Y, Zhu N, Bao J, Yu Q, et al. Protective effect of taraxasterol on ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Dec 1;89:107169.

65. Baraskar K, Thakur P, Shrivastava R, Shrivastava VK. Female obesity: Association with endocrine disruption and reproductive dysfunction. *Obes Med.* 2021 Dec 1;28:100375.
66. Lewis TJ, Trempe CL. Inflammation Friend or Foe? The End of Alzheimer's. 2017 Jan 1;192–241.
67. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 24;12:745061.
68. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol.* 2016 Jun 1;64(6):1403–15.
69. Ihtiyar E, Yaşar NF, Erkasap N, Köken T, Tosun M, Öner S, et al. Effects of Doxycycline on Renal Ischemia Reperfusion Injury Induced by Abdominal Compartment Syndrome. *Journal of Surgical Research.* 2011 May 1;167(1):113–20.
70. Pompermayer K, Souza DG, Lara GG, Silveira KD, Cassali GD, Andrade AA, et al. The ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int.* 2005 May 1;67(5):1785–96.
71. Caio-Silva W, Da Silva Dias D, Junho CVC, Panico K, Neres-Santos RS, Pelegriño MT, et al. Characterization of the Oxidative Stress in Renal Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiorenal Syndrome Type 3. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Nov 21];2020(1):1605358. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/1605358>
72. Kaltenmeier C, Wang R, Popp B, Geller D, Tohme S, Yazdani HO. Role of Immuno-Inflammatory Signals in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells* 2022, Vol 11, Page 2222 [Internet]. 2022 Jul 17 [cited 2024 Nov 22];11(14):2222. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/14/2222/htm>
73. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 Adrenoceptor Agonists Defining the Role in Clinical Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2024 Jul 1];74(3):581–605. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00000542-199103000-00029>
74. Tobias JD. Dexmedetomidine: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatric Critical Care Medicine* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jul

- 1];8(2):115–31. Available from: https://journals.lww.com/pccmjjournal/fulltext/2007/03000/dexmedetomidine__applications_in_pediatric.5.aspx
75. Gerlach AT, Murphy C V., Dasta JF. An Updated Focused Review of Dexmedetomidine in Adults. <http://dx.doi.org/101345/aph1M310> [Internet]. 2009 Nov 25 [cited 2024 Jul 1];43(12):2064–74. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1m310>
 76. Liu X, Li Y, Kang L, Wang Q. Recent Advances in the Clinical Value and Potential of Dexmedetomidine. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 1];14:7507–27. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=djir20>
 77. Jin X bin, Xiao R, Zhou W, Liu C, Luo Y ru, Liu R hong, et al. Effect of Different Modes of Administration of Dexmedetomidine Combined with Nerve Block on Postoperative Analgesia in Total Knee Arthroplasty. *Pain Ther* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jul 1];10(2):1649–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40122-021-00320-6>
 78. Savola JM, Virtanen R. Central α_2 -adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol*. 1991 Mar 26;195(2):193–9.
 79. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* [Internet]. 2000 Oct 10 [cited 2024 Jul 1];59(2):263–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200059020-00012>
 80. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Jul 1];35(2):233–45. Available from: <http://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932227517300149/fulltext>
 81. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2024 Jul 1];56(6):691–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2125.2003.01944.x>
 82. Yoo H, Iirola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and

- intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2024 Jul 1];71(10):1197–207. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1913-0>
83. Li BL, Zhang N, Huang JX, Qiu QQ, Tian H, Ni J, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine for sedation in children administered either by atomiser or by drops. *Anaesthesia* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Jul 1];71(5):522–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13407>
 84. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical Pharmacokinetics* 2017 56:8 [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2024 Jul 1];56(8):893–913. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-017-0507-7>
 85. Väitalo PA, Ahtola-Sätälä T, Wighton A, Sarapohja T, Pohjanjousi P, Garratt C. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2013 Aug 10 [cited 2024 Jul 1];33(8):579–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-013-0101-1>
 86. Rolle A, Paredes S, Cortínez LI, Anderson BJ, Quezada N, Solari S, et al. Dexmedetomidine metabolic clearance is not affected by fat mass in obese patients. *Br J Anaesth*. 2018 May 1;120(5):969–77.
 87. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2000 Jun 1;14(2):261–9.
 88. Kohli U, Pandharipande P, Muszkat M, Sofowora GG, Friedman EA, Scheinin M, et al. CYP2A6 genetic variation and dexmedetomidine disposition. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2024 Jul 3];68(6):937–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-011-1208-z>
 89. Zhong W, Zhang Y, Zhang MZ, Huang XH, Li Y, Li R, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered to patients with end-stage renal failure and secondary hyperparathyroidism undergoing general anaesthesia. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Jul 3];43(3):414–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.12652>

90. Väitalo PA, Ahtola-Sätilä T, Wighton A, Sarapohja T, Pohjanjousi P, Garratt C. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2013 Aug 10 [cited 2024 Jul 3];33(8):579–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-013-0101-1>
91. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, Reijntjens KMEM, Absalom AR, Vereecke HEM, et al. Development of an Optimized Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine Using Target-controlled Infusion in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Jul 3];123(2):357–67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000740>
92. Kim J, Kim WO, Kim H Bin, Kil HK. Adequate sedation with single-dose dexmedetomidine in patients undergoing transurethral resection of the prostate with spinal anaesthesia: A dose-response study by age group. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2024 Jul 3];15(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2253-15-17>
93. Zhang Z, Ferretti V, Güntan I, Moro A, Steinberg EA, Ye Z, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of $\alpha 2$ adrenergic agonists. *Nature Neuroscience* 2015 18:4 [Internet]. 2015 Feb 23 [cited 2024 Jul 3];18(4):553–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn.3957>
94. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The $\alpha 2$ -Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine Converges on an Endogenous Sleep-promoting Pathway to Exert Its Sedative Effects. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2024 Jul 3];98(2):428–36. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00000542-200302000-00024>
95. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2024 Jul 3];93(2):382–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>
96. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jul 11];72(4):323. Available from: [/pmc/articles/PMC6676029/](https://pmc/articles/PMC6676029/)

97. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. JAMA [Internet]. 2012 Mar 21 [cited 2024 Jul 11];307(11):1151–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1105080>
98. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015 Jan 6 [cited 2024 Jul 11];2017(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010269.pub2/full>
99. Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL, Granholm A, Pitcaru J, Al Duhailib Z, et al. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Med [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jul 11];48(7):811–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06712-2>
100. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients: The MENDS Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2007 Dec 12 [cited 2024 Jul 11];298(22):2644–53. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/209681>
101. Barends CRM, Absalom A, Van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. PLoS One [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jul 11];12(1):e0169525. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169525>
102. Ghojzadeh M, Paknezhad SP, Mohammadzadeh S, Vahed N, Rajabpour ZV, Rezaee M, et al. Dexmedetomidine for Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review. Shiraz E-Medical Journal 2022 23:1 [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 11];23(1):113099. Available from: <https://brieflands.com/articles/semj-113099>
103. Behrle N, Birisci E, Anderson J, Schroeder S, Dalabih A. Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative for Pediatric Procedural Sedation. The Journal of Pediatric Pharmacology

and Therapeutics [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jul 11];22(1):4–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-22.1.4>

104. Chen Z, Liu Z, Feng C, Jin Y, Zhao X. Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 13];17:1463–84. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S405294>
105. Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist – Dexmedetomidine in pain management. *Neurosci Lett*. 2014 Feb 21;561:7–12.
106. Zhao Y, He J, Yu N, Jia C, Wang S. Mechanisms of Dexmedetomidine in Neuropathic Pain. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2024 Jul 13];14:512552. Available from: www.frontiersin.org
107. Rao S, Rajan N. Dexmedetomidine as an Adjunct for Regional Anesthetic Nerve Blocks. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jul 13];25(2):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-020-00926-z>
108. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jul 13];74(6):793–800. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14657>
109. Palanisamy A, Klickovich RJ, Ramsay M, Ouyang DW, Tsen LC. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct for labor analgesia and cesarean delivery anesthesia in a parturient with a tethered spinal cord. *Int J Obstet Anesth*. 2009 Jul 1;18(3):258–61.
110. Castillo RL, Ibacache M, Cortínez I, Carrasco-Pozo C, Farías JG, Carrasco RA, et al. Dexmedetomidine Improves Cardiovascular and Ventilatory Outcomes in Critically Ill Patients: Basic and Clinical Approaches. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2024 Jul 13];10:1641. Available from: [/pmc/articles/PMC7058802/](https://pmc/articles/PMC7058802/)
111. Figueroa XF, Poblete MI, Boric MP, Mendizábal VE, Adler-Graschinsky E, Huidobro-Toro JP. Clonidine-induced nitric oxide-dependent vasorelaxation mediated by endothelial α_2 -adrenoceptor activation. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2024 Jul 13];134(5):957–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0704320>

112. Talke P, Lobo E, Brown R. Systemically Administered α 2-Agonist-induced Peripheral Vasoconstriction in Humans. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2024 Jul 13];99(1):65–70. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00000542-200307000-00014>
113. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Jul 13];62(1):125–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/HdNtkgKHyKPQcdgRyFWKSQC/?lang=en>
114. Bajwa S, Kulshrestha A. Dexmedetomidine: An Adjuvant Making Large Inroads into Clinical Practice. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 13];3(4):475. Available from: [/pmc/articles/PMC3868110/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3868110/)
115. Alfieri A, Passavanti MB, Franco S Di, Sansone P, Vosa P, Coppolino F, et al. Dexmedetomidine in the Management of Awake Fiberoptic Intubation. *The Open Anesthesia Journal*. 2019 Apr 3;13(1):1–5.
116. Tang ZH, Chen Q, Wang X, Su N, Xia Z, Wang Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of remifentanyl and dexmedetomidine for awake fiberoptic endoscope intubation. *Medicine (United States)* [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2024 Jul 13];100(14):E25324. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/04090/a_systematic_review_and_meta_analysis_of_the.51.aspx
117. Peng K, Li D, Applegate RL, Lubarsky DA, Ji F hai, Liu H. Effect of Dexmedetomidine on Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Mar 1;34(3):603–13.
118. Chen J, Perez R, de Mattos AM, Wang C, Li Z, Applegate RL, et al. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Kidney Transplant. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jul 14];13(6):1279–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12826>
119. Shan XS, Hu LK, Wang Y, Liu HY, Chen J, Meng XW, et al. Effect of Perioperative Dexmedetomidine on Delayed Graft Function Following a Donation-After-Cardiac-Death Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jul 14];5(6):e2215217–e2215217. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792961>

120. 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 2024 Nov 25];31(1):70–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08860220802546487>
121. Lempiäinen J, Finckenberg P, Mervaala EE, Storvik M, Kaivola J, Lindstedt K, et al. Dexmedetomidine preconditioning ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Jul 14];2(3):e00045. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.45>
122. Bao N, Dai D. Dexmedetomidine Protects against Ischemia and Reperfusion-Induced Kidney Injury in Rats. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jul 14];2020(1):2120971. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/2120971>
123. Bostancı H, Erel S, Küçük A, Kip G, Sezen ŞC, Gokgoz S, et al. Dexmedetomidine's Effects on the Livers and Kidneys of Rats with Pancreatic Ischemia-Reperfusion Injury. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:1785–97.
124. Yang SJ, Fan CN, Wang MJ, Fan SZ, Tsai JC, Sun WZ, et al. Effects of dexmedetomidine on renal microcirculation in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Jan 21 [cited 2024 Jul 14];11(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81288-3>
125. Si Y, Bao H, Han L, Chen L, Zeng L, Jing L, et al. Dexmedetomidine attenuation of renal ischaemia-reperfusion injury requires sirtuin 3 activation. *Br J Anaesth*. 2018 Dec 1;121(6):1260–71.
126. Zhang S, Feng X, Yang G, Tan H, Cheng X, Tang Q, et al. Dexmedetomidine ameliorates acute kidney injury by regulating mitochondrial dynamics via the α 2-AR/SIRT1/PGC-1 α pathway activation in rats. *Mol Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Nov 20];30(1):184. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s10020-024-00964-y>
127. Zhou Y, Zhou X, Zhou W, Pang Q, Wang Z. The protective effect of dexmedetomidine in a rat ex vivo lung model of ischemia-reperfusion injury. *Acta Cir Bras* [Internet].

- 2018 Jan 1 [cited 2024 Nov 20];33(1):01–13. Available from: <https://www.scielo.br/j/acb/a/7FS3szpj7S8r8KCbcY8XRJR/?format=html>
128. Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, Galvez F, Humeres C, Echevarria G, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012 Apr 1;1822(4):537–45.
 129. Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, Van Velzen M, Niesters M, Dahan A, et al. Ketamine Pharmacokinetics A Systematic Review of the Literature, Meta-analysis, and Population Analysis. *Anesthesiology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 15];133(6):1192–213. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000003577>
 130. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jul 15];182:313–33. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-74806-9_15
 131. Domino EF, Warner DS. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2024 Jul 15];113(3):678–84. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
 132. Schep LJ, Slaughter RJ, Watts M, Mackenzie E, Gee P. The clinical toxicology of ketamine. *Clin Toxicol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 15];61(6):415–28. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2023.2212125>
 133. Kohtala S. Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jul 15];73(2):323. Available from: [/pmc/articles/PMC7994242/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3424242/)
 134. Zhou JS, Peng GF, Liang WD, Chen Z, Liu YY, Wang BY, et al. Recent advances in the study of anesthesia-and analgesia-related mechanisms of S-ketamine. *Front Pharmacol*. 2023 Sep 14;14:1228895.
 135. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jul 21];70(3):621. Available from: [/pmc/articles/PMC6020109/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3020109/)

136. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 2016 55:9 [Internet]. 2016 Mar 30 [cited 2024 Jul 21];55(9):1059–77. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-016-0383-6>
137. Rao LK, Flaker AM, Friedel CC, Kharasch ED. Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance. *Anesthesiology* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jul 21];125(6):1103–12. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001392>
138. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2024 Jul 21];19(6):370–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cns.12099>
139. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and Metabolomics of Ketamine: A Toxicological Approach. *Forensic Sci Res* [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2024 Jul 21];2(1):2–10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/20961790.2017.1285219>
140. Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, Kalso E. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jul 21];71(4):441–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1826-y>
141. Ma S, Chen M, Jiang Y, Xiang X, Wang S, Wu Z, et al. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHb. *Nature* [Internet]. 2023 Oct 26 [cited 2024 Jul 21];622(7984):802. Available from: [/pmc/articles/PMC10600008/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10600008/)
142. Erstad BL, Patanwala AE. Ketamine for analgesedation in critically ill patients. *J Crit Care*. 2016 Oct 1;35:145–9.
143. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: Use in Anesthesia. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2024 Nov 22];19(6):381–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cns.12072>
144. Kurdi M, Theerth K, Deva R. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 23];8(3):283.

Available from:
https://journals.lww.com/anar/fulltext/2014/08030/ketamine__current_applications_in_anesthesia,.4.aspx

145. Atashkhoyi S, Negargar S, Hatami-Marandi P. Effects of the addition of low-dose ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia during diagnostic gynaecological laparoscopy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Sep 1;170(1):247–50.
146. Khutia SK, Mandal MC, Das S, Basu SR. Intravenous infusion of ketamine-propofol can be an alternative to intravenous infusion of fentanyl-propofol for deep sedation and analgesia in paediatric patients undergoing emergency short surgical procedures. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Nov 23];56(2):145–50. Available from:
https://journals.lww.com/ijaweb/fulltext/2012/56020/intravenous_infusion_of_ketamine_propofol_can_be.6.aspx
147. Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Moharari RS. Conscious Sedation and Analgesia in Colonoscopy: Ketamine/Propofol Combination has Superior Patient Satisfaction Versus Fentanyl/Propofol. *Anesth Pain Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 23];3(1):208. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3821150/>
148. Gündüz M, Sakalli Ş, Güneş Y, Kesiktaş E, Özcengiz D, Işık G. Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Nov 23];27(2):220–4. Available from:
https://journals.lww.com/joacp/fulltext/2011/27020/comparison_of_effects_of_ketamine,.14.aspx
149. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2024 Nov 23];64(5):532–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2044.2008.05835.x>

150. Goyal R, Singh S, Bangi A, Singh SK. Case series: Dexmedetomidine and ketamine for anesthesia in patients with uncorrected congenital cyanotic heart disease presenting for non-cardiac surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Nov 23];29(4):543–6. Available from: https://journals.lww.com/joacp/fulltext/2013/29040/case_series__dexmedetomidine_and_ketamine_for.21.aspx
151. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 23];17(3):154. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3777369/>
152. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Medicine* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Nov 23];16(2):383–403. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/pme.12619>
153. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia – A literature review. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 5;860:172547.
154. Blonk MI, Koder BG, Bemt PMLA van den, Huygen FJPM. Use of oral ketamine in chronic pain management: A review. *European Journal of Pain*. 2010 May 1;14(5):466–72.
155. Hudetz JA, Pagel PS. Neuroprotection by Ketamine: A Review of the Experimental and Clinical Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Feb 1;24(1):131–42.
156. Yuzer H, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, Kurutas EB, Ozkan OV, Bulbuloglu E, et al. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Ren Fail*. 2009 May;31(4):290–6.
157. Demirkiran H, Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yuzbasioglu F, Bulbuloglu E, et al. The effects of different doses of ketamine on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Eastern Journal of Medicine*. 2019;24(2):194–9.
158. Xingwei X, Xin G, Peng Z, Tao F, Bowen D, Xiaoming K, et al. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO₂ pneumoperitoneum in rats. *Clinical and Investigative Medicine*. 2014;37(3):124–30.

159. Chang EI, Zárate MA, Rabaglino MB, Richards EM, Keller-Wood M, Wood CE. Ketamine suppresses hypoxia-induced inflammatory responses in the late-gestation ovine fetal kidney cortex. *Journal of Physiology*. 2016 Mar 1;594(5):1295–310.
160. Pundir M, Arora S, Kaur T, Singh R, Singh AP. Effect of modulating the allosteric sites of N-methyl-D-aspartate receptors in ischemia-reperfusion induced acute kidney injury. *Journal of Surgical Research*. 2013 Aug 1;183(2):668–77.
161. Yang CH, Tsai PS, Wang TY, Huang CJ. Dexmedetomidine–ketamine combination mitigates acute lung injury in haemorrhagic shock rats. *Resuscitation*. 2009 Oct 1;80(10):1204–10.
162. Cui J, Zhao H, Yi B, Zeng J, Lu K, Ma D. Dexmedetomidine Attenuates Bilirubin-Induced Lung Alveolar Epithelial Cell Death in Vitro and in Vivo. *Crit Care Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Dec 4];43(9):e356–68. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2015/09000/dexmedetomidine_attenuates_bilirubin_induced_lung.47.aspx
163. Wu GJ, Chen JT, Tsai HC, Chen TL, Liu SH, Chen RM. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apoptotic Insults to Neuronal Cells Occurs Via an Intrinsic Mitochondria-Dependent Pathway. *J Cell Biochem* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Dec 4];118(9):2635–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcb.25847>
164. Cui J, Zhao H, Wang C, Sun JJ, Lu K, Ma D. Dexmedetomidine Attenuates Oxidative Stress Induced Lung Alveolar Epithelial Cell Apoptosis In Vitro. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Dec 4];2015(1):358396. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2015/358396>
165. Liang H, Liu HZ, Wang HB, Zhong JY, Yang CX, Zhang B. Dexmedetomidine protects against cisplatin-induced acute kidney injury in mice through regulating apoptosis and inflammation. *Inflammation Research* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Dec 3];66(5):399–411. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-017-1023-9>
166. 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 2024 Dec 3];15(3):1–11. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/cc10283>

167. Heil LBB, Braga CL, Magalhães RF, Antunes MA, Cruz FF, Samary CS, et al. Dexmedetomidine compared to low-dose ketamine better protected not only the brain but also the lungs in acute ischemic stroke. *Int Immunopharmacol*. 2023 Nov 1;124:111004.
168. Guler L, Bozkirli F, Bedirli N, Unal Y, Guler A, Oztas Y, et al. Comparison of the Effects of Dexmedetomidine vs. Ketamine in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Rats - Preliminary Study. *ADVANCES IN CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Dec 5];23(5):683–9. Available from: <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/3c5b6c1b-f0b4-430f-8cb4-b1520f2475e3/comparison-of-the-effects-of-dexmedetomidine-vs-ketamine-in-cardiac-ischemia-reperfusion-injury-in-rats-preliminary-study>
169. Yang CL, Chen CH, Tsai PS, Wang TY, Huang CJ. Protective Effects of Dexmedetomidine-Ketamine Combination Against Ventilator-Induced Lung Injury in Endotoxemia Rats. *Journal of Surgical Research*. 2011 May 15;167(2):e273–81.
170. Su-Pei S, Wang H, ... CHM... of A and, 2015 undefined. The synergism of dexmedetomidine and ketamine. pdfs.semanticscholar.org/81b4/626b50c66cedfc6c42852752468e4a3dd4bb.pdf Su-Pei, H Wang, C Hui-Ming, L Pan, TJ Dai *Journal of Anesthesia and Perioperative Medicine (JAPM)*, 2015 • [pdfs.semanticscholar.org](https://pdfs.semanticscholar.org/81b4/626b50c66cedfc6c42852752468e4a3dd4bb.pdf) [Internet]. [cited 2024 Dec 5]; Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/81b4/626b50c66cedfc6c42852752468e4a3dd4bb.pdf>

10.EKLER

Ek 1. Orjinallik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**8**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

