



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN VANKOMİSİN
NEFROTOKSİSİTESİ ÜZERİNE DEKSMEDETOMİDİNİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde Nur ERKAN

KAYSERİ-2018



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN VANKOMİSİN NEFROTOKSİSİTESİ
ÜZERİNE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Gözde Nur ERKAN

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Adnan BAYRAM

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
TTU-2017-7125 Numaralı Kod ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.HASTANE ENFEKSİYONLARI.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2.Patogenez	6
2.1.3.Etkenler	7
2.1.3.1.Staphylococcus Aureus/ MRSA.....	8
2.1.3.1.1.Patogenez	10
2.2.Vankomisin	12
2.2.1.Biyokimyasal Özellikler	12
2.2.2.Etki Mekanizması.....	14
2.2.3.Doğ Ayarlaması.....	14
2.2.4.Klinik Kullanımı Ve Nefrotoksisite	15
2.3.Deksmedetomidin	19
2.3.1.Etki Mekanizması.....	20
2.3.2.Metabolizması Ve Farmakokinetik Etkileri	23
2.3.3.Farmakodinamik Özellikleri	24
2.3.4.Klinik Kullanımı	25
2.3.4.1.Sedatif Etkisi	25
2.3.4.2.Analjezik Ve Anestezi Etkisi	25
2.3.5.Sistemlere Etkisi	26
2.3.5.1.Renal Ve Organ Koruyucu Etkileri.....	26
2.3.5.2.Kardiyovasküler Etkiler	27
2.3.5.3.Solunum Sistemi Etkileri	28

2.3.5.4. Metabolik Etkileri	29
2.3.6. Yan Etkileri	29
2.3.7. Doz Ve Uygulama.....	30
2.4. BİYOKİMYASAL TESTLER.....	31
2.4.1. Kan Üre Nitrojeni (BUN).....	31
2.4.2. Kreatinin (Cr)	31
2.4.3. Kidney Injury Molecule-1 (KİM-1)	32
2.4.4. Endotelin-1 (ET-1)	34
2.4.5. Nitrik Oksit (NO)	35
2.4.6. Total Antioksidan Kapasite (TAS)-Total Oksidan Kapasite (TOS)	35
3. MATERYAL METOD	37
3.1. DENEY HAYVANLARI BAKIMI	37
3.2. DENEYSEL ÇALIŞMANIN YAPILIŞI	37
3.3. IŞIK MİKROSKOBUNDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	39
3.4. LABORATUVAR İNCELEMESİ.....	39
3.4.1. KİM-1 Tayini	39
3.4.2. NO Tayini	40
3.4.3. ET-1 Tayini	40
3.4.4. TAS Tayini.....	40
3.4.5. TOS Tayini.....	41
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR	42
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	42
4.2. BİYOKİMYASAL SONUÇLAR	42
4.2.2. BUN	43
4.2.3. Kreatinin.....	43
4.2.4. ET-1	44
4.2.5. NO	45
4.2.6. TAS	46
4.2.7. TOS	47
4.2.8. KİM-1.....	48
4.3. HİSTOLOJİK BULGULAR	50

4.3.1.Kontrol Grubu	51
4.3.2.Vankomisin Grubu	51
4.3.3.Deksmedetomidin Grubu	52
4.3.4.Vankomisin+Deksmedetomidin Grubu	53
5.TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	64
KAYNAKLAR	66

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım ve çok sevdiğim mesleğimi kazanmamda emeğini esirgemeyen **tüm saygıdeğer hocalarıma,**

Tez çalışmalarım esnasında ve eğitim sürecimin ilk gününden itibaren, bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol gösteren, desteğini üzerimden hiç eksiltmeyen fedakar hocam, tez danışmanım **Doç. Dr. Adnan BAYRAM' a,**

Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım anestezi teknisyenleri, cerrahi teknisyenler ve hemşire arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili **asistan arkadaşlarımdan herbirine,**

Hayatımın her aşamasında büyük bir özveri ile her yönden desteklerini ve dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen, sabrı ve sevgisini daima üzerimde hissettiğim **canım anneme**ve bana her konuda yardımcı olan **sevgili kardeşime**sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AKI	: Acute kidney injury
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANP	: Atrial natriüretik peptit
ATP	: Adenozin trifosfat
AUC	: Konsantrasyon- zaman eğrisinin altında kalan alan
BUN	: Kan üre nitrojen
Cr	: Kreatinin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
e-NOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
ECE	: Endotelin dönüştürücü enzim
EEG	: Elektroensefalogram
ET-1	: Endotelin-1
FDA	: Food and Drug Administration
GDP	: Guanozin difosfat
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GGT	: γ -glutamil transferaz
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
GTP	: Guanozin trifosfat
GTPaz	: Guanozin trifosfataz
IL	: İnterlökin
i-NOS	: İnducible(indüklenebilir) nitrik oksit sentetaz
ip	: İntraperitoneal
iv	: İntravenöz
K	: Potasyum
KİM-1	: Kidney injury moleküle-1
KNS	: Koagülaz negatif staphylococcus
L-FABP	: L tipi yağ asidi bağlayıcı protein

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MRSA	: Metisiline dirençli staphylococcus aureus
MRSE	: Metisiline dirençli staphylococcus epidermidis
Na	: Sodyum
NAG	: N- asetil glikozaminidaz
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
PVL	: Panton valentine lökositin
RNA	: Ribonükleik asit
SCCmec	: Staphylococcal cassette chromosome mec
SF	: Serum fizyolojik
SSST	: Haşlanmış deri sendromu toksini
TAS	: Total antioksidan kapasite
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TOS	: Total oksidan kapasite
TSST-1	: Toksik şok sendromu toksini
VIN	: Vankomisin ilişkili nefrotoksisite
VİP	: Ventilator ilişkili pnömoni
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Gruplar arası ağırlık değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 2. Gruplar arası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması	50
Tablo 3. Patolojik sınıflamaya göre grupların çapraz karşılaştırması	54
Tablo 4. Patolojik hasar ile biyokimyasal değerler arası korelasyon tablosu	54

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Vankomisin grubu antibiyotiklerin genel yapısı.....	13
Şekil 2. Stereokimyasal detayları ile vankomisinin yapısı.....	13
Resim1. Grup K Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları	51
Resim 2. Grup V Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları	52
Resim 3. Grup D Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları	52
Resim 4. Grup V+D Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları	53

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Gruplar arası BUN karşılaştırması	43
Grafik 2. Gruplar arası Cr karşılaştırması	44
Grafik 3. Gruplar arası ET-1 karşılaştırmaları	45
Grafik 4. Gruplar arası NO karşılaştırmaları.....	46
Grafik 5. Gruplar arası TAS karşılaştırmaları	47
Grafik 6. Gruplar arası TOS karşılaştırmaları.....	48
Grafik 7. Gruplar arası KİM-1 karşılaştırmaları	49

RATLARDA OLUŞTURULAN VANKOMİSİN NEFROTOKSİSİTESİ ÜZERİNE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada vankomisin nefrotoksitesite oluşturulan ratlarda deksmedetomidinin nefrotoksitesite üzerine koruyucu etkisini ve renoproteksiyon mekanizmasını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmada 32 adet Wistar-albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar her biri 8 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı. Grup K' ye günde 2 kez ip SF uygulandı. Grup V' ye günde 2 kez ip 200 mg/kg dozunda vankomisin uygulandı. Grup D' ye günde 2 kez ip 5 mcg/kg dozunda deksmedetomidin uygulandı. Grup V+D' ye ise günde 2 kez ip 200 mg/kg vankomisinden 20 dakika sonra 5 mcg/kg dozunda deksmedetomidin uygulandı. Uygulamalara 7 gün boyunca devam edildi. Ratlar 8. Gün sakrifiye edildi. Kan örnekleri ve böbrek doku örnekleri alındı. Doku örneklerinde histopatolojik inceleme yapıldı. Kan örneklerinde; BUN, Cr, NO, ET-1, TAS, TOS ve KİM-1 düzeyleri çalışıldı.

Bulgular Demografik veriler açısından gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). BUN; Grup V' de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Cr; Grup V ile Grup V+D' de Grup K' ya göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). ET-1; Grup V' de diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). NO; Grup K ve Grup D' ye göre Grup V ile Grup V+D' de anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). TAS, TOS ve KİM-1 değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Histopatolojik değerlendirmede Grup V' de Grade 3 hasar Grup V+D' den anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

SONUÇ: Vankomisin medikasyonu ileri derecede nefrotoksitesiteye neden olduğu görülmüştür. Vankomisin ilişkili nefrotoksitesitede deksmedetomidinin vazoaktif mekanizmalar üzerinden renal hasarın derecesini azaltabileceği gösterilmiştir.

THE RESEARCH EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE ON VANCOMYCIN INDUCED NEPHROTOXICITY IMPLEMENTED IN RATS

ABSTRACT

AIM: In this study we aimed to investigate the protective effect of dexmedetomidine on nephrotoxicity and mechanism of renoprotection in vancomycin nephrotoxicity implemented in rats.

Materials and Methods: The study employed 32 Wistar-albino rats. Rats are divided into 4 groups consisting of 8 rats each. The Group K received ip SF two times a day. The Group V received ip 200 mg/kg vancomycin two times a day. The Group D received ip 5 mcg/kg dexmedetomidine two times a day. The Group V+D was given ip 200 mg/kg vancomycin and after 20 minutes they received ip 5 mcg/kg dexmedetomidine twice a day. The applications were continued for 7 days. The rats in all groups were sacrificed and afterwards blood samples and kidney tissue samples were collected. BUN, Cr, NO, ET-1, TAS, TOS, KIM-1 levels were measured in blood samples. Histopathological evaluation was assessed in tissue samples.

Results: There was no statistically significant difference between the groups with respect to demographic data ($p>0.05$). BUN levels were statistically higher in Group V than in the other groups ($p<0.05$). Cr levels were significantly higher in Group V and Group V+D than Group K ($p<0.05$). ET-1 levels were statistically higher in Group V than in the other groups ($p<0.05$). NO levels were statistically lower in Group V and Group V+D than in Group K and Group D ($p<0.05$). There was no significant statistical difference in TAS, TOS and KIM-1 levels between groups ($p>0.05$). according to the histopathologic assessment; Grade 3 damage in Group V was statistically higher than in Group V+D ($p<0.001$).

Conclusions: Vancomycin induced advanced nephrotoxicity level was observed in the study. Consequently, vasoactive mechanism of dexmedetomidine was found to reduce renal damage degree encountered in vancomycin induced nephrotoxicity.

1.GİRİŞ

Hastane enfeksiyonu veya bir diğer adıyla nazokomiyal enfeksiyon; genel olarak enfeksiyon dışında bir nedenle hastaneye başvuran bir hastada hastanede gelişen enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Hasta, hastaneye yatırıldığı zaman inkübasyon döneminde değilse veya o enfeksiyonun belirti ve bulguları yoksa hastanede gelişen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Genellikle hasta hastaneye yatırıldıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde gelişmektedir. Hastane enfeksiyonu zaman içinde sürekli değişen dinamik bir süreçtir. Etken patojenler ve antibiyotik direnç modelleri de zaman içerisinde değişmekte, yüksek enfeksiyon riski taşıyan tıbbi girişimler daha çok uygulanmaya başlanmaktadır(1).

Yoğun bakım ünitesi(YBÜ)'nde takip ve tedavi edilen hastalara invaziv girişimler daha sık uygulanmakta, geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmakta ve bu hastaların hastanede kalış süreleri uzun olmaktadır(2).Yoğun bakım enfeksiyon etkenleri hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı YBÜ'leri arasında farklılık göstermektedir(2). Diğer taraftan bu ünitelerde uygulanan yoğun antibiyotik tedavisinin hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalarda ciddi boyutlarda direnç gelişimine katkısı oldukça önemlidir(3). Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli bakterilerle oluşan hastane enfeksiyonu gelişiminde önemli rol oynamaktadır (3).Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), vankomisin dirençli enterococcus (VRE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten Escherichia coli, Klebsiella türleri ve diğer Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri, Acinetobacter türleri ve Pseudomonas aeruginosa günümüzde yoğun

bakımlarda antibiyotik kullanımının neden olduğu değişik hastane enfeksiyonlarındansorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır(2, 3).

Vankomisin; metisilin dirençli KNS, MRSA ve enterococcus faecium gibi multirezistan gram pozitif mikroorganizmalarının neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda kullanılır(4). Son yıllarda artan MRSA ve metisiline dirençli Staphylococcus epidermidis(MRSE) insidansına bağlı olarak artan oranlarda kullanılmaktadır(5).

Özellikle MRSA enfeksiyonlarındaki tedavi başarısızlıkları nedeniyle bakteriyel direncin önlenmesi ve tedavi yanıtının oluşturulması için güncel kılavuzlar daha yüksek vanko serum düzeyleri önermektedirler (10-20 µg/ml)(6-10). Ancak yüksek vanko dozları artmış nefrotoksisite riski ile yakından ilişkilidir(11, 12).Vankomisine bağlı renal toksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj gibi yan etkiler erken dönemde görülür(13). Yapılan çeşitli çalışmalarda Vankomisin ilişkili nefrotoksisite (VIN)insidansı %5-25 aralığında bildirilmiştir, aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında ise oran %35'e kadar yükselmektedir(4, 14-25).

Renal bozukluk geliştiğinde vankomisin kesilir veya doz düzenlemesi yapılırsa VIN genellikle geçicidir ancak düşük riskle de olsa rezidüel hasar kalabilmektedir(26). Hasarı önlemek amacıyla antibiyoterapinin kesilmesi veya dozunun düşürülmesi ise tedavinin devamlılığını ve etkin doza ulaşılmasını büyük oranda engellemektedir.

Vankomisine bağlı renal yetmezlik mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak VIN' da serbest radikaller ve oksidatif stresin rolü olduğu hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Renal yetmezlik durumunun bazı farmakolojik ajanların kullanılmasıyla önlenebileceği veya azaltılabileği yine deneysel çalışmalarla gösterilmiştir(17, 27-29).

Dexmedetomidin; selektif α_2 reseptör agonistidir. Anestezik ajanlara ek olarak, analjezi veya yoğun bakım hastalarında sedasyon ajanı olarak kullanılmaktadır. Analjezik ve sedatif etkisine ekolarak; organ koruyucu etkisinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Sempatik iletideki azalma ve vazoreaktivitedeki organizasyonun α_2 agonistlerin renoprotektif etkisinin temelini oluşturduğu gösterilmiştir(30-32).

Litaratürde VIN' ın önlenmesinde deksmedetomidinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada VIN' da deksmedetomidinin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Hipotezimiz; vankomisin nefrotoksitesinde renal vazokonstriksiyonun da katkısı olabileceği ve deksmedetomidinin vazokonstriksiyonu önleyerek renoprotektif etki gösterebileceğidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HASTANE ENFEKSİYONLARI

2.1.1. Epidemiyoloji

Hastane enfeksiyonları günümüzde adeta tedavi kurumlarında hizmet kalite göstergesi haline gelmiştir, hastane enfeksiyonları hastalar için olduğu kadar halk sağlığı açısından da büyük bir yük oluşturmaktadır. Hastane enfeksiyonlarında etken patojenler; taburcu olan hastalar, sağlık çalışanları veya ziyaretçiler yoluyla topluma da yayılabilmektedir. Hastane enfeksiyonu; hastalarda fonksiyonel bozukluklara, duygusal strese, yaşam kalitesinde düşmeye neden olmakta, bununla birlikte neden olduğu uzamış hastanede kalış süresi ile iş kaybının artmasına ve artmış sağlık harcamalarına yol açmaktadır(1).

Gelişen sağlık politikaları ve tedavilere rağmen hastane enfeksiyonları dünya çapında giderek artmakta, hem gelişmiş ülkeleri hem de kaynakları kısıtlı ülkeleri etkilemektedir(33). WHO' nun 14 ülkede 55 hastanede yürüttüğü 4 bölgeyi (Avrupa, Doğu Akdeniz, Güney Doğu Asya ve Batı Pasifik) içeren prevalans çalışmasında hastaların %8.7'sinde nazokomiyal enfeksiyon görüldüğü rapor edilmiştir(34). En yüksek nazokomiyal enfeksiyon oranları Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Asya bölgelerindeki hastanelerde (sırasıyla %11.8 ve %10.0) bildirilmiştir. Avrupa ve batıdaki hastanelerde prevalans sırasıyla %7.7 ve %9.0 bildirilmiştir(35). Ülkemizde ise 1992-1998 yılları arasında AÜTF İbni Sina Hastanesi'nde yürütülen sürveyans çalışmalarının sonucunda 12 klinikte 7 yıl boyunca yatırılarak izlenen 98371 hastanın 3914'ünde (%4) hastane enfeksiyonu geliştiği belirlenmiştir(36).

Hastane enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte, sebep olduğu ekonomik kayıplar göz ardı edilemeyecek boyuttadır(37).Uzamış hastanede yatış süresi artmış maliyetin en önemli sebebidir(38). Artmış ilaç kullanımı, izolasyon ihtiyacı ve ek laboratuvar tetkikleri ve diğer diyagnostik tetkikler ayrıca maliyeti artırmaktadır(33). Kurutkan MN ve ark.'nın Düzce Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013'de yürüttüğü çalışmanın sonuçlarına göre hastane enfeksiyonlarının SGK'ya maliyeti 5,832,167 TL,hastane enfeksiyonunedeniyle çalışma çağındaki hastaların iş gücü kaybının parasal değeri 126.154 TL,hastane enfeksiyonlarının toplumsal maliyeti ise 6,013,101 TL' dir(39).

Hastanelerin YBÜ'lerinde yatan hastaların tüm hastanedeki hastalara oranı sadece %5-10 olmasına rağmen hastane enfeksiyonlarının %20-25'i YBÜ'lerde görülmektedir. 'European Prevalance of Infection in Intensive Care (EPIC II)' çalışması 75 ülkede 1265 YBÜ'de yürütülmüş ve enfekte hastaların kültür sonuçlarında %62 gram negatif bakteriler, %47 gram pozitif bakteriler, %19 ise mantar izole edilmiştir(40). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada en yaygın enfeksiyon akciğerde görülmekte ardından abdominal ve kan dolaşımında görülmektedir(40-49).

National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) sonuçlarına göre YBÜ'deki enfeksiyonların %15'ini nazokomiyal pnömoni oluşturur. YBÜ'deki nazokomiyal enfeksiyonların ise %25'i pulmoner enfeksiyonlardır(50). Bu bakımdan nazokomiyal pnömoni YBÜ' deki en sık nazokomiyal enfeksiyondur.

Endotrakeal entübasyon uygulanan ve mekanik ventile edilen hastalarda entübasyondan 48 saat sonra gelişen pulmoner enfeksiyonlar ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak değerlendirilir(50) ve görülme oranı %7-70 arasında değişmektedir (51). Hastanemiz YBÜ'lerinde yapılan bir çalışmada VİP oranı mekanik ventilatör ile takip edilen hastalarda %60 olarak bulunmuştur(52). VİP geliştiğinde oldukça mortal seyretmektedir, mortalitesi %30'un üzerinde bildirilmiştir(50).

VİP; erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki alt başlıkta incelenir. Mekanik ventilasyon uygulamasından sonraki 96 saat içerisinde gelişen VİP; erken başlangıçlı olarak adlandırılır. Mekanik ventilasyon uygulamasından 96 saat sonra gelişen VİP ise geç başlangıçlı olarak değerlendirilir(50).

VİP; mortalitesi yüksek bir nazokomiyal enfeksiyondur ve YBÜ' lerdeki ölümlerin önemli nedenlerindendir. Çeşitli çalışmalarda VİP'de mortaliteyi etkileyen bazı risk faktörleri bildirilmiştir, bunlar;

-Uzun hastanede kalış süresi

-Uzun yoğun bakım ünitesinde kalış süresi

-Uzamış ventilasyon süresi

-Altta yatan hastalığın ciddiyeti

-Yüksek APACHI II skoru

-Ağır sepsis ve septik şok

-İleri yaş (65 yaş üzeri)

-Antibiyotik kullanımı

-Çoklu ilaca dirençli patojenlerin etken olduğu enfeksiyon (P. aeruginosa, S. aureus, Acinetobacter spp, S. maltophilia vb)

-Ampirik tedavi uygunsuzluğu

-Solunum yetmezliğinin ciddileşmesi ($PaO_2/FiO_2 < 240$)

Çok merkezli yürütülen International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) çalışmasında VİP'in hastanede kalış süresini ortalama 2,3 gün uzattığı ve mortaliteyi %14 oranında artırdığı bildirilmiştir(53). Çoklu ilaca dirençli patojenlerin etken olduğu VİP' de tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan mortalite oranları yüksek bulunmaktadır. Hastanemizde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre mortalite oranı en yüksek patojenler %73,8 oranla Acinetobacter baumannii ve %71,4 oranla MRSA' dır(51).

2.1.2.Patogenez

Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmesi için alt solunum yollarına yeterli miktarda patojen mikroorganizmanın ulaşması ve beraberindekonak savunmasında bozulmanın da olması gerekmektedir. YBÜ'de görülen VİP; orofarinkse kolonize

mikroorganizmaların mikroaspirasyonu ile, inhalasyon yoluyla ve hematojen yol ile gelişmektedir(54).

YBÜ'ne kabul edilen hastalarda yatışın ilk 48. saatinde hastanın üst solunum yolları hastanedeki dirençli mikroorganizmalarla kolonize olmaktadır. Bu kolonizasyonda hastaların yattığı birimin florası, solunum sistemi savunma mekanizmalarının yetersizliği, uygulanan invaziv girişimler, birimde enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliği ve hastanın altta yatan hastalıkları belirleyici olmaktadır. Üst hava yollarına kolonize olan patojenler mikroaspirasyonla hastanın alt solunum yollarına ulaşmaktadır. Hastadaki bilinç değişiklikleri, sedasyon uygulanması, solunum sistemine uygulanan invaziv girişimler, mekanik ventilasyon, kusma, yutma fonksiyon bozukluğu, invaziv gastrointestinal sistem girişimleri bu mikroorganizmaların aspirasyonuna neden olan belli başlı faktörlerdir(9).

Hastanede yatan hastalarda endotrakeal tüp yerleştirilmesinin hemen sonrasında tüp balonunun temas ettiği mukozada hasar ve mukosilyer aktivitede bozulma meydana gelmektedir, bu da tüp kenarından mikroaspirasyona neden olmaktadır. Bir diğer yol ise entübasyon tüpü içinde biyofilm tabakası oluşturabilen patojen mikroorganizmalardır, bunlar tüp içi aspirasyon esnasında, serum fizyolojik ile temizlik sırasında veya bronkoskopi işlemi ile alt solunum yollarına ulaşabilmektedir. Biyofilm tabaka, bu mikroorganizmalarda antibiyotiklere, konağın hücresel ve hümmoral savunma sistemlerine karşı direnç sağlamaktadır(9).

Daha nadiren kontamine ventilasyon cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizatörlerden kaynaklanan inhalasyon pnömonileri de görülmektedir. Ayrıca enfekte intravasküler kateterler ile veya gastrointestinal sistemden bakteriyel translokasyon ile hematojen yolla pnömoni gelişebilmektedir(55).

2.1.3.Etkenler

Nazokomiyal pnömonide etken mikroorganizmalar genellikle orofarinks ve üst gastrointestinal sistemde kolonize olan mikroorganizmalardır. Patojenler hastane veya YBÜ florasından kaynaklanmaktadır(56, 57). VİP etkenleri; hastaların alt hastalıkları, yaşı, uygulanan girişimler, tedavide kullanılan ilaçlar, tanı yöntemleri ve kurumun florasına bağlı olarak hastaneler ve YBÜ' ler arasında farklılık göstermektedir(58).

Erken gelişen pnömonilerde (<5gün) daha çok toplum kökenli pnömoni etkenleri görülmektedir. Bu etkenler genellikle; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, metisiline duyarlı *staphylococcus aureus* ve *Legionella pneumophila*'dır. Geç gelişen pnömonilerde ise etkenler hastane florasında yer alan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, MRSA ve *Klebsiella* türleri gibi dirençli patojenler olmaktadır(9).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde Alp ve ark.' Nın YBÜ' lerde tedavi gören hastalarda yaptığı çalışmada MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonlarda mortalite %71.4 oranında bildirilmiştir(51). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada en sık VİP etkenleri arasında *Acinetobacter baumannii*(%26.7), *Pseudomonas spp* (%24.2), *S. aureus* (%14.9) bildirilmiştir(59). Japoni ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada VİP etkenleri arasında; *A. baumannii* (%34.5), MRSA(%17.2) ve *P. aeruginosa* (%15.5) en sık izole edilen üç patojendir(60). Gupta ve ark.'nın yaptığı çalışmada VİP' de en sık etkenler *P.aeruginosa* (%30), MRSA (%26.6) olarak bildirilmiştir(61). Leblebicioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise YBÜ' lerde VİP etkeni olarak en sık karşılaşılan mikroorganizmalar; *Acinetobacter* türleri (%29.2), *Pseudomonas* türleri (%26.7), *S. aureus* (%24.2), *Enterobacteriaceae* (%2) ve diğerleri (%3) oranında bildirilmiştir(59).

Hastane kökenli enfeksiyonlar önemli sosyal ve ekonomik kayıplara neden olmakta ve önlenabilir mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Hastane enfeksiyonları arasında nazokomiyal pnömoniler ikinci ve üçüncü sırada yer almaktadır ancak mortalitesi en yüksek enfeksiyonlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada nazokomial pnömoninin hastaneye yatışın ortalama 18. gününde geliştiği ve mortalitesinin %45.2 gibi yüksek değerlerde saptandığı bildirilmiştir, en sık etkenlerin ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *S. aureus* olduğu saptanmıştır(62).

2.1.3.1.Staphylococcus Aureus/ MRSA

Staphylococcus aureus, dünyanın birçok ülkesinde cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en sık nedenidir. İlk olarak Profesör Sir Alexander Ogston tarafından 1870'lerin sonunda postoperatif yara yeri sepsisinin sebebi olarak keşfedilmiştir. 1883'de Profesör Sir Alexander Ogston üzüm benzeri bakteri gruplarını 'staphylococcus' olarak adlandırmıştır(63). 1950'lerde *S.aureus*'un (faj tipi 80/81) nekrotik cilt enfeksiyonlarında virülansının oldukça fazla olduğu, hastalara ve sağlık

alışanlarına kolayca yayılıp enfeksiyon oluşturabildiği belirtilmiştir. Bu suş o dönemdeki antibiyotiklere hızla direnç geliştirmiştir ve günümüzde Panton-Valentine lkosidin (PVL) toksini taşıdığı bilinmektedir (64). Panton-Valentine lkosidin (PVL) toksini ilk olarak 1930' larda keşfedilmiş ve onu tanımlayan iki Londra'lı patolojistin ismi verilmiştir(65). Bu suş günümüzde genellikle MRSA klonu olarak karşımıza çıkan ST30 Western Pacific klonudur. Enfeksiyonlar folikülit ve furonklden derin apse, selülit hatta nekrotizan fasiite kadar çeşitlilik gösterebilir. En başarılı CA-MRSA klonu günümüzde USA300(ST8)'dr. Diğer yaygın görülen klonlar; USA400 (ST1), ST80 (Avrupa klonu), ST30 (Western Pacific klonu) ve ST59 IV ve V (USA1000) klonlarıdır(66, 67).

MRSA günümüzde Avrupa, Amerika, Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Doğu Asya'da kısacası dünyanın birçok yerinde en sık tanımlanan antibiyotik dirençli patojendir(68). 1959' da penisilin dirençli staphylococcus aureus enfeksiyonlarını tedavi etmek için metisilin kullanılmaya başlanmıştır. Birleşik Krallık tarafından; 1961 yılında metisiline direnç geliştiren S. aureus suşları bildirmiştir, o günden günümüze metisilin direnci insidansı artmaya devam etmektedir. Günden güne yaygınlaşan ve artan direnç National Nosocomial Infection Surveillance System ve European Antimicrobial Resistance Surveillance System tarafından da gösterilmiştir(69-75).

Hastane kaynaklı MRSA suşları günümüzde hastanelerle sınırlı kalmamakta, uzun dönem bakım kurumlarında da görülmektedir. Furuno ve ark.'nın yaptığı tek günlük çalışmada 180 yataklı uzun dönem bakım kurumunda %28 MRSA kolonizasyonu bildirilmiştir(76). Manzur ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise uzun dönem bakım kurumlarında MRSA kolonizasyonu %16,8 olarak bildirilmiştir(77). Toplum kaynaklı MRSA suşlarında belirgin artış özellikle ABD'de 1990'lı yılların sonlarından bu yana bildirilmektedir(78). Bu suşların sağlık kurumlarıyla doğrudan veya dolaylı olarak ilişkisi olmayan sağlıklı insanlarda görülmesi yeni bir sağlık problemini doğurmuştur(79). Hastane kaynaklı MRSA Tip1, 2 veya 3 staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec)genlerini taşırken toplum kaynaklı MRSA suşlarında tip 4 SCCmec geni taşımaktadır(80). Toplum kaynaklı MRSA suşları ciddi olmayan cilt enfeksiyonlarından mortal seyreden pnömoni ve sepsise varan klinik sonuçlara yol açabilir. Hota ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplum kaynaklı MRSA'ya bağlı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu insidansının 2000' de 100.000 kişide 24 iken 2005'de

100.000 kişide 164.2 olduğu bildirilmiştir(81). Toplum kaynaklı MRSA insandan insana taşınmaktadır, aile içinde yayılım ve sonrasında ortaya çıkan enfeksiyonlar bildirilmiştir(81). Data ve ark.'nın MRSA kolonizasyonu olan geniş bir hasta grubunda yaptığı çalışmada hastalarda oluşan enfeksiyonlardan en sık görüleni %39 oranında görülen pnömonidir, daha sonra yumuşak doku enfeksiyonları (%14) ve santral venöz kateter enfeksiyonları (%14) gelmektedir(82).

Tıpkı diğer çoklu dirençli enfeksiyonlarda olduğu gibi MRSA enfeksiyonları da artmış maliyet ve uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda; metisilin duyarlı S. Aureus suşları ile enfekte olan hastalara göre MRSA'ya bağlı cerrahi alan enfeksiyonu olan hastalarda 90 günlük mortalite oranı, hastanede kalış süresi, tedavi maliyeti daha yüksek bulunmuştur(83-85). Cosgrove ve ark.'nın yayınladığı metaanalizde S.aureus bakteriyemisinde metisilin direncinin mortalite üzerine etkisi araştırılmış, 31 çalışma ve 3963 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Metaanaliz sonucunda MRSA bakteriyemisinde artmış mortalite izlenmiştir(86). Whitby ve ark., bir diğer metaanalizde metisilin duyarlı S. aureus bakteriyemisine(%12) göre MRSA nedenli bakteriyemide(%29) önemli derecede yüksek mortalite bildirmiştir(87). Zahar ve ark. ise MRSA'ya bağlı VIP' de mortalitede benzer oranlar bildirmiştir(88).

MRSA enfeksiyonu olan hastalarda mortalitede ana prognostik faktör yetersiz antibiyotik tedavisidir(75). Dolaşım sistemi enfeksiyonları, VIP'i de içeren nazokomiyal pnömoni ve toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda yetersiz antibiyotik tedavisinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(89, 90). Etkin antimikrobiyal tedaviye başlama zamanı mortalitenin güçlü bir prediktörüdür. Enfeksiyon tespit edildiğinde uygun başlangıç antibiyotik tedavisinin erken seçilmesi oldukça önemlidir(91). Bu nedenle etyolojik patojenlerin ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının hızlı tespit edilmesi; yetersiz tedavi uygulanmasını azaltacaktır(89). Ayrıca antibiyotik tedavisi sırasında görülen yan etkilerin azaltılması, yetersiz tedavi uygulanmasını azaltacaktır.

2.1.3.1.1.Patogenezi

Staphylococcus aureus'un genomunun dörtte biri aksesuardır ve çeşitli toksinleri düzenleyen genlerden oluşmaktadır. Bu aksesuar genom stafilokinaz, lukSF-PV, mecA

genini içeren stafilokokal kaset kromozomu, bakteriyosinler, ekzotoksinler, proteazlar gibi genomik alanları, blaZ, erm ve tet(M) antibiyotik direnç genleri gibi transpozon ve plazmidler ve enterotoksinler gibi süper antijenleri içeren patojenite bölgeleri gibi mobil elementlerden oluşur(92). Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında anahtar toksinin faj aracılı Panton Valentine Lökositin (PVL) toksin olduğu düşünülmektedir ancak nekrotik cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve nekrotik hemorajik pnömonide ana patojenik faktör olup olmadığı konusu hala şüphelidir(93). Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında rol oynayan diğer toksinler koagülaz, protein A, toksik şok sendrom toksini(TSST1) ve haşlanmış deri sendromu toksini (SSST)'dir(94).

Stafilokokal enfeksiyonlar genellikle taşıyıcılığın sonrasında ortaya çıkmaktadır. Taşıyıcılık enfeksiyon açısından kesinlikle yüksek risk faktörüdür. Taşıyıcı bireylerin üçte birinde ilk bir yıl içerisinde enfeksiyon görülmektedir(95, 96). Taşıyıcılık ve enfeksiyona predispozan faktörler; altta yatan hastalık ve hastanede veya toplumda MRSA taşıyıcılarına veya MRSA ile enfekte insanlara veya kontamine materyallere maruziyeti kapsamaktadır. Toplumda sporcular, askeri personel, transseksüel erkekler, mahkumlar, intravenöz uyuşturucu ilaç bağımlıları, evsizler, kreşe giden çocuklar risk grubunda yer almaktadır(97). Seksüel olarak aktif transseksüel erkekler çoklu ilaç dirençli toplum kaynaklı MRSA bulaşı açısından genel popülasyona göre çok daha yüksek risk altındadır(98).

Aşırı antibiyotik kullanımının hastane kaynaklı MRSA'da yüksek risk faktörü olduğu gösterilmiştir(99). Kent hapishanelerinde, Alaska' nın kırsal kesimlerinde, Amerikan futbol takımlarında ve Avustralya aborjinlerinde yürütülen çalışmalarda aynı riskin toplum kökenli MRSA'da da geçerli olduğu bildirilmiştir(67, 100).

Darwinian selection antibiyotik(özellikle β -laktamlar, ayrıca kinolon, makrolid grubu antibiyotikler) kullanımı durumunda MRSA'ya yaşamsal avantaj sağlamaktadır(94). Doğal floranın bozulması (metisilin duyarlı staphylococcus aureus dahil) MRSA'nın daha kolay bulaşına neden olmaktadır ve ayrıca antibiyotik kullanımı bakterinin yayılımını artırıp hastalık ve taşınma riskini artırmaktadır(94). Hong Kong' da yürütülen bir çalışmada antibiyotik maruziyetine bağlı nazal MRSA sayısında artış bildirilmiştir(101). Ayrıca moleküler düzeyde β -laktam ve kinolonlar fibrinojen binding proteinleri artırarak, daha fazla dokuya bağlanabilme sağlamaktadır(99, 102).

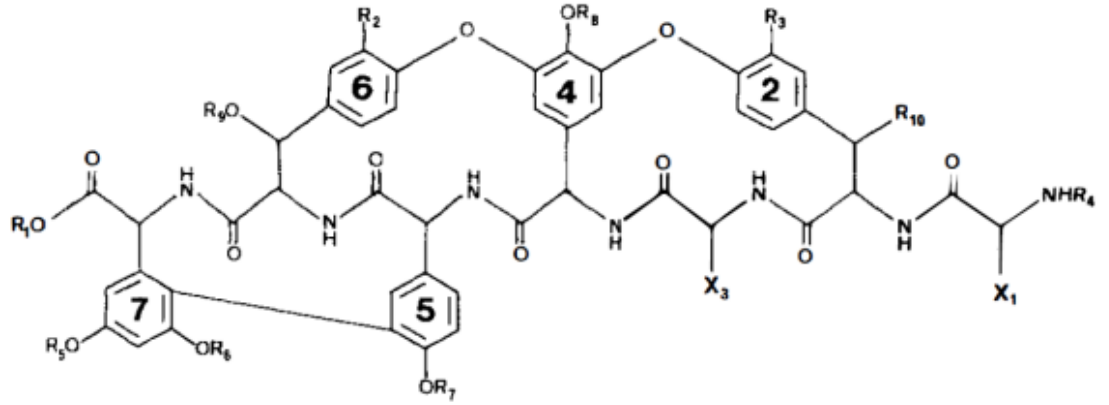
2.2.Vankomisin

Birinci kuşak glikopeptid antibiyotik olan vankomisin; fosfolipid ve peptid sentezini inhibe ederek bakterinin hücre duvarı sentezini bozar, bakterinin büyümesi ve üremesini inhibe eder. Diğer antibiyotiklerle çapraz direnci yoktur, bu nedenle nadiren dirençli suşlar görülür ve çoğu gram pozitif bakteriye, özellikle *S. aureus*' a etkilidir (103, 104). Vankomisin; metisilin dirençli KNS, MRSA ve enterococcus faecium gibi çoklu dirence sahip gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda kullanılır(4). Vankomisin; metisilin dirençli gram pozitif kokların tedavisinde en sık kullanılan glikopeptid antibiyotiktir.

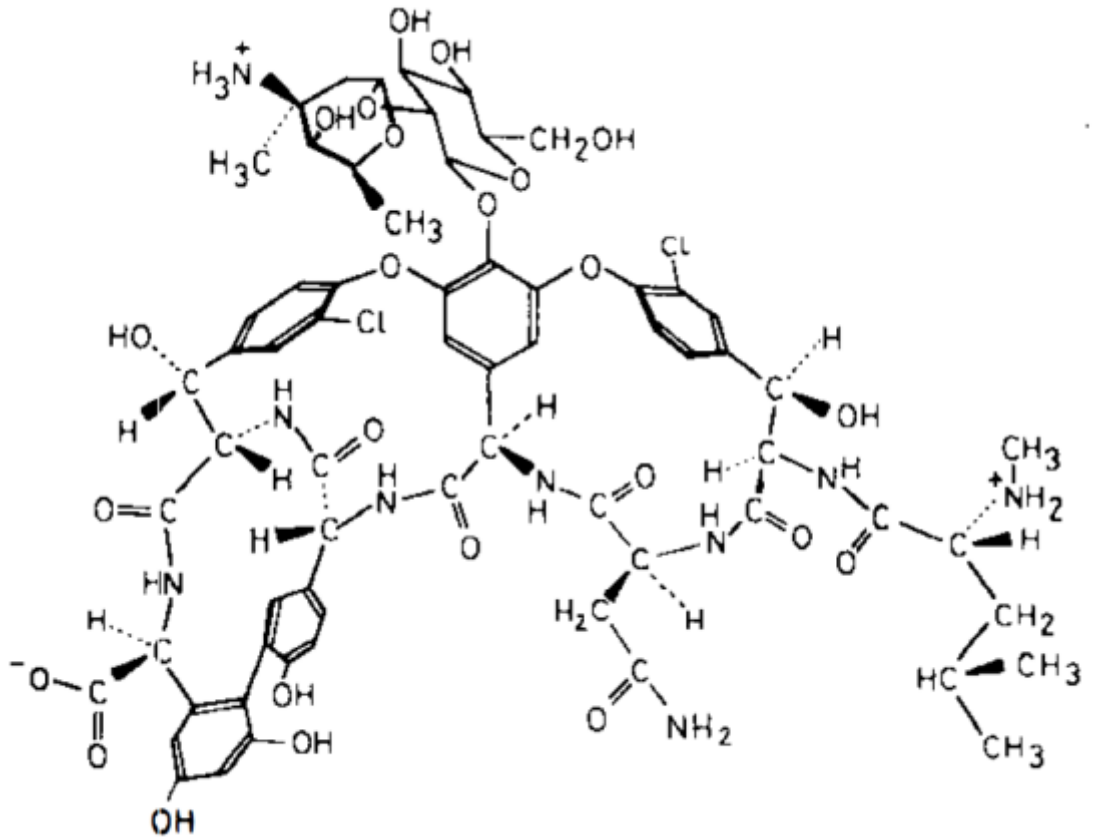
Vankomisin grubu antibiyotikler glikopeptid antibiyotiklerin alt sınıfıdır. Vankomisin ilk olarak 1956 yılında keşfedilmiştir(105). Bu grubun tüm üyeleri geniş çeşitlilikte toprak numunelerinden izole edilen actinomycetes ve streptomyces'lerden elde edilmiştir(105, 106). Vankomisin keşfedilmesinden hemen sonra klinik kullanıma girmiştir. Vankomisin düşük konsantrasyonlarda gram pozitif bakterilerin büyük çoğunluğuna karşı etkindir ancak kullanılmaya başlanmasının erken yıllarında görülen toksisite problemleri bakteri hücre duvarındaki peptidoglikana selektif etkisine rağmen geniş çaplı kullanımını kısıtlamıştır(106). Geçmişte vankomisin toksistesinin sebebinin ilacın saf olmaması olduğu görülmüştür ancak günümüzde bu sorunun büyük oranda üstesinden gelinmiştir(105).

2.2.1.Biyokimyasal Özellikler

Vankomisin ve ristosetin yapısının aydınlatılması uzun yıllar almıştır. Glikopeptid antibiyotiklerin temel yapısındaki yedi aminoasitten beşi bütün glikopeptidlerde ortak olan bir heptapeptid domeynden oluşur(105). Şekil 1'de gösterildiği gibi grubun tüm üyeleri lineer heptapeptidlerdir. Beklenmedik aminoasit rezidüleri çeşitli fenolik oksidatif birleşmelerle ilişkilidir. Vankomisin dışında grubun tüm üyeleri yedi aromatik halka içerirken grubun ilk keşfedilen üyesi olan vankomisin sadece beş aromatik halka içerir. Şekil 2'de ise vankomisin stereokimyasal detaylarıyla yapısı gösterilmektedir(105). Glikopeptid antibiyotiklerde çeşitliliği 1. ve 3. pozisyonadaki aminoasitler ve aminoasit rezidülerinin fonksiyonel grupları belirler(106).



Şekil 1. Vankomisin grubu antibiyotiklerin genel yapısı



Şekil 2. Stereokimyasal detayları ile vankomisinin yapısı

2.2.2.Etki Mekanizması

Glikopeptid antibiyotikler; hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Bu grup antibiyotiklerin etki yeri gram pozitif bakterilerin varlığını sürdürebilmesi için elzem olan hücre duvarındaki peptidoglikan (mukopeptid) tabakadır. Peptidoglikan tabaka biyolojik olarak mitojenik ve pirojenik aktiviteye sahiptir. Gram negatif bakterilerde göreceli olarak ince olan peptidoglikan tabaka; lipopolisakkarid-fosfolipid-protein den oluşan bir dış katman ile korunmuştur böylece gram negatif bakteriler glikopeptid antibiyotiklerden etkilenmezler. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabaka çok daha kalın olmakla birlikte gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki dış katmana göre oldukça geçirgendir(105).

Vankomisin gram negatif bakterilerin porlarından geçemeyecek kadar büyük olduğu için gram negatif bakterilerde doğal glikopeptid direnci vardır. Vankomisinin gram pozitif bakteri duvarına hızla adsorbe olduğu ve büyük miktarda molekülün etki bölgesine spesifik olarak bağlanmadığı gözlenmiştir. Etki mekanizmasının aydınlatılmasındaki anahtar nokta vankomisinin peptidoglikan prekürsörü olan UDP-N-asetilmuramilpentapeptid ile yaptığı birleşimdir(105, 106). Perkins ise ayrışma aşaması ile birleşmenin gerçekleşmesi için açıl-D-alanil-D-alanin ucunun mutlaka gerektiğini göstermiştir(105, 106).

Vankomisin hücre duvarı prekürsörlerine D-alanil-D-alanin kısmından bağlanarak transpeptidasyonu inhibe eder.Hücre duvarı sentezinin durdurulması sonucunda; hücrenin çapı genişleyemez ve DNA, RNA ve protein sentezi sonunda durur. Duvar büyümesi olmaksızın fonksiyonuna devam eden otolitik enzimler hücrenin ölümüne neden olur, fakat bu süreç β -laktam antibiyotiklerdeki kadar hızlı işlemez(106).

2.2.3.Doza Ayarlanması

Vankomisinin etkinliğinin farmakodinamik olarak belirlenmesinde yaygın olarak kabul edilen yöntem AUC (konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan)'un MIC (minimum inhibitör konsantrasyon)'e oranıdır. Respiratuar sistem enfeksiyonları ve bakteriyemilerde bu oranın 400'ün üzerinde olması tedavi başarısını artırırken, septik şok hastalarında oranın 600'ün üzerinde olması önerilmektedir(107-109). Bu veri vankomisin dozu konusunda ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ serum konsantrasyonu öneren güncel

kılavuzları desteklemektedir(110, 111). Monte Carlo simülasyonuna göre bu hedefe ancak MRSA' nın MIC değeri ≤ 1 mg/L ise ulaşılabilir(112). Hedefe ulaşmak için güncel kılavuzlarda önerilen günlük doz eğer hastanın renal fonksiyonları normalse her 8-12 saatte bir 15-20 mg/kg (mevcut kiloya göre)'dır(6, 10, 110).Ancakvankomisinin ≥ 4 g/gün kullanımı konusunda yeterli güvenlik verisi yoktur(23, 113). Kritik hastalarda 25-30 mg/kg' lık bir yükleme dozu önerilmektedir. Fakat artmış klirens ve hemofiltrasyon ihtiyacı ilacın düşük serum konsantrasyonları ve hedef konsantrasyona erken dönemde ulaşmada güçlük ile ilişkilidir(114-117).Vankomisin tedavisinin süresi nefrotoksisitede rol oynasa da, yüksek doz intravenöz vankomisin verilmesi önceden bildirildiği kadar nefrotoksisite ile ilişkili değildir(118). Vankomisin ile eş zamanlı intravenöz kontrast ajan veya diğer nefrotoksik ajanların kullanılmasın nefrotoksisite gelişiminde vankomisin dozundan daha büyük role sahiptir(118). Güncel kılavuzlarda vankomisin serum konsantrasyonları ile nefrotoksisite gelişimi arasında direk ilişki kuracak yeterli veri bulunmamaktadır(10).

2.2.4.Klinik Kullanımı Ve Nefrotoksisite

Vankomisin temel olarak böbreklerden atılır, doz ve kullanım süresi sınırlıdır çünkü renal disfonksiyona neden olmaktadır(29). Klinikte dirençli enfeksiyonların tedavisinde özellikle yoğun bakımlarda kullanılan vankomisinin nefrotoksik yan etkisi yüksek oranda görülmekte ve hastaların mortalite ve morbiditesini artırmaktadır.Renal toksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj ve diğer yan etkileri erken dönemde görülür(13). Değişik çalışmalarda VIN oranı %5-25 arası bildirilirken, vankomisin aminoglikozid ile kombine edildiğinde ise nefrotoksisite oranı %20-35'e ulaşmaktadır(4, 14-25).

Akut vankomisin nefrotoksisitesini tanımlamada kabul edilmiş evrensel bir tanımlama yoktur. Bunun yerine geleneksel nefrotoksisite tanımlamasında kullanılan; serum kreatinininde $\geq 50\%$ artış veya $\geq 0,5$ mg/dL ani yükseliş olması uygulanmaktadır(10, 12, 119-122). 2009 Vankomisin Konsensus Bildirgesi'nde VIN için standart bir tanımlama yapılmıştır, buna göre;vankomisin tedavisinin başlanmasından birkaç gün sonra başka bir sebep yokken,birbirini izleyen en az iki serum kreatinin ölçümünde en az 0.5 mg/dl veya %50 veya üzerinde artış (hangisi daha yüksekse) olması VIN olarak tanımlanmıştır(110). Çoğu güncel çalışmada RIFLE ve AKIN(123)'ın akut böbrek hasarı kriterleri kullanılmıştır(121, 123, 124). Gelecekteki çalışmalarda tutarlılığı

sağlamak için AKIN kriterlerinin VIN tanımlamasında kullanılması önerilmiştir(28). Bir çalışmada altı günlük vankomisin kullanımından sonra AKIN kriterlerine göre %19 hastada acute kidney injury (AKI) gelişmiştir(121), RIFLE kriterlerine göre %26,6 risk, %53,3 hasar, %20 yetmezlik gelişmiştir(125). Fakat en önemlisi bu değişikliklerin ancak %30-50 renal doku hasarı geliştikten sonra ölçülebildiği belirtilmiştir(126).Emi Minejima ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 855 hastanın AKIN kriterlerine göre %19'unda AKI gelişirken, geleneksel nefrotoksisite tanımlamasına göre AKI oranı %7 bulunmuştur, sonuç olarak AKIN kriterlerinin geleneksel nefrotoksisite kriterlerine göre hastalarda renal hasarı daha erken tespit ettiği bildirilmiştir(121).

Vankomisin ilişkili renal disfonksiyon mekanizması henüz bilinmemektedir, bazı yazarlar gentamisine benzer yolla geliştiğini öne sürmüştür(5, 127). Toksisitelerin çoğu vankomisinin saf olmayışına dayandırılmaktadır(18), geliştirilmiş fermentasyon yöntemleriyle saflık %70' den %95'e çıkarılmıştır(19, 20, 113). Ancak VIN'da serbest radikaller ve oksidatif stresin rolü olduğu hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir(5, 128-131).Hücre membranlarındaki hasarın önemli bir nedeninin serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği lipid peroksidasyonu olduğuna inanılmaktadır(132). Renal yetmezlik durumunun bazı farmakolojik ajanların kullanılmasıyla önlenebileceği veya azaltılabileceği yine deneysel çalışmalarla gösterilmiştir(17, 27-29). Geçmişte yapılan çalışmalarda gentamisin, gliserol ve siklosporine bağlı nefrotoksisitede reaktif oksijen metabolitlerinin gelişiminin patogeneizde rol oynadığı bildirilmiştir(133). Serbest oksijen radikali aracılı lipid peroksidasyonunun destrüksiyon ve hücre zarı hasarının önemli bir nedeni olduğuna inanılmaktadır ve bu konuda renal doku hasarına neden olan çeşitli kimyasallar ve iskemi reperfüzyon hasarına dikkat çekilmiştir(132). VIN'ın mekanizması net olmasa da güncel hayvan verileri vankomisinin proksimal renal tübül üzerine oksidatif etkilerinin olduğunu(15, 17, 128, 134, 135) ve antioksidanların ve silastatin gibi ajanların VIN'ı önleyebileceğini öne sürmektedir(15, 17, 136). Vankomisinin proksimal tübülde enerji bağımlı renal reabsorbsiyon fonksiyonunu ve mitokondriyal fonksiyonu değiştirebileceği gösterilmiştir(126, 135, 137). Bu deneysel verilere dayanarak vankomisinin oksidatif etkilerine bağlı renal tübüler iskemi; VIN' ın bilinen ana mekanizmasıdır(23, 28), bu mekanizmanın bazolateral membranda kanın; tübüler hücrelere enerji bağımlı transportu sürecine dayandığı düşünülmektedir(126, 137). Güncel hayvan ve hücre çalışmaları; oksidatif stres inflamatuvar olaylar ve

apoptotik hücre ölümünün VIN patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir(14, 138, 139). Bunlar; direkt olarak proksimal tübül epitelyum hücrelerini etkileyerek tübüler iskemi ve akut tübülointerstisyel hasara neden olur(14, 15, 134). Ayrıca proksimal tübül hücrelerinin vankomisin uygulandıktan sonra artmış üriner ekskresyonu da hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir(140). Ayrıca renal malondialdehit (oksidatif stres markerı) ve N-asetil-D-glikozaminidazın (renal tübüler hasar markerı) üriner ekskresyonu vankomisin verilen ratlarda artmıştır(141). Vankomisin doğrudan mitokondriyal membran depolarizasyonunu, sitokrom c salınımını ve kaspaz 3' ü aktiveleştiren kaspaz 9 aktivasyonunu tetiklediği bildirilmiştir(139). Ayrıca vankomisinin renal hücrelerde ATP konsantrasyonlarını ve oksijen tüketimini artırabildiği, bunun da vankomisinin oksidatif fosforilasyondaki stimulan rolünü desteklediği gösterilmiştir(135).

Renal hastalıklardaki oksidatif stresin rolüne dair kanıtlar; renoprotektif stratejiye antioksidanların eklenmesi fikrini doğurmuştur. Fakat bazı koşullarda antioksidan destekler prooksidan özellik göstererek α -tokoferol düzeyini düşürdüğü, lipid peroksidasyonunu hızlandırdığı ve renal hasarı artırabildiği belirtilmiştir(142). VIN gelişimini azaltmak için antioksidanlar veya eritropoetin gibi çeşitli ajanlar önerilse de(29, 134, 138, 139, 143) bu gibi uygulamaların vankomisinin bakterisidal kapasitesini sınırlayıp sınırlamayacağı net değildir. Bu yüzden insanlara uygulanabilirliği şüphelidir(124). Tek başına yetersiz olsa bile terapötik ilaç monitörizasyonu VIN' ın önlenmesinde birkaç etkili yoldan biridir(14, 139). Bu nedenlere aktif oksijen radikallerinin formasyonunu önlemede antioksidanların dozu, uygulama süresi önemlidir ve insanlarda akut renal yetmezliğin tedavisinde veya önlenmesinde terapötik fırsatlar sağlayabileceği düşünülmektedir(133). Günümüzde proksimal tübüldeki toksik hasara karşı koruyucu alternatif stratejiler anahtar araştırma konularıdır(27).

Vankomisin nefrotoksitesinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle vazopressör kullanımı dışlanmaktadır. Fakat sağlık bakımı ilişkili pnömonisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada vankomisin kullanılmış ve vazopressör destek alan hastalarda renal toksisite oranı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur(144). Bu gözlemlerden elde edilen sonuçlarla vankomisin verilen hastalarda vazopressörler AKI riskini artırabilir ve halihazırda vazopressör destek alan hastalarda vankomisin dikkatli kullanılmalıdır(145).

Vankomisin nefrotoksisitesinin doz bağımlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Nishino ve ark. vankomisini 200-400 mg/kg/gün dozunda günde iki kez uyguladıklarında plazma üre ve kreatinin değerlerinde belirgin artış olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca; proksimal tübül hücrelerinde şişme ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile glomerül destrüksiyonu ve proksimal tübüllerde nekroz görüldüğü bildirilmiştir(5). Hayvan modellerinden edinilen bilgiye göre vankomisinin tübüler konsantrasyonunun azaltılması VIN' ı önleyebilir. Toyoguchi ve ark. tavşanlarda vankomisin tek başına veya silastatinle birlikte uygulandığında gelişen VIN' ı araştırmıştır (136). Vankomisinin 300 mg/kg intraperitoneal bolusu ile tipik nefrotoksisite semptomları; serum BUN ve kreatinin değerlerinde yükselme ve böbrek dokusunda morfolojik değişiklikler gözlemlendiği, bunun aksine silastatin 150-300 mg/kg ve vankomisin alan grupta VIN' ın daha düşük şiddette geliştiği ve serum BUN düzeyinde hafif artış olduğu gösterilmiştir(136). Toyoguchi ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada silastatin ve fosfomisin gibi bazı ajanların tübüler sekresyonu ve vankomisinin geri emilimini azaltarak VIN' ı düzelttiği bildirilmiştir(146).

Vankomisinin etkinliğini artırmak için sürekli infüzyon verilmesini öneren yayınlar vardır. Klinik ve hayvan verilerine göre AUC/MIC oranı vankomisin etkinliğinin en iyi farmakodinamik prediktörüdür fakat bakterisidal aktivite zaman bağımlıdır. Bu yüzden sürekli infüzyon şeklinde uygulanması mantıklı olabilir(147). Yoğun bakım hastalarında yapılan bir klinik çalışmada sürekli infüzyon verilen hastalarda daha iyi sonuçlar görülmemiş ancak hedeflenen serum konsantrasyonuna daha erken ulaşılmış ve konsantrasyonlar zaman içerisinde daha stabil seyretmiştir(148). Ayrıca bir metaanalizde sürekli infüzyon ile daha düşük nefrotoksisite bildirilmiştir ancak dahil edilen bazı çalışmalar ayaktan hastalarda yürütülmüştür ve bu hastaların nefrotoksisite riski daha düşüktür(120). Yoğun bakım hastalarında yürütülen geniş bir kohort çalışmasında sürekli infüzyon ile vankomisin alan hastalarda nefrotoksisite oranı %24 olarak bildirilmiştir(149). Bu veriler ışığında ciddi enfeksiyonlarda sürekli infüzyon uygulanabilir ancak özellikle nefrotoksisite riski olan hastalarda vankomisin serum konsantrasyonu ve renal fonksiyonun yakın takibi mutlaka gereklidir(147).

Güncel kılavuzlar bakteriyel direnci önlemek ve tedavi yanıtı oluşturmak için daha yüksek serum vankomisin düzeyleri (15-20 µg/ml) önermektedir(6, 7). Özellikle MRSA enfeksiyonlarında tedavi başarısızlıklarını önlemek için Amerika Enfeksiyon

Hastalıkları Topluluğu 10-20µg/ml konsantrasyonda yüksek doz vankomisin kullanımını önermektedir. Ancak yüksek vankomisin dozları artmış nefrotoksisite ile ilişkilidir(11, 12).Renal bozukluk geliştiğinde en kısa sürede antibiyotik kesilir veya dozu azaltılırsa VIN genelde kalıcı olmamaktadır, düşük riskle rezidüel hasar görülebilir(26). Ancak bu durumda enfeksiyon tedavisi yarım kalmakta ve genellikle başarısız olmaktadır. Her ne kadar yeterli olmasa da terapötik ilaç monitörizasyonu VIN gelişiminin önlenmesinde birkaç etkili seçenektir(14, 139).

Serum konsantrasyonunun da ötesinde vankomisin bazı alanlara daha az difüze olmaktadır. Örneğin diyabetik hastalarda yumuşak dokuda(150) ve epitel yüzeyindeki sıvıda(151)vankomisin konsantrasyonlarının düşük bulunduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre bahsedilen klinik durumlarda tedavi başarısını sağlamak için vankomisin dozu artırılmalıdır(147). Van Hal ve ark.'nın yaptığı çalışmada vankomisin serum düzeyi 20 mg/L' nin üzerindeyse nefrotoksisite %33, 20 mg/L' nin altındaysa nefrotoksisite %20 bildirilmiştir(12, 152). Van Hal ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada nefrotoksisite riskini yüksek serum konsantrasyonlarına ilaveten maruziyet süresinin de artırdığı gösterilmiştir(12). Ayrıca yapılan çalışmalarda vankomisin nefrotoksisitesinde; ileri yaş, uzun süreli tedavi, birlikte vazoaktif ilaçların kullanılması, yüksek serum konsantrasyonları ve intermitan infüzyonun bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir, birlikte nefrotoksik ajan alan kritik hastalar ve temelde renal bozukluk olan hastalar da yüksek risklidir(4, 11, 12, 113, 153-155).

Biyobelirteçlerden; GGT, glutatyon-S-transferaz (GST), N-asetil-glikozaminidaz (NAG), sistatin C, KİM-1 ve L tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP) renal hasar belirteçleri olarak kullanılmıştır(156, 157). Güncel çalışmalarda GGT, sistatin C, alanin aminopeptidaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) vankomisin nefrotoksisitesi ile ilişkili olarak tanımlanmıştır(158, 159).

2.3.Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, α_2 -adrenoseptör agonistidir. α_2 -adrenerjik agonistler, analjezik ve sempatolitik özelliklerinin yanı sıra sedasyon, anksiyoliz ve hipnoz da sağlarlar. Sedatif etkisi doz bağımlıdır. Düşük dozlarda hasta sersemlik hisseder ancak kooperedir. Yeterince yüksek dozlarda derin sedasyon, hatta genel anestezi görülür(160).

Deksmedetomidinin 1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından yoğun bakım ünitelerinde kısa süreli (<24 saat) analjezi ve sedasyon için kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca 2008’ de YBÜ’ de entübe edilerek mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ve cerrahi ve diğer girişimlerin öncesi veya sırasında sedasyon amacıyla kullanımına onay verilmiştir. Aynı zamanda deksmedetomidinin eşsiz özellikleri bu ilacın tüm perioperatif dönem boyunca sedasyon ve analjezi amaçlı kullanımını mümkün kılmaktadır(161). Sepsiste inflamatuvar sitokinler olan interlökin-1 (IL-1), IL-6, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) artar. Deksmedetomidin bu sitokin cevabını azaltır(162). Dexmedetomidinin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkisinin olduğu da yine yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(31, 163-165).

Deksmedetomidin, α -2 reseptörlere klonidinden daha yüksek afinitesi olan yeni bir lipofilik α -metilol derivesidir. Perioperatif dönem sırasında görülen pek çok kardiyovasküler cevabı baskılayan sedatif, analjezik ve sempatolitik etkileri vardır. İntraoperatif olarak uygulandığında intravenöz ve volatil anestezi gereksinimini azaltır; postoperatif olarak kullanıldığında ise birlikte uygulanan analjezik ve sedatif gereksinimini düşürür. Hastalar rahatsız edilmedikleri sürece sedatize kalırlar fakat uyarı verildiği zaman kolayca uyanırlar(166).

2.3.1.Etki Mekanizması

Bir imidazol bileşiği ((+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazol) olan deksmedetomidin, etomidinin metil derivesi olan medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α 2-adrenerjik reseptör agonistidir(167). Moleküler ağırlığı 236.7 kDa, pH değeri 4.5-7, pKa değeri 7.1’ dir. Deksmedetomidin suda çözünür, lipid veya propilen glikol içermez(168). Etki mekanizması klonidin de dahil olmak üzere diğer sedatif ajanlardan farklıdır. Beyin ve spinal korddaki reseptörlerin aktivasyonu sinirsel uyarıyı inhibe ederek hipotansiyon, bradikardi, sedasyon ve analjeziye neden olur. Diğer alanlardaki reseptörlerin aktivasyonu ise sekresyonlarda, barsak motilitesinde, intraoküler basınçta ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olurken, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılmaya, böbreklerden sodyum ve su salınımında artmaya, renin salınımının inhibisyonuna ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR)’ nda artmayaneden olur(167).

Adrenerjik reseptörler hem endojen katekolamin kullanımından sorumludur hem de ilaçların etki yeri olarak görev alırlar. α -1, α -2 ve β reseptörler olarak sınıflandırılırlar. α -2 reseptörler subtiplere ayrılır (α -2a, α -2b, α -2c)(169). Deksmetomidinin değişik farmakokinetik etkilerinden spesifik α -2 reseptör subtipleri sorumludur. Örneğin; α -2a reseptörleri beyinde daha baskındır ve agonizması sedasyon, hipnoz, analjezi, sempatoлизis, nöroproteksiyon ve insülin sekresyonunun inhibisyonu ile ortaya çıkar. α -2b reseptör agonizması ise titreme inhibisyonu, spinal kord düzeyinde analjezi ve periferel arteriyel vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyon yapması bu ilaçların uygulanmasından hemen sonra meydana gelen hipertansiyondan sorumludur. α -2c reseptörü bilişsel fonksiyonların modülasyonu, duyuşsal durum, duyuşsal durum ve lökomotor aktivitenin stimülasyonu, dopaminerjik nörotransmisyon, adrenal medulladan epinefrin salınımının kontrolü ve hipotermi ile ilişkilidir. Norepinefrin inhibisyonu ise her üç reseptörün eşit miktarda etkilenmesi sonucu oluşur(167-173).

α -2 adreno reseptörlerini kodlayan genler insan plateletlerinde 10. kromozomda, insan böbreğinde 4. kromozomda belirlenmiştir. Daha ileri gen kodlamalarında da 2. kromozom üzerinde yerleştiği gösterilmiştir. Daha ileri reseptör sınıflamalarında α -2c10, α -2c4, α -2c2 şeklinde sınıflama yapılmaktadır. Bunlar α -2a, α -2b, α -2c'ye karşılık gelmektedir. Reseptörün sitoplazmik kısmı G proteini denilen ve sinyalleri iletip hızlıca efektör sisteme gitmesini sağlayan bir protein ile bağlantılıdır. G proteini bütün transmembranöz sinyal ileten hücrelerde bulunan bir mediyatördür. GDP (guanozin difosfat) ve GTP (guanozin trifosfat)'ye bağlanır. Adrenerjik ve opioid reseptörleri de G proteini ile beraberdir. İnaktif durumda G proteini α -2 reseptöre bağlı değildir. GDP'ye bağlı durumda bulunmaktadır. Bir agonist bağlandığında reseptör değişir ve G proteininin GDP'ye afinitesinin azalmasına sebep olur ve magnezyum varlığında da GTP'ye dönüşür. Alfa subunit daha sonra beta ve gama subunitleri ile de birleşir ve etki gerçekleşir. Daha sonra agonist reseptörün afinitesi azalır. Agonistin bağlanma süresi intraselüler azalır ve intraselüler cevabın gücünü belirler. Bundan sonra α subunitteki GTP-az aktive olur ve GTP'yi GDP'ye indirger. Böylece reseptör inaktif haline dönüşür(168).

Deksmetomidin aynı zamanda α -2 reseptörlerin imidazolin ve okzasilin yapısı olarak bilinen imidazolin reseptörlerine de bağlanır. Bu durum bu grup ilaçların bazı non- α -2

reseptör etkilerinin olmasıyla açıklanır. İmidazolin reseptörleri de tanımlanmıştır. İmidazolin-1 reseptörü kan basıncı regülasyonunu ve antiaritmik etkileri modüle eder. İmidazolin-2 reseptörleri serebral iskemi oluşturulan hayvan modellerinde nöronal koruma ve hafıza ile ilişkilendirilmiştir. Bu reseptörler mitokondrial doku membranında bulunurlar, G-protein ile birleşik değildirler. Doku norepinefrin seviyesini azaltarak etki ederler(170).

Presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörün aktivasyonu, norepinefrin salınımını inhibe eder, ağrı sinyallerinin yayılımını durdurur. Santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise sempatik aktivasyonu inhibe ederek kan basıncını ve kalp hızını düşürür. Deksmetomidin bu etkileri kombine ederek analjezi, sedasyon ve anksiyoliz yaratır. α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin analjezik etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Hem spinal, hem supraspinal birçok yer, santral sinir sistemindeki nosiseptif sinyallerin iletimini modüle etmektedir. Hatta periferik α_2 -adrenöseptörler anti nosisepsiyona aracılık edebilir(174). İlaçlar bu yerlere etki ederek nosiseptif iletimi azaltır ve analjeziye sebep olabilirler. Deksmetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik adrenöseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitör pertussis toksine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak K⁺ kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir.

Deksmetomidinin sedatif etkileri locus seruleus'taki α_2 -adrenöseptörleri stimüle etmesine bağlanmaktadır. Analjezik etkilerin beyin ve omurilik düzeylerinde benzeri bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. En yüksek oranda α_2 reseptörler beyinde uyanıklığın önemli modülatör merkezi ve beynin baskın noradrenerjik çekirdeği olan locus seruleus'ta bulunmuştur. Deksmetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden α_2a -adrenöseptör alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir(173). Deksmetomidinin α_2 -reseptörlerine, özellikle de α_2a subtipine selektivitesi klonidinden daha etkili bir sedatif ve analjezik olmasına neden olmaktadır. $\alpha_2:\alpha_1$ seçicilik oranı deksmedetomidin için 1620:1; klonidin için 220:1' dir(170).

Deksmetomidinin tüm etkileri, sedasyon ve sempatolitik etkileri bir α_2 -adrenerjik antagonisti olan atipamezol uygulanarak kolaylıkla geri çevrilebilmektedir(175).

2.3.2. Metabolizması Ve Farmakokinetik Etkileri

Deksmedetomidin hızlı bir şekilde vücutta dağılır ve büyük oranda karaciğerde metabolize olur. N-metilasyon (%21) veya sitokrom P450 metabolizması tarafından hidroksilasyonunu takiben konjugasyona uğrar. Çok az miktarda molekül, değişmemiş olarak idrar ve dışkıyla atılır. Karaciğer yetmezliği olanlarda aktif ilacın metabolizması azalacağından, ilacın uygulama dozunun azaltılması gerekebilir. Deksmedetomidinin radyoaktif işaretli dozunun yaklaşık %95'i idrarda, %4'ü ise dışkıyla elimine edilir. Major atılım metobolitleri glukuronidlerdir. Deksmedetomidinin proteine bağlanması ortalama %94 olup, tam kan ve plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0.66'dır. Deksmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde derin etkileri vardır ve bu da ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Yüksek dozlardaki vazokonstrüksiyon etkisi ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Deksmedetomidin önerilen dozlar arasında (0.2-0.7 µg/kg/saat) 24 saatten uzun olmayacak şekilde infüzyon yapıldığında lineer bir kinetik gösterir. Dağılım yarı ömrü (t_{1/2}) yaklaşık 6 dakika, eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) ortalama 2 saat ve kararlı durum dağılım hacmi ortalama 118 litredir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saat' dir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği cinsiyete ve yaşa bağımlı değildir. Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda farmakokinetiği değişmez(167).

Deksmedetomidinin etkisi intravenöz uygulanmasından yaklaşık 15 dakika sonra ortaya çıkar. Sürekli infüzyondan 1 saat sonra pik konsantrasyon düzeyine ulaşır. Santral sinir sisteminden hızlı bir şekilde redistribisyona uğrar. Bir alfa yarı ömrü 6 dakikadır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 2-2.5 saattir. Proteinlere yüksek oranda bağlanır. Sadece %6'sı serbest fraksiyondadır. Geniş dağılım hacmine sahiptir. Total plazma klirensi dozdan bağımsızdır. Sabit bir plazma konsantrasyonu oluşturmak için çocuklarda ve erişkinlerde benzer infüzyon hızında kullanılırlar. Plazma proteinine bağlanma erişkinlerdekine benzerdir. İki yaşından daha küçük çocuklarda dağılım yüzeyi geniştir bu nedenle daha yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Yarılanma ömrü daha uzundur. Artmış ilaç akümüülasyon zamanı ile ilişkilidir. Deksmedetomidin aynı zamanda transdermal, bukkal, intramusküler uygulandığında da sistemik absorpsiyona uğrar(170). Deksmedetomidinin klirensi 39 L/st' dir(168).

Deksmedetomidin karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile glukronid konjugasyona ve biyotransformasyona uğrar. Aktif ve toksik metabolitleri bilinmemektedir. Bununla birlikte ciddi karaciğer hasarında klirens %50 azalır. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinde daha düşük dozlarda kullanılmalıdır. Metabolitlerinin %95'i idrarla, %4'ü ise feçesle atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Renal bozukluklarda farmakokinetikleri ciddi derecede bozulmaz, fakat sedasyonları biraz uzun sürer. Hepatik ve renal yetmezliklerde doz azaltılmalıdır. Kardiyak outputu azaltır. Deksmetomidin %95 oranında proteine bağlanır(168, 170).

Deksmedetomidinin farmakokinetik profili yaşla birlikte değişmez. Bunun yanında 65 yaş üstündeki hastalarda hipotansiyon ve bradikardi insidansı daha fazladır. Pediatrik yaş grubunda ise farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmaları sınırlıdır. Diaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada pediatrik yaş grubunda da farmakokinetiğin erişkindekiyle benzer olduğu gösterilmiştir(168, 176).

2.3.3.Farmakodinamik Özellikleri

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak α_2 -adrenöseptör seçiciliği gösterir. Deksmetomidin uygulanan yoğun bakım hastalarında istenen sedasyon düzeylerine erişilmiş, daha az anksiyete görülmüş ve analjezi gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuştur. Hastalar kolayca uyandırılabilmiş, koopere ve oryante durumda kalmış ve sonuç olarak hastaların tedavi kolaylığında artış sağlanmıştır. Deksmetomidinin kalp üzerine direkt etkisi görülmemektedir. Deksmetomidin uygulanan hastalarda baroreseptör refleks korunur ve pressör sitümuluslara karşı refleks kalp hızı cevabı artar. Bununla birlikte kardiyovasküler depresyona, bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir. Özellikle yüksek dozda kullanıldığında sağlıklı cerrahi hastalarda bradikardi insidansı %40 gibi yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu geçici etkiler volüm infüzyonu, atropin veya efedrin ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir. Süphesiz α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin, sempatotik ve bradikardik etkilerinin önemli olduğu hipovolemik hastalar, değişmeyen atım volümüne sahip hastalar gibi klinik durumlar da mevcuttur. Klinik olarak etkili dozlarda kullanıldığında, diğer sedatif ajanlara göre daha az solunum depresyonu yapar(177). Ancak anestetik ajanlar, sedatifler, hipnotikler veya opioidler ile birlikte verilmesi aditif etkilere neden olabilir(178).

Pankreasın ada hücreleri üzerindeki $\alpha 2$ -adrenöseptörler, insülin salınımını inhibe ederken, klonidin alan hastalarda hiperglisemi rapor edilmediğinden bunun klinik önemi ispat edilmemiştir(167).

Deksmedetomidin plasentayı geçmektedir fakat teratojenik etkisi henüz çalışılmamıştır. Hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon ve hipoksi gibi yan etkileri görülmektedir. Doz aşımı birinci derece veya ikinci derece atrioventriküler bloğa neden olabilir. Deksmedetomidinle birlikte görülen yan etkiler ilacın yükleme dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Yükleme dozunu vermeyerek veya azaltarak bu etkiler ortadan kaldırılabilir(167, 179).

2.3.4.Klinik Kullanımı

- 1-Yoğun bakımda sedasyon,
- 2-Ameliyatlarda kontrollü hipotansiyon,
- 3-İnvaziv girişimlerde sedasyon amaçlı kullanılmaktadır.

2.3.4.1.Sedatif Etkisi

Deksmedetomidin, yoğun bakımda ideal bir sedatif ajandan beklenen iyi bir sedasyon sağlama ve kolay uyandırılabilirlik, analjezik etki, anksiyolizis, birikici etkisinin olmaması, solunum depresyonu yapmaması, hemodinamik stabilite sağlaması, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır(180). Deksmedetomidin doza bağımlı olarak sedasyon sağlar. Sağladığı ‘bilinçli sedasyon’ havayolu ve radyolojik girişimlere izin verir. EEG’de normal uyku paterni görülür.Amnestik etkisi ise benzodiazepinlerden daha azdır. Anterograd amnezi yapar. Retrograd amnezi; 1.9 ng/ml’nin üzerindeki plazma seviyelerinde oluşur(168, 176).

2.3.4.2.Analjezik Ve Anestezi Etkisi

Deksmedetomidin spinal kord seviyesinde ve supraspinal düzeylerde analjezik etkiye sahiptir. Deksmedetomidin opioid gereksinimini azaltır(172). İntravenöz uygulamaya göre lokal olarak diz cerrahisinde kullanıldığında daha az sedasyon sağlayarak nosisepsiyonu azalttığı gözlenmiştir(181).

Deksmedetomidin analjezi oluşturan, santral ve periferik mekanizmalarla hemodinamik stresi azaltan etkileri nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilecek bir ajan gibi görülmektedir. α -2 adrenerjik agonistlerin opioid analjezisini potansiyalize ettikleri gösterilmiştir. Uzun süredir klinik kullanımda bulunan klonidin bu konuda üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. Çok selektif α -2 agonist olan deksmedetomidinin analjezik etkisi çoğu çalışmada araştırılmıştır. α -2 agonistler morfinin analjezik etkisini potansiyalize eder ve cerrahi sonrası analjezik kullanımını %10-15 oranında azaltırlar. Bu etki sempatik sinir uçlarında ve spinal kordda adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu olabilir. Deksmedetomidinin analjezik etkisi preemptif analjezik etki veya rezidüel aditif etki ile açıklanabilir(182, 183).

Deksmedetomidin anestezi ihtiyacını azaltır. Operasyon sırasında deksmedetomidin infüzyonunun, izofluran ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Preoperatif tek doz deksmedetomidin, hem intraoperatif hem de postoperatif opioid analjezik ihtiyacını azaltmaktadır(171).

Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan hastalarda azaldığı görülmüştür(184).

2.3.5.Sistemlere Etkisi

2.3.5.1.Renal Ve Organ Koruyucu Etkileri

Anestezi ve cerrahi strese karşı oluşan metabolik ve endokrin cevap sonucu meydana gelen hemodinamik ve hormonal değişiklikler, akut böbrek yetmezliğini (ABY) tetikleyen önemli faktörlerdir(185). α 2-adrenoreseptörlerin önemli bir avantajı böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileridir. α 1-reseptörlerin aktivasyonu renal vasküler rezistansı artırarak kan akımının korteksten medüllaya redistribüsyonuna neden olur. α 2 reseptör stimülasyonu diürez ve natriürece neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder(171). Böbrekteki jukstaglomerüler hücreler renin salınımında ve kontrolünde yer almaktadır. Renin salınımı β -adrenoseptör mekanizma ile stimüle edilirken, α 2-adrenoseptör agonistleri direk olarak renin salınımını inhibe etmektedir. Renin inhibisyonu, afferent arteriolar dilatasyona yol açarak GFR'yi artırır(167). Ayrıca α 2-reseptör stimülasyonu, atriyal natriüretik peptid (ANP) salgılanmasına neden olarak GFR'yi artırır(171).Deksmedetomidinin tavşanlarda

fokal iskemiye karşı(186), ratlarda kardiyak iskemi reperfüzyon hasarına karşı(187) ve ratlarda tam olmayan ön beyin iskemisine karşı(188)koruyucu etkisi gösterilmiştir, Koçoğlu H ve ark.’nın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ise deksmedetomidinin böbrekte iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir(189). Sempatik iletideki azalma ve vazoreaktivitedeki organizasyonun α_2 agonistlerin renoprotektif etkisinin temelini oluşturduğu gösterilmiştir(30-32). Bayram A ve ark.nın yaptığı çalışmada kardiyak anjiyografi yapılan pediatrik hastalarda deksmedetomidinin renal hasarı önleyici etkisi araştırılmış sonuçta kontrast maddeye bağlı renal hasarın önlenmesinde deksmedetomidin etkili bulunmuştur ve deksmedetomidinin bu etkiyi özellikle vazokonstriktör ajanlar olan plazma endotelin-1 (ET-1) ve renin düzeyinin yükselmesini önleyerek sağladığı bildirilmiştir(164). Deksmetomidinin VIN üzerine koruyucu etkisi ile ilgili bir bildiri yoktur. Çalışmamızda VIN üzerine deksmedetomidinin etkisini rat modelinde araştırmayı amaçladık.

α_2 reseptör agonizması ile taşikardi ve hipertansiyona engel olarak, miyokardiyal oksijen gereksinimini azaltarak kardiyoproteksiyon yapar. Ventriküler aritmi riskini azaltır. Nöroprotektif etkileri de vardır(170, 190). Gönüllü erkeklerde yapılan bir çalışmada, transkraniyal dopplerle yapılan ölçümlerde, deksmedetomidinin serebral kan akım hızını, doza bağlı ve geçici olarak azalttığı bulunmuştur. Bu, iskemik hasardan korunma açısından önemlidir. Ancak deksmedetomidinin hayvan deneyi modellerinde nöroprotektif etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, geçici global iskemi sonrası eksitatuvar aminoasitlerdeki artışı önleyememiştir(190).

2.3.5.2.Kardiyovasküler Etkiler

α_2 -agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansta azalma ve dolaylı olarak miyokardın kontraktilesi, kardiyak output ve sistemik kan basıncında düşmedir. Yüksek selektif bir α_2 -agonist geliştirilerek bu kardiyovasküler yan etkiler azaltılırken, istenilen hipnotik ve analjezik özelliklerin artırılacağı düşünülmüştür(191).

Organizmada strese karşı cevap oluşmakta ve sempatik sinir sistemi aktive olup, plazma katekolamin seviyesi artmaktadır. Katekolamin artışı taşikardi ve kan basıncı artışıyla giden bir hiperdinamik durum yaratır(171). α_2 agonist bir ajan olan deksmedetomidin, sempatik sinir uçlarındaki α_2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu

noradrenalin salınımını engeller. Bu etki ile santral sinir sisteminde sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncında ve kalp hızında azalmaya neden olur(171, 190). Kan basıncını ve kalp hızını doza bağımlı olarak azaltır. Taşikardik ve hipertansif hastalarda perioperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlar. Bu etkiler konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda istenmez(171).

İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri, bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kan basıncında başlangıçta görülebilen artış muhtemelen deksmedetomidinin periferel α_2 -reseptörler üzerindeki etkisine (vasküler düz kaslardaki periferel α_2 -adrenoseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona) bağlıdır(171). Postsinaptik α_2 -reseptörlerin aktivasyonunun; hem vasküler düz kas hücrelerindeki α_2 -reseptörler yoluyla vazokonstriksiyonu hem de endotelial hücrelerdeki α_2 -reseptörler yoluyla vazodilatasyonu indükleyebildiği gösterilmiştir(192-194). Deksmetomidinin insan ve hayvanlarda vazokonstriksiyonu tetiklediği gösterilmiştir(194-200). İnsanlarda yapılan iki farklı çalışmada internal mammarian arter ve gastroepiploik arterde deksmedetomidinin klinik dozlarının vazokonstriksiyon yapmadığı gösterilmiştir(199, 201). Kim ve ark. yüksek deksmedetomidin dozlarında ortaya çıkan vazokonstriksiyonun deksmedetomidin ilişkili NO üretimi ile önlendiğini bildirmiştir(193). Diğer bir çalışmada insanda umbilikal ven endotel hücrelerinde deksmedetomidin ilişkili NO üretimi gösterilmiştir(202).

Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, ekstübasyon ve derlenmeye karşı ortaya çıkan katekolamin cevaplarını etkili bir biçimde baskılayarak hemodinamik stabiliteyi sağlar(203). Reentry-tip supraventriküler taşikardiler, deksmedetomidin ile başarılı şekilde tedavi edilebilir(168). Holter monitörizasyonu eşliğinde deksmedetomidin verilen hastalarda, perioperatif iskemide doza bağlı bir azalma görülmüştür(190).

2.3.5.3.Solunum Sistemi Etkileri

Solunum depresyonu etkileri minimaldir. Entübe olmayan hastalarda girişimsel işlemler için iyi bir sedatif ajandır(172, 204).

2.3.5.4. Metabolik Etkileri

α -2 reseptörleri üzerinden titremeyi önler. α -2b reseptörleri üzerinden ise beyindeki hipotalamik termoregülatuar merkezi etkiler. Deksmetomidinin teröpatik dozlarda ACTH (adrenokortikotropik hormon) üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Ancak uzun dönem yüksek dozlarda kullanıldığında ACTH'yı azaltabileceğı düşünölmektedir(167).

Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksetomidinin kısa süreli uygulanişı büyüme hormonunun kan seviyesini artırdığı bildirilmiştir(171). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksetomidinin aşğıdaki etkileri rapor edilmiştir(171):

- Vücut ısısında düşme,
- Bazal ve pentagastrinin indüklediğı gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma,
- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu,
- İntraoküler basınçta azalma,
- Midriyazis,
- Barsak hareketlerinde yavaşlama,
- Sitokrom p450 inhibisyonu,
- Adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma, halotanla indüklenmiş anestezide baroreseptör reflekslerin korunması,
- Hafızanın geçici olarak baskılanması.

2.3.6. Yan Etkileri

Derin bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi, ventriküler fonksiyon bozukluğu yapabilir. Deksetomidin pek çok avantajları olmasının yanında, klinik kullanımda bazı yan etkilere sebep olabilir. Kardiyovasküler sistemde bifazik etki eder. Bolus enjeksiyonu takiben vasokonstriksiyon ve ardından bradikardi ve hipertansiyonla sonuçlanır. Bu etkisi vasküler düz kaslardaki α -2b reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir. Sürekli infüzyon esnasında ise santral sempatolizis sonucu vazodilatasyon ve

hipotansiyona neden olabilir. Bu etkisini presinaptik α -2a reseptörleri aracılığıyla norepinefrin salınımını azaltarak yapar. Deksmetomidin dikkatli kullanılmadığında ciddi bradikardiye özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<30\%$ olan hastalarda sinüs arrestine neden olabilir. Aşırı sedasyon durumunda ise hipoksi (4%), Cheyne-stokes solunumu ($<1\%$), atrial fibrilasyon (1%) görülebilir. Nöbet aktivitesini tetiklemez. Ateş, bulantı, kusma, hipoksi, ağız kuruluğu, paradoksik ajitasyon, oligüri ve anemi yapabilir. Baş ağrısı görülebilir(168).

2.3.7.Doç Ve Uygulama

Deksmetomidinin intravenöz uygulamada doza bağımlı olarak sistolik ve diyastolik kan basıncını ve kalp hızını azalttığına dair güçlü faz 1 çalışmaları mevcuttur. Plazma norepinefrin düzeylerini düşürür. Bununla birlikte yüksek dozlarda intravenöz uygulanması başlangıçta hipertansif cevaba neden olur. Bunun nedeni periferik α -2 reseptörlerden önce santral vazomotor merkezde sempatotik etki etmeleridir. Herhangi bir refleks veya ilaç ilişkili plazma renin, atriyal natriüretik peptid (ANP) veya vazopressin seviyesinde değişiklik olmaz. EEG bulgularında değişiklik yapmadan iyi bir sedasyon sağlar(170, 205).

Başlangıç çalışmaları deksmetomidinin plazma düzeyinin 0.5-1.2 ng/ml düzeyine eriştiğinde etki ettiğini göstermiştir. Doz rejimi 1999'da FDA onayı almıştır ki buna göre; 1 $\mu\text{g/kg}$ yükleme dozu 10 dakikada yüklenir ve bunu takiben 0.2-0.7 $\mu\text{g/kg/st}$ dozunda infüzyona devam edilir. Deksmetomidin çocuklarda postoperatif titreme ve deliryumu tedavi etmek için tek doz 0.5 $\mu\text{g/kg}$ iv bolus uygulanmış ve spontan soluyan bu hastalarda efektif sedasyon sağlandığı görülmüştür(206). Literatürde pediatrik hasta grubundaki doz rejimi şöyle tanımlanmıştır: 0.3-1 $\mu\text{g/kg}$ bolus, 0.5-1 $\mu\text{g/kg/st}$ infüzyon(207). Chrysostomou ve ark. (168), kardiyak cerrahi sonrası 80 infant ve neonatali retrospektif olarak değerlendirmiş ve yeterli sedasyon için doz aralıklarının 0.1-1.5 $\mu\text{g/kg/st}$ olduğunu görmüşlerdir. Pediatrik noninvaziv işlemlerde deksmetomidinin doz aralığı 0.5-4 $\mu\text{g/kg}$ yükleme dozunu takiben işlem süresine de bağlı olarak 0.5-1 $\mu\text{g/kg/st}$ infüzyon şeklindedir(168).

Çalışmalar göstermiştir ki; deksmetomidin yüksek seviyelerde (8 ng/ml' ye kadar) α -2c reseptörleri üzerinden etki eder. Böylece vasokonstriktör etki baskın hale gelir, sistemik vasküler rezistans artar ve kardiyak indeks azalır. Bu durum katekolamin

supresyonu ve derin sedasyonla birlikte. Bunun yanında çok yüksek plazma düzeylerine rağmen solunum depresyonu yapmadığı görülmüştür. Tek ajan olarak kullanıldığında gerçekten güvenlidir. Deksmetomidin trakeal stenozlu spontan soluyan hastalarda 5-15 µg/kg/st dozunda güvenle kullanılmıştır. FDA deksmedetomidin dozunu cerrahi prosedürler için 1.5 µg/kg/st'e yükseltmiştir(168, 206).

Deksmetomidin sempatotik ve kolinerjik ajanlarla (β bloker, fentanil) birlikte kullanıldığında, özellikle vagal uyarı durumunda (kolonoskopi, sternal ayrılma) derin bradikardi hatta sinüs arrestine neden olduğu gösterilmiştir. Deksmetomidine bağlı bradikardi atropin veya glikopirolat ile tedavi edilebilir(166).

Deksmetomidin 24 saatlik infüzyon için FDA onayı almıştır ancak mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında daha uzun süre kullanılmıştır. Uzun dönem kullanımında hayvan çalışmalarında hipnotik etkilerine karşı tolerans geliştiği gösterilmiştir(171, 206).

2.4.BİYOKİMYASAL TESTLER

2.4.1.Kan Üre Nitrojeni (BUN)

Vücuttaki ürenin en önemli kaynağı karaciğerdir. Protein katabolizması sırasında aminoasitlerin deaminasyonu ile amonyak oluşur. Oluşan amonyak karaciğerde üreye dönüşür. Üre glomerülden süzülür, ADH (antidiüretik hormon) etkisi ile geri emilir. Bu nedenle BUN, protein katabolizması ile doğru glomerüler filtrasyon ile ters orantılıdır. Sonuç olarak protein katabolizması normal ve sabit olmadıkça, BUN; GFR' nin güvenilir bir göstergesi değildir. Açlık ve karaciğer hastalığında BUN değeri azalırken; katabolizmanın arttığı durumlarda BUN artar(208).

2.4.2.Kreatinin (Cr)

Kreatin; enzimatik olmayan yollarla kreatininedönüşen bir kas metabolizması ürünüdür. Oluşan kreatinin (Cr) daha sonra filtre edilir, fakat böbreklerde reabsorbe olmaz. Bu nedenle serum kreatinin konsantrasyonu vücut kas kitlesi ile doğru, glomeruler filtrasyon ile ters orantılıdır. Kas kitlesi genellikle sabit olduğundan Cr ölçümleri genelde GFR' nin güvenilir göstergesidir. Serum Cr değerinin 2 katına çıkması GFR'de

%50'lik düşüş oluşturur. Fazla kırmızı et tüketimi, simetidin tedavisi Cr değerini artırırken; yaşlılık, hipertiroidizm, kas atrofisi Cr değerini düşürür(208).

Plazma Cr seviyesi ile GFR arasında lineer bir ilişki yoktur. Hastaların %30 kadarında plazma Cr düzeyi normal olduğu halde belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu görülmüştür. Cr, karaciğerde endojen olarak üretilmekle birlikte ekzojen olarak etle alınıp kaslara taşınarak, nonenzimatik dehidratasyonla Cr' ye dönüştürülmektedir. Kas kitlesi, total vücut Cr havuzunun %98'ini oluşturmaktadır. Cinsiyet, ırk ve yaşa bağlı vücut kompozisyonunda olan değişiklikler, egzersiz ve kas hastalıkları Cr oluşum hızını etkileyerek, plazma Cr düzeyini ve idrarla atılan Cr miktarını değiştirmektedir. Diyetle alınan Cr beslenme alışkanlığına göre de değişiklik göstermektedir(209).

Kreatinin glomerüllerden serbest filtrasyona uğramakla birlikte, böbrek tubüllerinde de sekrete edilir. İdrar akımının azaldığı konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda, Cr tubüllerden pasif difüzyonla reabsorbe olmaktadır. Birçok ilaç (amilorid, aspirin, probenesid, simetidin, spironolakton, triamteren, trimetoprim...) Cr'nin tubüler sekresyonunu engellemektedir. Birçok laboratuvar, plazma Cr seviyesini ölçmek için standart otomatik analizler kullanmaktadır. Bazı endojen (protein, ketonlar, glukoz, yağ asitleri, ürat, üre, bilirubin) ve ekzojen (sefalosporinler gibi) maddelerin yüksek konsantrasyonları, plazma Cr düzeyinin yüksek saptanmasına neden olabilmektedir. Serum Cr düzeyi renal fonksiyonları stabil olan hastalarda faydalı bir test iken, GFR'nin hızlı değişiklik gösterdiği durumlarda güvenilir değildir. Serum Cr konsantrasyonu total vücut suyuna, kas kitlesine ve katabolizmaya bağlıdır. Perioperatif sıvı uygulaması total vücut suyunu artırarak serum Cr'sini dilüe eder ve renal bozukluğun tahmin edilmesinde değeri azalır.

2.4.3. Kidney Injury Molecule-1(KİM-1)

KİM-1, tip 1 membran glikoproteinidir. İlk olarak Ichimura ve ark.(210) tarafından tanımlanmıştır. KİM-1'in %90'ından fazlası proksimal tübülde sentez edilmektedir. KİM-1 aynı zamanda daha düşük düzeylerde lenfositlerde sentezlenir. T hücre immunglobulin musin-1 (TİM-1) ve hepatositlerde hepatit A virüs hücre reseptör-1 (HAVCR-1) olarak adlandırılır. KİM/TİM ailesi farelerde 8, ratlarda 6, insanlarda 3 üyeden oluşur. Özellikle akut ve kronik hasar sonrası proksimal tubullerin apikal membranlarında sentezi artmaktadır(211). Tübüllerde KİM-1 sentezlenmesi özellikle

inflamasyon ve tübül hasarı ile ilişkilidir. Tübül epitelyum hasarını başlatan birçok faktör tübül hücrelerinde KİM-1 ekspresyonuna yol açar(212).

Deneyssel olarak oluşturulan iskemi reperfüzyon sonrası 3 saat içinde KİM-1 gen ve ürünlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Beyin ölümünden 6 saat sonra tübüllerde herhangi bir yapısal değişiklik bulgusu olmaksızın KİM-1'in yükseldiği gözlenmiştir(211).Tübüllerde KİM-1 üretiminin interstisyel fibrozis ve makrofaj birikimi gibi interstisyel ve mezenkimal matriks genişlemesi, fokal ve segmental glomerüloskleroz ve glomerüler makrofaj birikimi gibi glomerül patolojileri ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Deneyssel olarak renin-anjiotensin aktivitesinin arttığı tübülointerstisyel durumlarda da KİM-1'in sentezlendiği gösterilmiştir(211).

Sisplatin, folik asit, siklosporin, iyotlu kontrast madde ve diğer nefrotoksik ajanlara bağlı akut hasarlarda, akut ve kronik allograft nefropatisinde KİM-1 artışı gözlenmiştir. Fokal glomerüloskleroz, IgA nefropatisi, membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit, akut ve kronik allograft nefropatisi, sistemik lupus eritamatozus, wegenger granülomatozisi ve diyabetik nefropatide tübüllerde özellikle inflamasyon ve fibrozis bölgesinde KİM-1 sentezinin arttığı gösterilmiştir(211, 213).

KİM-1 tübüler kaynaklı bir transmembran proteindir. Bu protein, ekstrasellüler kısmında 6-sistein immünglobülin benzeri parça ve treonin/serin/prolinden zengin musin benzeri O-glikozile protein içeren tip 1 hücre membran glikoproteinini kodlar. Hayvan deneylerinde iskemik veya toksik akut böbrek hasarına cevap olarak KİM-1; mRNA'nın hasar ve yeniden yapılanmanın özelliklerinin görüldüğü proksimal tübül epiteliyal hücrelerinde belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir. Özellikle dış medullanın dış şeridinde ve korteksin medüller raylarında saptanmıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada gentamisin, krom ve cıva enjeksiyonunu takiben renal histopatolojinin derecesi ve ciddiyetine paralel olarak idrar KİM-1 düzeyleri BUN ve Cr'ye kıyasla 24 saat içinde yükselmiş ve 72 saat boyunca yüksek ölçülmüştür(214). Diğer bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış akut tübüler nekroz saptanan altı hastanın idrar örnekleri, kronik böbrek hastalığı veya diğer sebeplere bağlı akut böbrek hastalığı olanlarla ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Proksimal tübülde KİM-1 yoğun bir şekilde boyanmış ve idrar KİM-1 düzeyleri de iskemik akut tübüler nekrozlu hastalarda diğerlerine oranla yüksek bulunmuştur(215).

2.4.4.Endotelin-1 (ET-1)

Endotelin-1 günümüzde bilinen en kuvvetli endojen vazokonstriktör moleküldür. Vasküler endotelden ve düz kas hücrelerinden salınan ET-1; 21 aminoasitten oluşan bir peptiddir(216, 217).Vazokonstriktör bir peptid olan endotelin domuz aortik endotel hücrelerinden izole edilmektedir(216). Endotelin ailesi; üç adet 21 aminoasitli peptidden oluşmaktadır, bunlar; ET-1, ET-2 ve ET-3 dür. Aktif ET-1' in salınması için prekürsör molekül olan büyük ET-1'in karboksiterminal ucundaki Trp-Val bağının koparılması gerekmektedir. Bu reaksiyonu gerçekleştiren enzim membran bağlı metalloproteaz olan endotelin dönüştürücü enzim (ECE-1)' dir (216, 218). Aynı zamanda intraselüler yerleşimli ECE-2 enzimi de bulunmaktadır(219). Endotel vazokonstriktör peptidlere, inflamatuvar sitokinlere ve fiziksel faktörlere (anjiotensin II, trombin, TGF- β) maruz kaldığında endotelin salınımı transkripsiyonel olarak artmaktadır. İnsan böbreği her üç endotelin izoformu için mRNA içerse de ET-1; protein düzeyinde eksprese edilen tek peptid gibi gözükmetedir(220). ET-1' in etkilerine aracılık eden reseptörler ET_A ve ET_B' dir. ET_A reseptörleri genellikle vasküler düz kasta bulunur ve ET-1' in potent vazokonstriktör etkilerinden sorumludur(221). ET_B reseptörleri ise endotelial hücrelerde bulunur ve her üç ET molekülünü de bağlayabilir, bu reseptör aktive olduğunda NO ve prostasiklin salınır, muhtemelen böylece ET-1' in vazokonstriktör etkisine negatif feed back mekanizma oluşturmaya çalışılır. Böbrekte ET-1 glomerüler afferent ve efferent arteriole etki eden bilinen en kuvvetli vazokonstriktör ajandır(222, 223).

ET-1' in biyolojik aktivitesinin çoğu parakrin ve otokrin etki ile açıklansa da dolaşımdaki ET-1 lokal salınımın göstergesi olabilir ve bu yüzden hastalıkların ciddiyeti ile korelasyon gösterebilir(224). Miyokard infarktüsü(225), ateroskleroz(226), pulmoner hipertansiyon(227) ve kalp yetmezliğinde(228) yüksek plazma ET-1 konsantrasyonları gözlenmektedir. ET-1 vasküler düz kas üzerine mitojen etkili olduğundan(229), endotel bağımlı büyümeyi, vasküler duvar remodelingini tetikleyerek aterogenez ve trombogenezi başlatabilir(224). Theofilos ise 2014' de miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkan ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun ET-1 ile ilişkili olabileceğini, endotelin reseptör blokajı ile aritmilerin önlenilebileceği görüşünü bildirmiştir(230).

Hayvan ve insan üzerinde yapılan çalışmalarda ekzojen ET-1 verilmesi renal perfüzyon ve GFR' de belirgin düşüğe ve sodyum retansiyonuna neden olmuştur(222, 223, 231). Düşük doz endotelinin kedilerde, köpeklerde ve ratlarda vazodilatatör yanıtı yol açtığı gösterilmiştir(232-234). Ton J Rabelink ve ark.' nın insanlar üzerinde yaptığı çalışmada iki farklı doz ET-1 verilmiş, sodyum retansiyonu gözlenmiş ancak kan basıncında anlamlı yükseliş gözlenmemiştir, bunun ET-1' in kronik etkisi olabileceği bildirilmiştir(222).

ET-1' in toplayıcı tübülde arjinin vazopressin yolu ile cAMP akümüülasyonunu inhibe ettiği ve in vitro olarak medüller toplayıcı tübül hücrelerinde Na-K-ATPaz' ı inhibe ettiği gösterilmiştir(235).

2.4.5.Nitrik Oksit (NO)

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak ilk kez 1980' de açıklanmış(236), 1987' de nitrik oksit (NO) olarak tanımlanmıştır(237, 238).NO özellikle vasküler hastalıklarda dikkat çekmeye başlayan bir moleküldür. NO; hücre içinde vazorelaksasyon, endotelial rejenerasyon, lökosit kemotaksisi ve platelet adezyonunun inhibisyonu gibi çeşitli etkilere sahiptir(239). NO birkaç saniyelik yarı ömre sahip bir gazdır(240). NO sentezi NO sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-arjininin guanidin-nitrojen terminalinin 5 elektron oksidasyonu ile gerçekleşir(239). İnsanda ve diğer organizmalarda tanımlanmış üç NOS izoformu vardır(241). İlk keşfedilen form olan nöronal NOS(nNOS); NOS-1 olarak da adlandırılır, endotelial NOS (eNOS/NOS3) ile nNOS enzimlerin posttranslasyonel modifikasyonu ve kalsiyum kalmodulin aracılığı ile düzenlenir. Üçüncü izoform ise indüklenebilir NOS(iNOS/NOS2)' dur. Bu ise sitokin uyarısı ile düzenlenir(241). Prabal ve ark.' nın yaptığı çalışmada iNOS' un inhibisyonunun renal iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir(242).

Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre NO eksikliği ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet gibi birtakım hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır(243).

2.4.6.Total Antioksidan Kapasite (TAS)-Total Oksidan Kapasite (TOS)

Total antioksidan kapasite (TAS) ölçümü plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların kümülatif etkisini yansıtmaktadır. Böylece ölçülebilen antioksidanların ayrı ayrı toplamından daha bütün bir değerdir. Bilinen ve bilinmeyen antioksidan

kapasiteyi ve sinerjik etkileşimi ölçtüğünden dolayı *invivo* oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki hassas dengeyi kavramayı sağlar. Bu yöntem ile özellikle lipid, protein, DNA gibi biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açan serbest radikal reaksiyonlarına karşı olan TAS ölçülmektedir. Serum yada plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçebilmek mümkündür. Ancak oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir olan bu moleküllerin tek tek ölçülmesi pratik değildir. Bu düşünceden yola çıkılarak tüm oksidanların durumunu yansıtabilecek bir yöntem olan total oksidan kapasite (TOS) ölçümü geliştirilmiştir(244).

3.MATERYAL METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Çalışmaları Etik Kurulu'nun 11.11.2015 tarihli ve 15/142 sayılı onayı ile Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirilmiştir. Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TTU-2017-7125).

3.1.DENEY HAYVANLARI BAKIMI

Çalışmada ağırlıkları 170-230 gram arasında değişen erişkin (10 haftalık) Wistar-albino türü 32 adet dişi rat kullanıldı.Tüm ratlar standart plastik kafeslerde standart laboratuvar koşullarında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüuygulanarak, ısısı (21+-2) ve nemi (%55-60) kontrollü ortamda tutulmuştur ve tüm ratlar deneygününe kadar standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile istedikleri kadar beslenmişlerdir.

3.2.DENEYSEL ÇALIŞMANIN YAPILIŞI

Ratlar her biri 8 rattan oluşan rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Deneye başlanmadan önce her bir rat tartılıp ağırlıkları tespit edilerek uygulanması gereken ilaç dozları hesaplanmıştır.

Grup K (kontrol grubu, n=8); gruptaki deneklere intraperitoneal (ip) 1ml serum fizyolojik (SF) uygulandıktan 20 dakika sonra 1 ml ipSF enjeksiyonu, günde 2 kez uygulandı.

Grup V (vankomisin grubu, n=8), deneklere ip 1 ml SF uygulandıktan 20 dakika sonra **ratlarda belirgin nefrotoksisite oluşturan doz olarak bildirilen (5, 134) 200 mg/kg** vankomisin (Vankotek 1 gr flakon iv, Koçak Farma, Türkiye) (1 ml SF içinde) ip, günde 2 kez uygulandı.

Grup D (deksmedetomidin grubu, n=8), deneklere ip 1ml SF uygulandıktan 20 dakika sonra 5 mcg/kg (1 ml SF içinde) deksmedetomidin (Precedex 200 mcg/2ml; Hospira, Rocky Mount, NC, USA) ip, günde 2 kez uygulandı.

Grup V+D (vankomisin+ deksmedetomidin grubu, n=8), deneklere ip 5 mcg/kg (1 ml SF içinde) deksmedetomidin (Precedex 200 mcg/2ml; Hospira, Rocky Mount, NC, USA) uygulandıktan 20 dakika sonra 200 mg/kg (1 ml SF içinde) vankomisin (Vankotek 1 gr flakon iv, Koçak Farma, Türkiye) enjeksiyonu ip olarak, günde 2 kez uygulandı.

Bütün enjeksiyonlar eşit volüm oluşturulacak şekilde sol alt kadrandan insülin enjektörü ile ip uygulandı. Enjeksiyonlar her bir rata sol alt kadrandan insülin enjektörü ile 8 saat ara ile günde 2 kez ip olarak yapıldı. Damar içi enjeksiyonu bertaraf etmek için her bir enjeksiyondan önce nazikçe aspire edildi. Günde 2 kez yapılan enjeksiyonlara 7 gün boyunca devam edildi. 8. günün sonunda intrakardiyak olarak kan örnekleri alındı ve böbrekler rezeke edildi.

Ratlar 50 mg/kg pentobarbital ile sedatize edildi. İntrakardiyak yoldan enjektör kullanılarak kan örnekleri alındı. Deney sonunda ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen ratların rezeke edilen böbrek dokusunda histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Rezeke edilen böbrek %10' luk formaldehidin içine atılarak oda ısısında 24 saat bekletilerek fikse edildi. Fikse edilen spesmenler yıkanarak dehidratasyon için artan konsantrasyonlardaki alkol solüsyonlarında 5'er dakika bekletildikten sonra 3 ayrı kapta yer alan aynı konsantrasyondaki silinde bekletilerek saflaştırıldı. Saflaştırılmış spesmenler parafine gömülerek, ince kesitler halinde kesildi sonra Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Boyanan spesmenler ışık mikroskopunda spesmenin hangi ilaç ile muamele edildiğini bilmeyen bir patolog tarafından incelendi.

3.3. IŞIK MİKROSKOBUNDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Bouin solüsyonunda 24 saat tespit edilen doku örnekleri çeşme suyunda yıkandıktan sonra sırasıyla %70, %80, %90, %96, %100 konsantrasyonda alkol serisinde birer gece tutularak dehidrate edildi. Daha sonra doku örnekleri üç ayrı kapta yer alan aynı konsantrasyondaki ksilen içerisinde birer saat tutularak şeffaflaştırıldı. Kalıplara yerleştirilen doku örnekleri üzerine, bir gece etüvde (60C° de) bekletilerek sıvılaştırılmış parafin eklendi ve oda ısısında bekletilerek parafinin katılaşması sağlandı. Böylece parafine gömülerek hazırlanan bloklardan mikrotom (Leica RM 2155) kullanılarak 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan doku örnekleri iki kez yirmişer dakikaksilende bekletildikten sonra sırasıyla onar dakika %90, %80 ve %70 konsantrasyonda alkol serisinden geçirildi. Örnekler 5 dakika distile su içerisinde bekletildikten sonra 8 dakika Hematoksilen ile muamele edildi. Daha sonra çeşme suyunda yıkanarak asit alkolden geçirilendokular 4 dakika Eozin ile muamele edildi. Doku örnekleri sırasıyla %70, %80, %90 alkol ve aynı konsantrasyonda ksilen içerisinde 10'ar dakika bekletilerek doku kesitleri üzerine bir damla entellandamlatılarak lamelle kapatıldı ve ışık mikroskopunda incelenmeye hazır hale getirildi.

Alınan kan örnekleri ise biyokimya tüplerine koyularak tüpler 2000 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar ependorf tüplerine alındı, serumların bir kısmında BUN, Cr ve GFR düzeyleri İsviçre Roche–Cobas cihazında bekletilmeden ölçüldü. Serumların ayrılan kısmı ise -80 C°'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözünen serum örneklerinden KİM-1, NO, ET-1, TOS, TAS değerlendirmeleri yapıldı.

3.4. LABORATUVAR İNCELEMESİ

3.4.1. KİM-1 Tayini

Serum Kidney injury molecule-1 (KİM-1) seviyeleri (YL Biont, YLA0396RA, Shanghai) ticari kit kullanılarak sandviç ELİSA yöntemine göre ölçüldü. KİM-1 monoklonal antikoru ile kaplı kuyucuklara serum örnekleri eklendi ve inkübe edildi. Sonrasında biyotin ile işaretlenmiş anti KİM-1 antikorları, Streptavidin-HRP ile birlikte kuyucuklara eklendi ve immün kompleks oluşumu sağlandı. Bağlanmayan enzimler inkübasyon ve yıkama sonrasında uzaklaştırıldı. Substrat A ve B eklendikten sonra

solüsyon maviye döner ve asit etkisi ile sarı renge dönüşür. 450nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Oluşan rengin şiddeti rat KİM-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.4.2.NO Tayini

Serum Nitrik Oksit (NO) seviyeleri (YL Biont, YLA0064RA, Shanghai) ticari kit kullanılarak sandviç ELİSA yöntemine göre ölçüldü. NO monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara serum örnekleri eklendi ve inkübe edildi. Sonrasında biyotin ile işaretlenmiş anti NO antikorları, streptavidin-HRP ile birlikte kuyucuklara eklendi ve immün kompleks oluşumu sağlandı. Bağlanmayan enzimler inkübasyon ve yıkama sonrasında uzaklaştırıldı. Substrat A ve B eklendikten sonra solüsyon maviye döner ve asit etkisi ile sarı renge dönüşür. 450nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Oluşan rengin şiddeti rat NO konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.4.3. ET-1 Tayini

Serum Endotelin-1 (ET-1) seviyeleri (YL Biont, YLA0332RA, Shanghai) ticari kit kullanılarak sandviç ELİSA yöntemine göre ölçüldü. ET-1 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara serum örnekleri eklendi ve inkübe edildi. Sonrasında biyotin ile işaretlenmiş anti ET-1 antikorları, streptavidin-HRP ile birlikte kuyucuklara eklendi ve immün kompleks oluşumu sağlandı. Bağlanmayan enzimler inkübasyon ve yıkama sonrasında uzaklaştırıldı. Substrat A ve B eklendikten sonra solüsyon maviye döner ve asit etkisi ile sarı renge dönüşür. 450nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Oluşan rengin şiddeti rat ET-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.4.4.TAS Tayini

Serum TAS seviyeleri (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) ticari kit kullanılarak ölçüldü. Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm dalga boyunda absorbans değişimi numunenin total antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Test bir E vitamini analogu olan Trolox Ekvivalan olarak adlandırılan stabil antioksidan standart solüsyon ile kalibre edilir.

3.4.5.TOS Tayini

Serum TOS seviyeleri (Rel Assay Kit Diagnostics, RL0024, Türkiye) ticari kit kullanılarak ölçüldü. Örnekte bulunan oksidanlar, ferröz iyon şelatör kompleksi ferrik iyonla okside eder. Oksidasyon reaksiyonu; reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan hızlandırıcı moleküller ile sürdürülür. Ferik iyon asidik ortamdaki kromojen ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilmekte ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ ekivalan/L olarak ifade edilmektedir.

3.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kreatinin normal dağılım göstermediği için Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı bulunanlar Pairwise comparison ile karşılaştırıldı ve istatistiksel farkın hangi gruplar arasında olduğu bulundu. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası farkın olup olmadığına Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile bakıldı. Fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi kullanıldı Patolojik hasar derecesinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi (Fisher's exact) uygulandı. Korelasyon değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Ki-kare testinde $p < 0.01$ değeri, diğer karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)’nde bakımı yapılan ratların hiçbirinde çalışmadan çıkarılmayı gerektirecek patoloji izlenmedi. Bu deneysel çalışmadan elde edilen bulgular şu şekildedir.

4.1.DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmada ağırlıkları 170-230 gr arasında değişen 10 haftalık, dişi, Wistar-albino cinsi 32 rat kullanıldı. Gruplar arasında ağırlık açısından istatistiksel olarak fark görülmedi($p=0.417$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arası ağırlık değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP K (n=8)	GRUP V (n=8)	GRUP D (n=8)	GRUP V+D (n=8)
AĞIRLIK(gr)	192.13±19.6	204.13±12.8	200.75±12.82	201.13±12.46

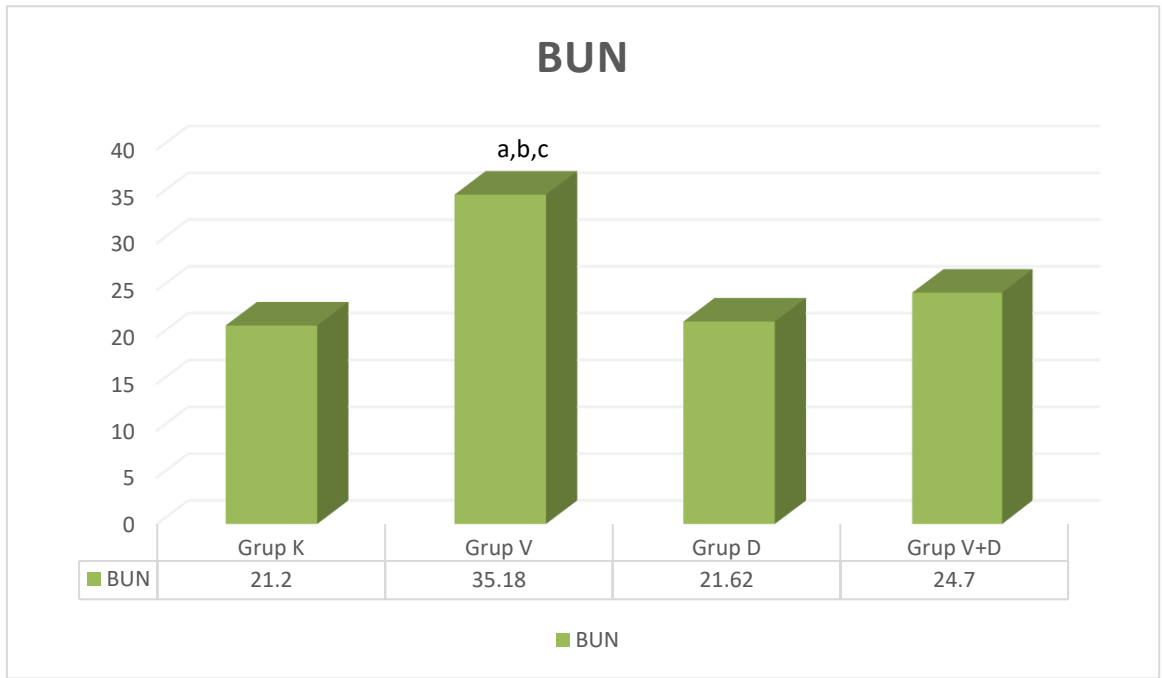
Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksetomidin grubu

4.2.BİYOKİMYASAL SONUÇLAR

Gruplar arası karşılaştırmada; BUN, Cr, ET-1, NO değerleri ve patolojik hasar derecesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülürken ($p<0.005$); TAS, TOS, KİM-1 değerleri bakımından gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p>0.005$) (Tablo 2).

4.2.2.BUN

BUN değeri, Grup V’de diğer üç grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. Grup K, Grup D, Grup V+D arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.99$) (Tablo 2) (Grafik 1).



BUN: kan üre nitrojeni, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmedetomidin grubu, a: Grup K’ ye göre anlamlı farklı, b: Grup D’ ye göre anlamlı farklı, c: Grup V+D’ ye göre anlamlı farklı

Grafik 1. Gruplar arası BUN karşılaştırması

4.2.3.Kreatinin

Cr değeri, Grup K’ya göre Grup V ile Grup V+D’de anlamlı olarak yüksekti ($p=0.040$) (Tablo 1). Grup D’de Grup V’ye göre anlamlı olarak düşük iken ($p=0.011$); Grup V+D ile Grup V ve Grup D arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.059$) (Tablo 2) (Grafik 2).

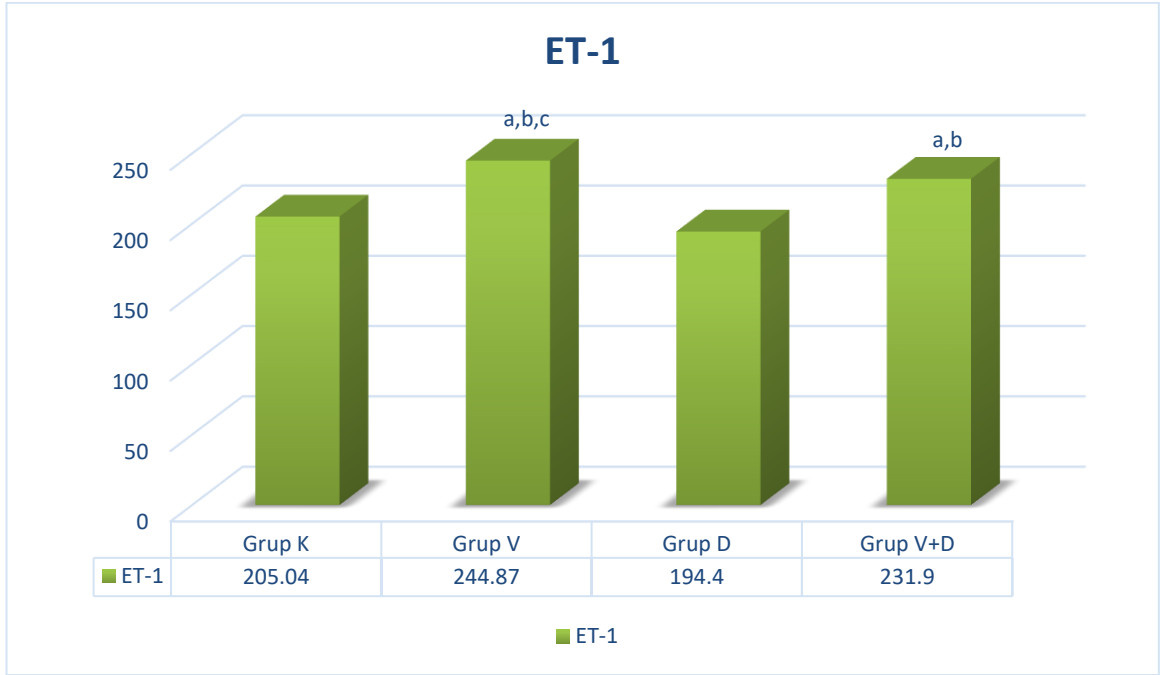


Cr: Kreatinin, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmetomidin grubu, a: Grup K' ye göre anlamlı farklı, b: Grup D' ye göre anlamlı farklı

Grafik 2. Gruplar arası Cr karşılaştırması

4.2.4.ET-1

ET-1 değeri, Grup V'de Grup K, Grup D ve Grup V+D'ye göre anlamlı olarak yüksek iken ($p < 0.05$); Grup K ile Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.106$) (Tablo 2) (Grafik 3).

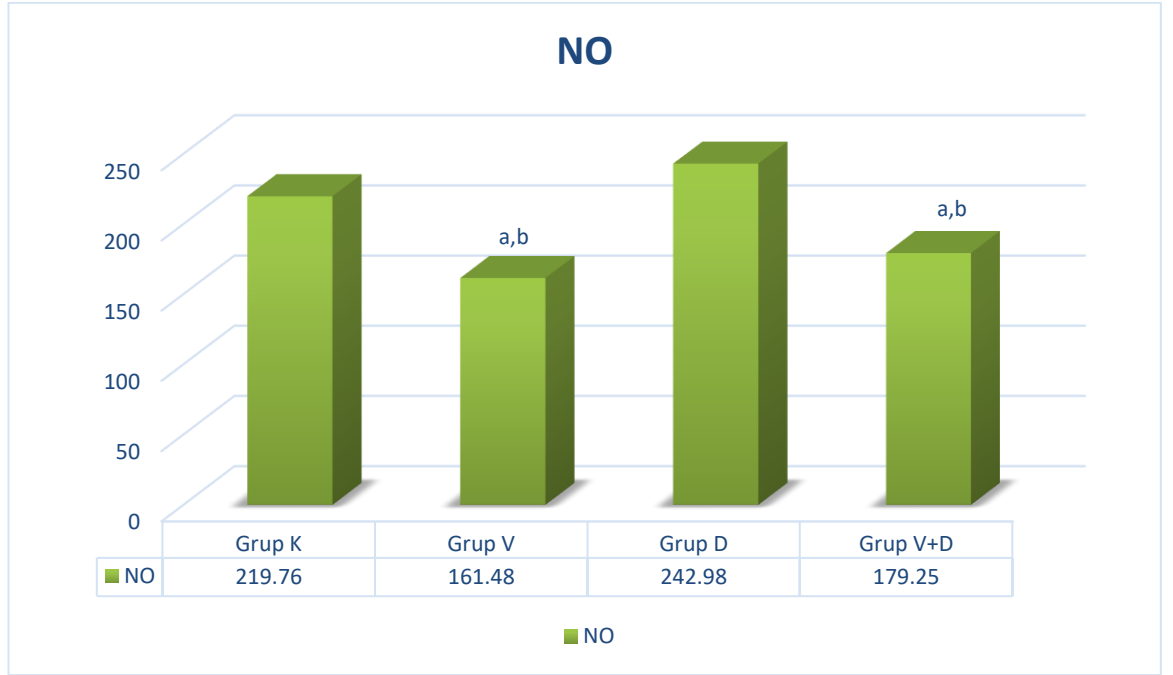


ET-1: Endotelin 1, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmedetomidin grubu, a: Grup K' ye göre anlamlı farklı, b: Grup D' ye göre anlamlı farklı, c: Grup V+D' ye göre anlamlı farklı

Grafik 3. Gruplar arası ET-1 karşılaştırmaları

4.2.5.NO

NO değeri, Grup K ve Grup D'ye göre Grup V ile Grup V+D'de anlamlı olarak düşük iken ($p < 0.05$); Grup K ile Grup D arasında ($p = 0.387$), Grup V ile de Grup V+D arasında ($p = 0.609$) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2) (Grafik 4).

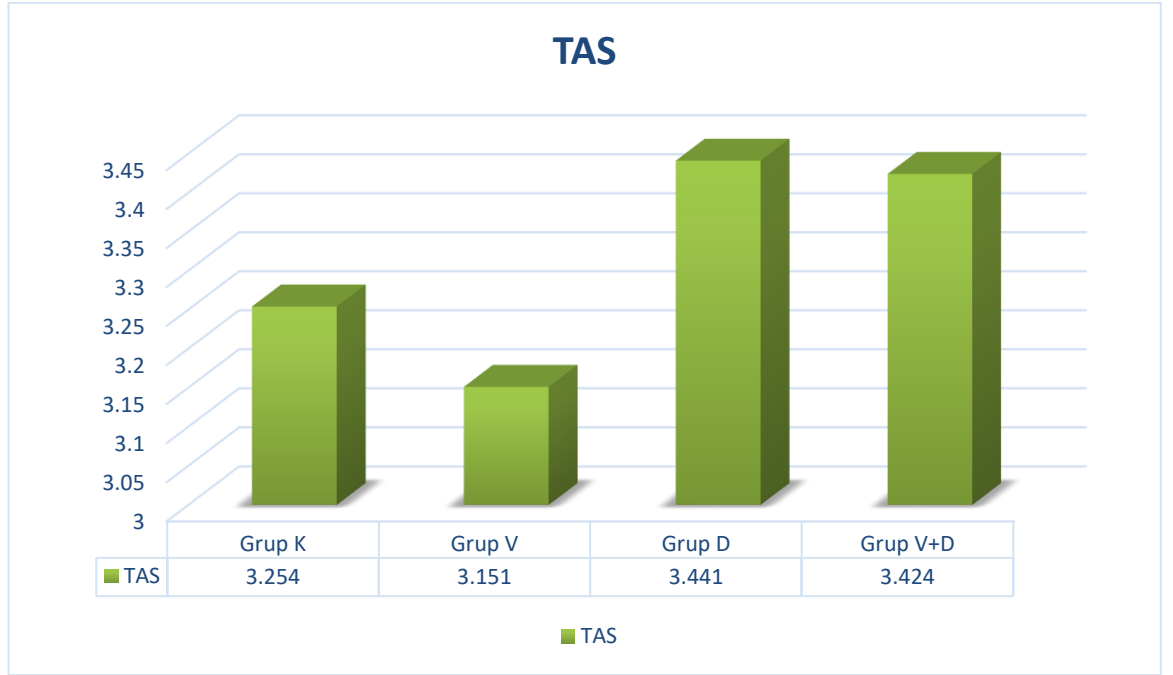


NO: Nitrik oksit, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmedetomidin grubu, a: Grup K' ye göre anlamlı farklı, b: Grup D' ye göre anlamlı farklı

Grafik 4. Gruplar arası NO karşılaştırmaları

4.2.6.TAS

TAS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.409$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup K'de; Grup V ve Grup V+D'den yüksekti. Yine anlamlı olmamakla birlikte Grup D'de; Grup K, Grup V ve Grup V+D'den yüksekti (Tablo 2) (Grafik 5).

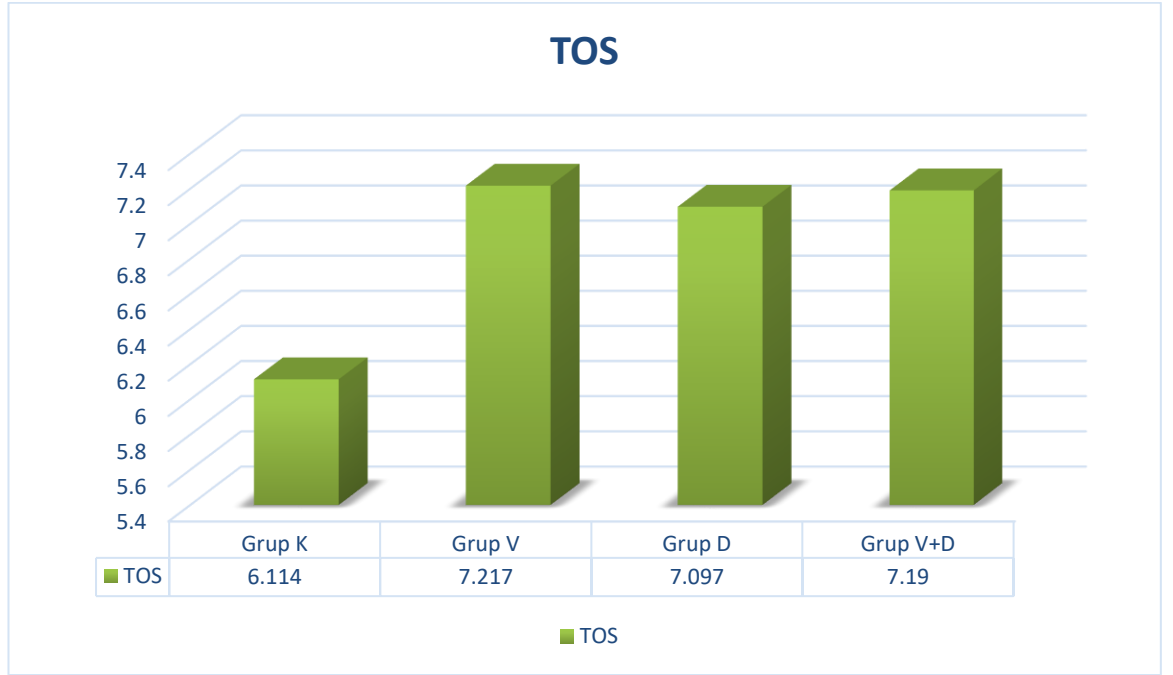


TAS: Total antioksidan kapasite, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksetomidin grubu

Grafik 5.Gruplar arası TAS karşılaştırmaları

4.2.7.TOS

TOS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da TOS değeri Grup V’ de Grup K’ ye göre yüksek bulundu. Yine istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte Grup V’de Grup D’den yüksekti (Tablo 2) (Grafik 6).



TOS: Total oksidan kapasite, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmedetomidin grubu

Grafik 6. Gruplar arası TOS karşılaştırmaları

4.2.8.KİM-1

KİM-1 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.221$) (Tablo 2) (Grafik 7).



KİM1: Kidney injury molecule 1, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmedetomidin grubu

Grafik 7. Gruplar arası KİM-1 karşılaştırmaları

Tablo 2. Gruplar arası biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	GRUP K (n=8)	GRUP V (n=8)	GRUP D (n=8)	GRUP V+D (n=8)
BUN	21.20±3.5	a,b,c 35.18±7.3	21.62±4.1	24.7±3.4
Cr	0.33 (%25- 75:0.29-0.35)	a,b 0.52(%25-75: 0.36-0.58)	0.33(%25-75: 0.31-0.35)	a 0.40(%25-75: 0.36-0.43)
ET1 (ng/L)	205.04±3.2	a,b,c 244.87±13.3	194.40±7.5	a,b 231.90±8.6
NO(μmol/L)	219,76±31.3	a,b 161.48±12.9	242.98±38.55	a,b 179.25±25.89
TAS(mmol/L)	3.254±0.29	3.151±0.63	3.441±0.14	3.424±0.33
TOS(μmol/L)	6.114±2.82	7.217±2.78	7.097±1.55	7.19±2.35
KİM1(ng/ml)	3.38±0.24	3.74±0.43	3.54±0.44	3.67±0.25

BUN: kan üre nitrojeni, Cr: kreatinin, ET1: endotelin 1, NO: nitrik oksit, TAS: total antioksidan kapasite, TOS: total oksidan kapasite, KİM1: kidney injury molecule 1, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksetomidin grubu, a: Grup K' ya göre anlamlı farklı, b: Grup D' ye göre anlamlı farklı, c: Grup V+D' ye göre anlamlı farklı

4.3.HİSTOLOJİK BULGULAR

Renal kesitler ışık mikroskobu altında Houghton ve ark.'nın bildirdiği sınıflamaya göre değerlendirilmiştir(245). Buna göre;

0:Normal

1:Küçük odaklar halinde fokal granülovaküoler epitelyal hücre dejenerasyonu ve tübüler laminada deskuamasyonlu veya deskuamasyonsuz granüler debris (<%1 deskuamasyon içeren tübül miktarı)

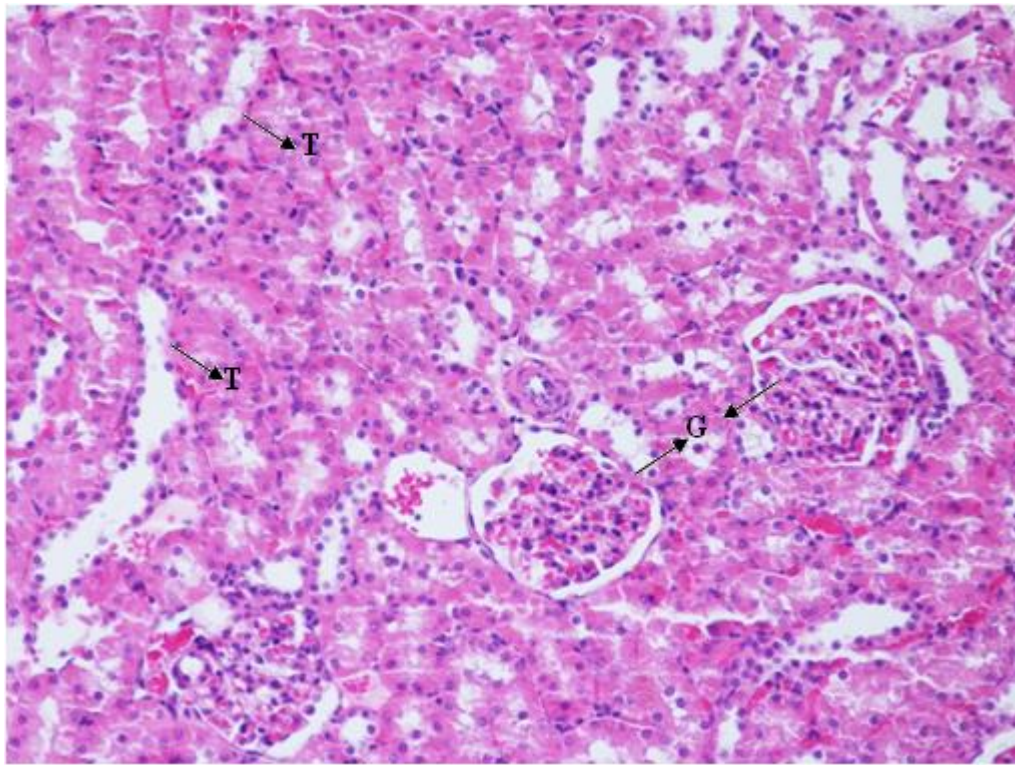
2:Tübüler epitelyal nekroz ve deskuamasyon kolayca görülür fakat kortikal tübüllerin yarısından daha azını içerir

3:Proksimal tübüllerin yarıdan fazlasında nekroz ve deskuamasyon görülür fakat sağlam tübüller kolaylıkla ayırt edilir

4:Tam veya tama yakın proksimal tübül nekrozu

4.3.1.Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki hiçbir böbrek preparatında hasar izlenmedi, tümü Grade 0 idi (Resim 1).

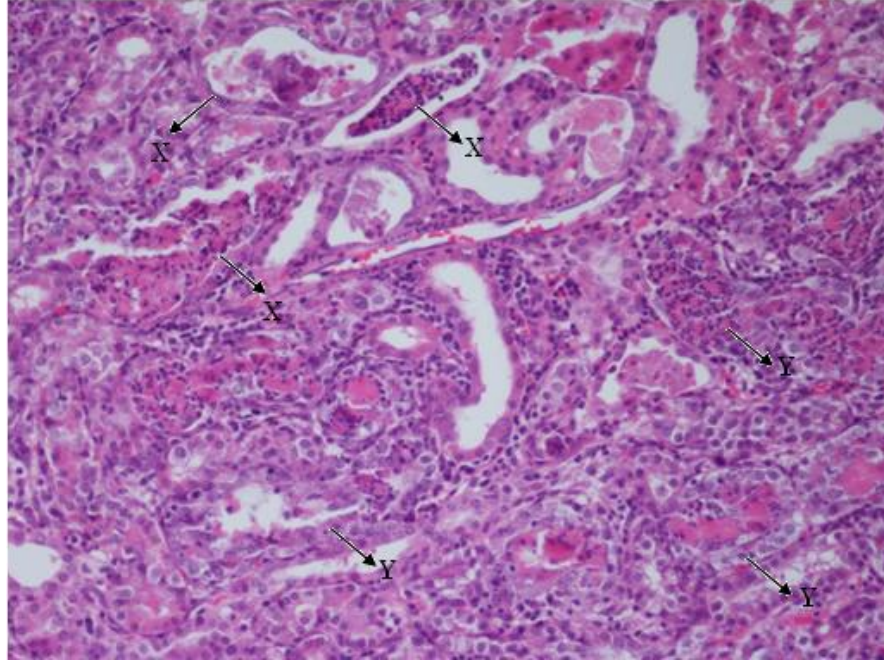


T: Normal tübüller, G: Glomerüller

Resim1. Grup K Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları

4.3.2.Vankomisin Grubu

Vankomisin grubunda 4 böbrekte Grade 2, 4 böbrekte Grade 3 hasar gözlendi (Resim 2).

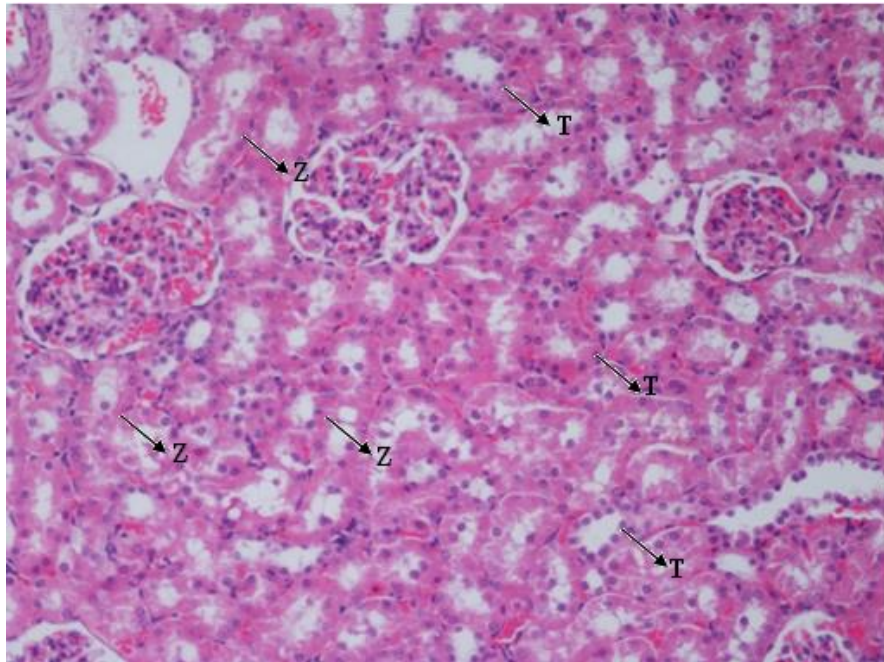


X: Hasarlı tübüllerde debris görünümleri, Y: Tübüler epitelyal hasar bölgeleri

Resim 2. Grup V Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları

4.3.3.Deksmedetomidin Grubu

Deksmedetomidin grubunda 5 böbrekte Grade 0, 3 böbrekte Grade 1 hasar gözlemlendi (Resim 3).

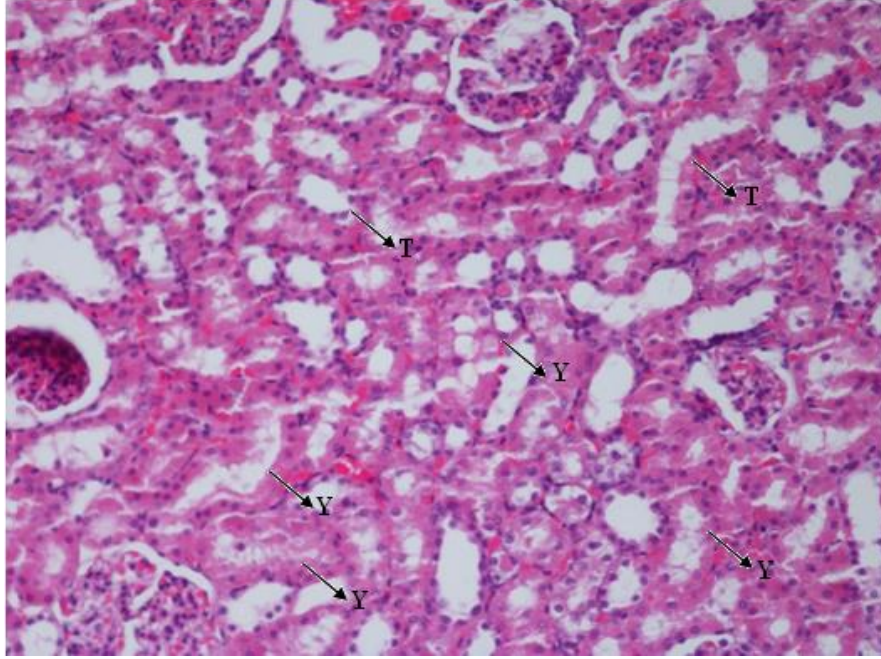


T: Normal tübüller, Z: Hafif tübüler epitelyal hasar bölgeleri

Resim 3. Grup D Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları

4.3.4.Vankomisin+Deksmedetomidin Grubu

Vankomisin+deksmedetomidin grubunda 2 böbrekte Grade 1, 6 böbrekte Grade 2 hasar izlendi (Resim 4).



T: Normal tübüller, Y: Tübüler epitelyal hasar bölgeleri

Resim 4. Grup V+D Hematoksilen-Eozin boyanma bulguları

Histopatolojik değerlendirmede; Grup K'daki böbreklerin tamamında hasar görülmedi (Grade 0). Grup D' de 5 böbrek Grade 0 iken, 3 böbrekte Grade 1 hasar görüldü. Grup K ile Grup D arasında patolojik hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Grade 1 hasar bakımından Grup D ($n=3$) ile Grup V+D ($n=2$) arasında anlamlı fark yoktu. Grade 2 hasar bakımından Grup V ($n=4$) ile Grup V+D'de ($n=6$) anlamlı farklılık yok iken, Grup V'de Grade 3 hasar ($n=4$) Grup V+D'den ($n=0$) anlamlı olarak yükseldi ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Patolojik sınıflamaya göre grupların çapraz karşılaştırması

PATOLOJİK GRADE			GRUP				
			K	V	D	V+D	Total
	0	Count	8 _a	0 _b	5 _a	0 _b	13
	1	Count	0 _a	0 _a	3 _a	2 _a	5
	2	Count	0 _a	4 _b	0 _a	6 _b	10
	3	Count	0 _a	4 _b	0 _a	0 _a	4

Pearson ki kare kullanılmıştır. ($p < 0.001$ anlamlı kabul edilmiştir), her satırda a ve b gruplar arası farklılığı temsil etmektedir, Grup K: Kontrol grubu, Grup V: Vankomisin grubu, Grup D: Deksmetomidin grubu, Grup V+D: Vankomisin+deksmedetomidin grubu

Patolojik hasar ile TAS, TOS, KİM-1 arasında zayıf korelasyon (Rho, 0.20- 0.40) gözlenirken, BUN ve Cr ile pozitif yönde; NO ile negatif yönde iyi korelasyon (Rho, 0.60- 0.80), ET-1 ile de pozitif yönde çok iyi (Rho, 0.80- 1) korelasyon gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Patolojik hasar ile biyokimyasal değerler arası korelasyon tablosu

Patolojik hasar	BUN	Cr	ET-1	NO	TAS	TOS	KİM-1
Pearson korelasyon	0,77**	0,62**	0,87**	-0,72**	0,016	0,167	0,337
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.932	0.361	0.06

** <0.01 düzeyi korelasyon olduğunu göstermektedir

5.TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada vankomisin patolojik hasar oluşturduğu, böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği, serum BUN, Cr, ET-1 düzeylerini artırdığı, NO düzeyini azalttığı ve deksmedetomidinin bu nefrotoksik etkiyi azalttığı gösterilmiştir.

VİP; YBÜ' lerde mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırmaktadır. Ayrıca diğer çoklu dirençli enfeksiyonlarda olduğu gibi artmış maliyet ve uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkilidir(83-88, 246). MRSA; VİP etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir(51, 59, 60). Vankomisin son yıllarda artan MRSA oranları nedeniyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır(5). Ancak tedavideki başarısızlıklar nedeniyle daha yüksek vankomisin dozları önerilmektedir(6-8, 10-12).Vankomisin kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisite antimikrobiyal tedavinin dozunu ve süresini ciddi anlamda kısıtlamaktadır, hatta bu nedenle farklı antibiyotiklere geçiş veya diğer antibiyotiklerle kombinasyonun nefrotoksisite üzerine etkilerini araştırarak çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda MRSA bakteriyemisi tedavisinde linezolid, daptomisin ve seftarolin gibi alternatif ajanlar değerlendirilmiştir. Ancak alternatif ajanlardan hiçbirinin vankomisine üstünlüğü gösterilememiştir (11). Davis ve ark' nın (247); MRSA bakteriyemisinde vankomisin ve β -laktam kombinasyonunun tek başına vankomisine göre etkinliğini araştırdıkları çok merkezli çalışmada 28 ve 90 günlük mortalite, nefrotoksisite ve hepatotoksisitede fark görülmediği, ancak vankomisin ve β -laktam kombinasyonunun MRSA bakteriyemisinin süresini kısaltabileceği bildirilmiştir. Carreno ve ark.' nın yaptığı randomize kontrollü çalışmada renal yan etki riski yüksek

olan hastalarda vankomisinden alternatif ajanlara erken geçilmesinin etkinliği araştırılmıştır(248). Sonuçta vankomisine devam edilen ile alternatif ajanlara geçilen grup arasında nefrotoksisite veya AKI gelişimi açısından fark görülmemiştir.Bu bilgiler ışığında vankomisinin yerine geçecek ve nefrotoksisiteye neden olmayacak alternatif tedavinin bulunmadığı görülmektedir, bu nedenle vankomisin nefrotoksisitesinin önlenmesine yönelik çalışmalara duyulan ihtiyaç aşıkardır.

Vankomisin nefrotoksisitesini etkileyebilecek diğer değişkenler de mutlaka çalışılmalıdır. Bunlar; böbreği etkileyen klinik durumlar(hipotansiyon, cerrahiler, strok, miyokard infarktüsü, pulmoner embolizm, septik şok), ciddi hastalık göstergeleri(vazoaktif ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması, laktat düzeyleri) ve hasta komorbiditeleri (özellikle kronik böbrek yetmezliği)’ dir (249).

Vankomisin nefrotoksisitesi konusunda belirlenen risk faktörlerinin çoğu gözlemsel çalışmalara ve sınırlı hasta üzerinde yapılan birkaç küçük randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır. Vankomisin nefrotoksisitesi için risk faktörlerinin tanımlanması bu ciddi komplikasyondan kaçınmamızı sağlayacak en önemli basamaktır(250).

Rostas ve ark.’ nın (118) yaptığı çalışmada renal fonksiyonları normal olan, 48 saatten uzun süre ve 4mg/dL’nin üzerinde vankomisin alan 80 hasta incelenmiştir. Çalışmada hastaların serum Cr değerlerine göre 4 mg/dL’den az ve fazla günlük vankomisin alan hastalar arasında nefrotoksisite açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ancak yüksek doz vankomisin alan hastalarda birlikte verilen nefrotoksik medikasyonların ve intravenöz kontrast ajanların daha yüksek nefrotoksisite riski taşıdığı bildirilmiştir.

Vankomisin tedavisinin aralıklı veya sürekli infüzyon şeklinde verilmesinin nefrotoksisite üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Ingram ve ark.’ nın (251) insanlar üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada 112 sürekli, 55 aralıklı infüzyon şeklinde vankomisin alan 167 hasta incelenmiştir. Sonuçta sürekli infüzyon alan grupta nefrotoksisitenin daha yavaş geliştiği ancak prevalans açısından gruplar arası fark olmadığı bildirilmiştir. 2015’de Hanrahan ve ark.’ nın (153) bildirdiği metaanalizde 7 çalışma incelenmiştir. Sonuç olarak kesin öneri olmasa da sürekli infüzyonun nefrotoksisiteyi azaltmak için tercih edilebileceği bildirilmiştir. Bununla

birlikte kapsamlı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. 2016' da Hao ve ark.' nın (252) bildirdiği metaanalizde 11 çalışma incelenmiş, 1299 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Sadece 2 çalışmada mortalite oranı sürekli infüzyon verilen gruplarda düşük bulunmuştur. Sonuç olarak sürekli infüzyon; güvenli serum konsantrasyon profili ve benzeri yönlerden daha güvenli olsa bile klinik etkinlik açısından gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir, yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Biz debu deneysel çalışmada uygulama kolaylığından dolayı aralıklı uygulama yapmayı tercih ettik.

Vankomisin serum konsantrasyonu ölçümünün insanlarda nefrotoksisitenin önlenmesinde önemli olduğunu bildiren çalışmalar bu konuya dikkat çekmektedir, ancak çalışmamızda ratlarda serum konsantrasyon düzeyi bakılamamıştır. Hye Kyung Han ve ark.' nın(253) yaptığı retrospektif bir çalışmada; terapötik ilaç monitörizasyonu uygulanan 1269 hastada nefrotoksisite gelişme oranları incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre serum vankomisin konsantrasyonu 12.1 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda artmış nefrotoksisite riski tespit edilmiştir. Hale ve ark.' nın (254) yaptığı retrospektif çalışmada 100 hasta incelenmiş, vankomisin serum konsantrasyonlarına göre AUC/MIC ≥ 400 'e ulaşmada artış olup olmadığı araştırılmıştır. Serum konsantrasyonu 10-14.9 mg/L olan hastalar ile 15-20mg/L olan hastalar arasında AUC/MIC hedef değerine ulaşma açısından fark görülmemiştir. Ancak yüksek serum konsantrasyonunun nefrotoksisite riskini artırabileceği vurgulanmıştır. Biz bu çalışmada vankomisinin nefrotoksik olarak bildirilen dozu olan 200 mg/kg şeklinde uyguladık. Serum vankomisin düzeyine bakmamamız bu çalışmanın limitasyonlarından biri olabilir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için rutin olarak BUN ve Cr kullanılmaktadır. Fakat bu biyobelirteçler böbrek hasarının erken dönemde tespiti için yetersiz kalmaktadır(255-257). Ancak AKI tanısında güncel pratikte kullanılan RIFLE ve AKIN kriterleri arasında BUN, Cr, eGFR ve idrar çıkışında azalma bulunmaktadır. Bununla birlikte serum Cr değeri erken dönem renal hasarı tespit etmede yetersizdir, çünkü AKI' de serum Cr' i ilk hasar oluştuktan 72 saat sonra yükselmektedir(258). Ayrıca Cr' in renal rezervine veya tübüler sekresyonuna bağlı olarak serum Cr' i hiç yükselmeden renal hasar gelişebilmektedir(259).

Bu nedenle renal hasarın erken dönemde tespitini sağlayacak yeni ve etkin biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu bir çok çalışmada vurgulanmıştır. Yeni biyobelirteçlerden; GGT, glutatyon-S-transferaz (GST), N-asetil-glikozaminidaz (NAG), nötrofil jelatinaz aracılı lipokalin (NGAL), sistatin C, kidney injury molecule 1 (KİM-1) ve L-FABP; renal tübüler hasarın göstergeleridir(156, 157).

Genel olarak bakıldığında idrar ve plazmada KİM-1 ve NGAL; AKI' nin erken dönem tespitinde oldukça iyi biyobelirteçler olduğu rapor edilmiştir(260). İdrarda bakılan TIMP-2 ve IGFBP7; orta veya ciddi AKI' nin önceden tahmin edilmesinde bugüne kadar kullanılan biyobelirteçlerden çok daha iyi bulunmuştur(260). Akut hasarda kesin tanı oranını artırmak için biyobelirteç kombinasyonu önerilmektedir.

Güncel çalışmalarda AKI' nin erken dönem tanısında kullanılabileceği bildirilen biyobelirteçler; NGAL, sistatin C, KİM-1, IL-18 ve GST' dir. Bu biyobelirteçler postkardiyak cerrahi hastalarında, renal transplantasyon hastalarında ve kontrast madde uygulanması sonrası hastalarda yapılan değişik çalışmalarda kullanılmıştır. Bu belirteçlerin klinik olarak AKI gelişiminden yaklaşık olarak 2 gün önce yüksek tespit edildiği bildirilmiştir(258, 261).

NGAL; immün hücrelerden salınan akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar durumlarda yüksek bulunmuştur(262). NGAL düzeyleri bazal renal fonksiyon, AKI' nin derecesi ve yaş gibi birkaç faktörden etkilenmektedir(263). NGAL düzeyleri ayrıca preeklamps ve kanser gibi diğer medikal durumlardan da etkilenmektedir(264-266).

Üriner NGAL, KİM 1, L-FABP, IL-18 ve sistatin C' nin komorbiditesi olan hastalarda sensitivite ve spesifitesi düşüktür(267).

Siew ve ark.' nın yaptığı çalışmada(268) üriner IL-18 yükselişinin AKI gelişimi ile korelasyon göstermediği, ayrıca IL-18 yükselişinin AKI' den ziyade akut tübüler nekroza spesifik olduğu bildirilmiştir.

Kashani ve ark. (269)yüksek AKI riski olan hastaların idrarında yeni iki biyobelirteç olan IGFBP 7 ve TIMP-2 düzeyi ölçmüşlerdir. Her iki biyobelirteç hücre döngüsünün G1 fazının arrest göstergesidir ve AKI' de anahtar mekanizmanın döngünün G1

fazındaki duraksama olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın sonucunda her iki belirteç birlikte değerlendirildiğinde AKI gelişimi ile arasında 12 saat içinde 0,80 korelasyon gözlenmiştir.

Ayrıca TIMP-2 ve IGFBP-7 hastanın komorbiditelerinden etkilenmemektedir(269) (T30). Bu bilgiler ışığında bahsi geçen biyobelirteçlerden klinik olarak kullanılması en uygun olanı; TIMP-2 ve IGFBP 7 dir(270) (T31).

Ancak çalışmamızda deksmedetomidinin vankomisin nefrotoksitesisi üzerine koruyucu etkisinin primer olarak oksidatif ve vazoreaktif mekanizmalar üzerinden olabileceği araştırıldığından TIMP- 2 ve IGFBP-7 düzeyleri bakılmamıştır.

Plazma BUN ve Cr ölçümü böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan standart biyokimyasal testtir. Çalışmamızda da temel değerlendirme için BUN ve Cr değerleri çalışılmıştır. BUN ve Cr değerlerinde görülen bozulmaya histolopatolojik hasarın da eşlik ettiği görülmüştür.

Stockenhuber ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik renal yetmezlikte plazma ET düzeylerinin yükseldiği ve bu artışın renal yetmezliğin derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(271). Agmon ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontrast maddeye bağlı gelişen nefropatide NO sentezinin inhibe olduğu bildirilmiştir (272). Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada iNOS' un spesifik inhibisyonu ile endotoksemi süresince antioksidan tedavi ile gözlenen GFR ve renal kan akımı üzerine olan koruyucu etki tersine çevrilmiştir. Bu koruyucu etkinin iNOS inhibisyonu ile tersine çevrilmesi; erken endotoksemi süresince NO' nun biyoyararlanımının ne kadar önemli olduğunu göstermiştir(273, 274). Erdely ve ark.'nın diyabetik ratlarda yaptığı çalışmada ise hiperglisemik obez ratlarda renal kortikal NO üretiminin azaldığı ve renal hasarın arttığı gösterilmiştir(274).Çalışmamızda bu özellikleri ve vazoaktivitede oynadıkları rol gerekçesi ile ET-1 ve NO düzeyleri değerlendirilmiştir ve patolojik hasar ile ET-1 ve NO düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir.

Başka bir organda eksprese edilmeyen KİM-1; böbrek hasarını göstermede BUN ve Cr' e göre çok daha duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir(212). İnsanlarda akut ve kronik böbrek hastalığını erken tespit etmede ve takip sürecinde basit bir test olarak kullanılacağı öngörülmektedir(212). Bu nedenle çalışmamızda plazma KİM-1 düzeyleri

ölçülmüştür ancak gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Cr' ye göre daha erken hasarı göstermesine rağmen çalışmamızda Vanko grubunda Cr diğer 3 gruba göre anlamlı yüksek iken KİM-1 düzeylerinde anlamlı farklılık olmaması, bu sonucun KİM-1 kitleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

VIN' da serbest radikaller ve oksidatif stresin rolü olduğu deneysel çalışmalarlagösterilmiştir. Renal yetmezlik durumunun bazı farmakolojik ajanların kullanılmasıyla önlenebileceği veya azaltılabileği yine deneysel çalışmalarla gösterilmiştir(17, 27-29).

Oksidatif strese bağlı hasar ve bu hasardan korunma göstergeleri olarak antioksidan kapasite açısından TAS ve oksidan kapasite açısından TOS değerleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda TAS ve TOS açısından farklılık olmaması deksmedetomidinin renoproteksiyon mekanizması ile ilgili tahminlerde vazoaktivitedeki reorganizasyon yoluyla olduğunu düşündürmektedir.

Celik ve ark.' nın yaptığı çalışmada(17) serbest radikallerin vankomisin nefrotoksisitesinde muhtemel rolü ve üç farklı antioksidan ajan ve amrinonun nefrotoksisite üzerine ekisi araştırılmıştır. Nefrotoksisite değerlendirmesi için BUN, Cr, glutatyon peroksidaz aktivitesi, protein konsantrasyonu ve süperoksit dismutaz çalışılmış ve histolojik değerlendirme yapılmıştır. Sonuçta sadece vankomisin verilen grupta BUN ve Cr düzeyleri 2 kat yüksek iken antioksidan ve amrinon verilen gruplarda BUN ve Cr değerleri vankomisin grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu rapor edilmiştir.

Fosfodiesteraz III inhibitörü olan amrinon, pozitif inotropik ve vazodilatatör etkilidir ve periferel vazodilatasyona bağlı hipotansiyona neden olmaktadır. Amrinon ilişkili hipotansiyona bağlı serum kreatininde hafif düzeyde artış olsa da renal replasman tedavisini gerektirecek düzeyde renal bozukluk bildirilmemiştir(275). Amrinonun ayrıca vazokonstriksiyona neden olan kalsiyum-kalmodulin kompleks formasyonunuinhibe ederek mikrosirkülasyonu düzenlediği bildirilmiştir(275). Bununla birlikte amrinonun potent vazodilatatör etkisi ile renal kan akımını artırarak faydalı olabileceği rapor edilmiştir(17).

Elyasi ve ark.'nın (28) (C) 33 randomize veya retrospektif gözlemsel çalışmayı inceledikleri bir derlemede, antioksidan ajanların vankomisin nefrotoksisitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçta erdostein, vit E, vit C, kafeik asit gibi antioksidanların faydalı olduğu ancak klinik pratikte kullanılmadan önce randomize kontrollü insan çalışmalarına ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Humanes ve ark.'nın (27) çalışmasında domuz proksimal tübül hücrelerine vankomisin eklenmiş, bir gruba ek silastatin koyulmuştur. Kültürdeki tübül hücrelerinde vankomisine bağlı DNA fragmantasyonu, hücresel ayrışma ve mitokondriyal aktivitede belirgin düşüş görülmüştür. Silastatinin vankomisin ilişkili proksimal tübül apoptozuna karşı koruyuculuğu rapor edilmiştir.

Ahmida HS'nin(143) yaptığı deneysel çalışmada vankomisin ilişkili nefrotoksik oksidatif hasarda curcuminin koruyucu etkisi araştırılmıştır. 32 erkek rat kullanılan çalışmada curcuminin faydalı etkilerinin olduğu ve vankomisin nefrotoksisitesini antagonize edebileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada kafeik asit, fenil ester, vit E, vit C ve N-asetil sisteinin VIN' da koruyucu olduğu bildirilmiştir (29).

Literatürde deksmedetomidinin organ koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bayram ve ark. (165) perkütan nefrolitotomi yapılan hastalara intraoperatif deksmedetomidin infüzyonu uygulayıp renal fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Deksmetomidinin; NGAL, sistatin-c ve Cr klirensi üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilememiş, fakat renin düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir. Aynı araştırmacıların diğer çalışmasında kardiyak anjiyografi yapılan pediatrik hastalarda kontrast maddeye bağlı gelişen nefropatide deksmedetomidinin renal fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Deksmetomidinin; plazma ET-1 ve renin artışlarını önlediği ve renal hasarı azaltabileceği bildirilmiştir(164).

Kocoglu ve ark.'nın (189) renal iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda deksmedetomidinin histolojik değişiklikler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmasında iskemi reperfüzyon hasarına bağlı gelişen renal hasarı deksmedetomidinin azalttığı bildirilmiştir. Deksmetomidinin bu etkiyi nasıl sağladığı araştırılmamış olsa da bu etkiyi sempatik deşarjı presinaptik nörepinefrin salınımını azaltarak baskılaması ve renal kan akımı ve GFR'yi artırarak sağlamış olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca Liu ve

ark.'nın (163) yaptığı deneysel çalışmada renal iskemi reperfüzyon hasarına bağlı gelişen uzun dönem inflamasyonu deksmedetomidinin inhibe ettiği bildirilmiştir. İnhibisyon mekanizmasının ise HMGB1/TLR4 yolunun olabileceği vurgulanmıştır.

Kwiatkowski ve ark.'nın (276) pediyatrik YBÜ' de yaptığı retrospektif çalışmada kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda postoperatif akut böbrek hasarı gelişimine deksmedetomidinin etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda deksmedetomidin alan hastalarda akut böbrek hasarı insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmada deksmedetomidinin yarattığı bu etkinin mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığı vurgulanmış bununla birlikte antiinflamatuvar, sitoprotektif ve sempatotik etkilerinin kombinasyonunun etkili olmuş olabileceği bildirilmiştir.

Liang ve ark.'nın (277) farelerde sisplatin verilmesi sonrası gelişen akut böbrek hasarı üzerine deksmedetomidinin etkisinin araştırıldığı çalışmalarında sisplatinden sonra günde 1 kez 25 µg/kg deksmedetomidin verilmiştir. Bax, p53, kaspaz3 aktivitesi ve histolojik değerlendirme sonucunda sisplatin ile indüklenen akut böbrek hasarında deksmedetomidinin apoptozisin ve inflamatuvar cevabın regülasyonu ile renoproteksiyon sağladığı gösterilmiştir.

Litaratürde vankomisine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesinde deksmedetomidinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ET-1 ve NO sonuçlarına göre deksmedetomidinin vazoreaktivitedeki organizasyon ile renoprotektif özellik gösterebileceği düşünülmektedir.

Yine bu çalışmada; Grup K ile Grup D arasında anlamlı fark olmasa da Grup D' de ET-1' in daha düşük, NO' nun daha yüksek olduğu, bununla birlikte histopatolojik inceleme sonuçlarına göre; vankomisinin belirgin hasar yaptığı, Grup K' de hiç hasar gözlenmezken Grup D' de 3 böbrekte grade 1 hasar olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin deksmedetomidinin negatif inotropik yan etkisi nedeniyle gelişebilecek hipotansif renal perfüzyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hemodinamik ölçüm ratlarda telemetrik yöntemle yapılabilir (278). Ratın peritoneal kavitesine yerleştirilen radyo telemetri vericisi ile kafes altındaki alıcıdan bilgi alınmaktadır. Fakat gerekli ekipman üniversitemizde mevcut olmadığından ve yöntem konusunda yeterli klinik tecrübemiz olmadığından telemetrik yöntemle hemodinamik monitörizasyon

yapılmamıştır. Bu çalışmada hemodinamik monitörizasyon yapamamış olmamız nedeniyle Grup D’deki grade 1 hasarın hipotansiyona bağlı olabileceği ile ilgili somut bir veri sunamamış olmamız çalışmamızın diğer bir limitasyonudur.

6. SONUÇ

1-Bu çalışmada, vankomisin'in vazokonsrikatif mekanizmayı artırıp vazodilatör mediatörleri inhibe ederek renal hasar yapabileceği, bu çalışmadaki dozda kullanılan dexmedetomidin'in ise tam tersi etki göstererek renal hasarın derecesini azaltabileceği gözlemlenmiştir.

2-Fakat bu dozda uygulanan dexmedetomidin'in hipotansiyona sekonder renal hipoperfüzyona neden olabileceği gözönünde bulundurularak yakın hemodinamik monitörizasyon eşliğinde uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Bu şekilde düşünmemizin sebebi:

-Deksmedetomidin ile kontrol grubu arasında ET-1 ve NO bakımından anlamlı farklılık olmasa da Grup D'de ET-1 daha düşük, NO'nun daha yüksek olduğu görülmektedir. Bununla birlikte Grup K'da patolojik hasar yok iken Grup D'de 3 böbrekteki Grade 1 hasar olası hipoperfüzyonu düşündürmektedir.

3-En etkin deksmedetomidin dozunu tespit edebilmek için yakın hemodinamik monitörizasyonun yapıldığı farklı doz çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

4-Bu çalışmada; vankomisinle birlikte verilen deksmedetomidin'in; patoloji, BUN, Cr, ET-1 ve NO sonuçlarına göre vankomisin nefrotoksitesisi açısından hasarı azaltıcı etkisinin olabileceği gösterilmiştir.

5-Ancak renoproteksiyon açısından, ratlarda etkin deksmedetomidin dozunun tespiti için farklı deksmedetomidin dozları ile yapılacak çalışmalara da ihtiyaç olduğunu vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Ertek M. Hastane Enfeksiyonları: Türkiye Verileri. Hastane Enfeksiyonları: Koruma Ve Kontrol. 2008;60:9-14.
2. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğu Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Kan Kùltürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar, Antibiyotik Duyarlılıkları Ve Nazokomiyal Bakteriyemi Etkenleri. ANKEM Dergisi. 2010;24(1):12-9.
3. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış. ANKEM Dergisi. 2009;23(Ek 2):136-42.
4. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008;62(1):168-71.
5. Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, Hirohashi K, Tanaka H, Inoue M, et al. Inhibition of vancomycin-induced nephrotoxicity by targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells in the rat. Redox report : communications in free radical research. 2002;7(5):317-9.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(3):e18-55.
7. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Jr., Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2009;29(11):1275-9.
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology,

Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-434.

9. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416.
10. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009;66(1):82-98.
11. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(12):5475-9.
12. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(2):734-44.
13. Yang CJ, Li Q, Wu GC, Wang YQ, Mao-Ying QL. A practical model of osteomyelitis-induced bone pain by intra-tibial injection of *Staphylococcus aureus* in rats. *Neuroscience letters*. 2012;513(2):198-203.
14. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *Journal of pharmacy practice*. 2014;27(6):545-53.
15. Cetin H, Olgar S, Oktem F, Ciris M, Uz E, Aslan C, et al. Novel evidence suggesting an anti-oxidant property for erythropoietin on vancomycin-induced nephrotoxicity in a rat model. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2007;34(11):1181-5.
16. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1990;25(4):679-87.

17. Celik I, Cihangiroglu M, Ilhan N, Akpolat N, Akbulut HH. Protective effects of different antioxidants and amrinone on vancomycin-induced nephrotoxicity. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2005;97(5):325-32.
18. Hodoshima N, Masuda S, Inui K. Decreased renal accumulation and toxicity of a new VCM formulation in rats with chronic renal failure. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007;22(6):419-27.
19. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(4):507-14.
20. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, Rolston KV, Fangtang J, Martin CG, et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer*. 1998;83(12):2597-607.
21. Moellering RC, Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 1:S3-4.
22. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 1:S5-12.
23. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(9):1243-55.
24. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(2):203-12.
25. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *The American journal of medicine*. 2010;123(12):1143-9.

26. Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy*. 1995;15(1):85-91.
27. Humanes B, Jado JC, Camano S, Lopez-Parra V, Torres AM, Alvarez-Sala LA, et al. Protective Effects of Cilastatin against Vancomycin-Induced Nephrotoxicity. *BioMed research international*. 2015;2015:704382.
28. Elyasi S, Khalili H, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S. Prevention of vancomycin induced nephrotoxicity: a review of preclinical data. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(4):747-54.
29. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, Celik S, Erdogan S. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2007;100(5):328-33.
30. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Critical care medicine*. 1996;24(6):947-52.
31. Billings FTt, Chen SW, Kim M, Park SW, Song JH, Wang S, et al. alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *American journal of physiology Renal physiology*. 2008;295(3):F741-8.
32. Tsutsui H, Sugiura T, Hayashi K, Ohkita M, Takaoka M, Yukimura T, et al. Moxonidine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *European journal of pharmacology*. 2009;603(1-3):73-8.
33. WHO. Prevention of hospital-acquired infections: WHO; 2002. 2:[Available from: <http://www.who.int/emc>.
34. Tikhomirov E. WHO programme for the control of hospital infections. *Chemioterapia : international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy*. 1987;6(3):148-51.
35. Mayon-White RT, Duce G, Kereselidze T, Tikhomirov E. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. *The Journal of hospital infection*. 1988;11 Suppl A:43-8.
36. Willke A, Baskan S, Palabıyıkoglu İ, Erdem B. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde 1992-1998 yıllarında gözlenen hastane enfeksiyonları. 2000.

37. Plowman R. The socio-economic burden of hospital-acquired infection. London, Public Health Laboratory Service and the London School of Hygiene and Tropical Medicine. 1999.
38. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama*. 1994;271(20):1598-601.
39. Kurutkan MN, Kara O, Eraslan IH. An implementation on the social cost of hospital acquired infections. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(3):4433-45.
40. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
41. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksel ZŞ, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*. 2012;26(1):1-9.
42. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53.
43. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, Group ES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):580-8.
44. van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Critical care*. 2004;8(4):R153-62.
45. Zahorec R, Firment J, Strakova J, Mikula J, Malik P, Novak I, et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection*. 2005;33(3):122-8.
46. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*. 2007;33(4):606-18.
47. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive care medicine*. 2007;33(3):435-43.

48. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Critical care medicine*. 2005;33(1):71-80.
49. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Critical care medicine*. 2009;37(1):81-8.
50. Saltoğlu N. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi ve kontrolü. 2008. p. 89-103.
51. Alp E, Guven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2004;3:17.
52. Alp E, Kalin G, Coskun R, Sungur M, Guven M, Doganay M. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country. *The Journal of hospital infection*. 2012;81(2):128-30.
53. Rosenthal VD, Udwardia FE, Munoz HJ, Erben N, Higuera F, Abidi K, et al. Time-dependent analysis of extra length of stay and mortality due to ventilator-associated pneumonia in intensive-care units of ten limited-resources countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Epidemiology and infection*. 2011;139(11):1757-63.
54. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(2):452-9.
55. Doyle A, Fletcher A, Carter J, Blunt M, Young P. The incidence of ventilator-associated pneumonia using the PneuX System with or without elective endotracheal tube exchange: A pilot study. *BMC research notes*. 2011;4:92.
56. yetkin ma. Nozokomiyal Pnömoni.
57. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2006;5:7.
58. Biberoğlu K, Tarhan O. Nozokomiyal pnömoni (hastane kökenli pnömoni). *Hastane infeksiyonları dergisi*. 1998(2):63-70.
59. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksall I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *The Journal of hospital infection*. 2007;65(3):251-7.

60. Japoni A, Vazin A, Davarpanah MA, Afkhami Ardakani M, Alborzi A, Japoni S, et al. Ventilator-associated pneumonia in Iranian intensive care units. *Journal of infection in developing countries*. 2011;5(4):286-93.
61. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2011;15(2):96-101.
62. Sevinç C, Şahbaz S. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2007(55):153-9.
63. Gould IM. The two Alexanders (Gordon and Ogston): Aberdeen's early contribution to the understanding of infection control. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(6):467.
64. Isbister C, Durie EB, Rountree PM, Freeman BM. Further study of staphylococcal infection of the new-born. *The Medical journal of Australia*. 1954;2(23):897-900.
65. Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends in microbiology*. 2008;16(8):361-9.
66. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerging infectious diseases*. 2003;9(8):978-84.
67. Tong SY, McDonald MI, Holt DC, Currie BJ. Global implications of the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Indigenous populations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(12):1871-8.
68. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(2):155-64.
69. Jevons MP. 'Celbenin'-resistant staphylococci. *BMJ*. 1961:124-5.

70. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24 Suppl 1:S74-9.
71. Casey AL, Lambert PA, Elliott TS. *Staphylococci*. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;29 Suppl 3:S23-32.
72. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP, et al. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(7):697-701.
73. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(9):1627-34.
74. Tumidge JD, Bell JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evolution in Australia over 35 years. *Microb Drug Resist*. 2000;6:223-9.
75. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:7-11.
76. Furuno JP, Hebden JN, Standiford HC, Perencevich EN, Miller RR, Moore AC, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* in a long-term acute care facility. *American journal of infection control*. 2008;36(7):468-71.
77. Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Dominguez MA, Perez JL, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14(9):867-72.
78. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(10):1730-8.
79. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(4):562-73.

80. Chambers HF. Community-associated MRSA--resistance and virulence converge. *The New England journal of medicine*. 2005;352(14):1485-7.
81. Hota B, Ellenbogen C, Hayden MK, Aroutcheva A, Rice TW, Weinstein RA. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at a public hospital: do public housing and incarceration amplify transmission? *Archives of internal medicine*. 2007;167(10):1026-33.
82. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(2):176-81.
83. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(5):592-8.
84. Kopp BJ, Nix DE, Armstrong EP. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* infections. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(9):1377-82.
85. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infection control and hospital epidemiology*. 2005;26(2):166-74.
86. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(1):53-9.
87. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *The Medical journal of Australia*. 2001;175(5):264-7.
88. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus*

- aureus ventilator-associated pneumonia? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(9):1224-31.
89. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31 Suppl 4:S131-8.
 90. Kaye KS, Anderson DJ, Choi Y, Link K, Thacker P, Sexton DJ. The deadly toll of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in community hospitals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(10):1568-77.
 91. Segreti J. Efficacy of current agents used in the treatment of Gram-positive infections and the consequences of resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11 Suppl 3:29-35.
 92. Lindsay JA, Holden MT. Understanding the rise of the superbug: investigation of the evolution and genomic variation of *Staphylococcus aureus*. *Functional & integrative genomics*. 2006;6(3):186-201.
 93. Badiou C, Dumitrescu O, Croze M, Gillet Y, Dohin B, Slayman DH, et al. Panton-Valentine leukocidin is expressed at toxic levels in human skin abscesses. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14(12):1180-3.
 94. Gould IM. Antibiotics, skin and soft tissue infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: cause and effect. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34 Suppl 1:S8-11.
 95. Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infection control and hospital epidemiology*. 1995;16(12):686-96.
 96. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(3):281-5.
 97. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;46(5):752-60.
98. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone USA300 in men who have sex with men. Annals of internal medicine. 2008;148(4):249-57.
 99. Gould IM. Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008;61(4):763-5.
 100. David MZ, Mennella C, Mansour M, Boyle-Vavra S, Daum RS. Predominance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among pathogens causing skin and soft tissue infections in a large urban jail: risk factors and recurrence rates. Journal of clinical microbiology. 2008;46(10):3222-7.
 101. Cheng VCC, Li IWS, Wu AKL, Tang BSF, Ng KHL, To KKW, et al. Effect of antibiotics on the bacterial load of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonisation in anterior nares. Journal of Hospital Infection. 2008;70(1):27-34.
 102. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant Staphylococcus aureus. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008;61(2):246-53.
 103. Mader JT, Shirtliff ME, Bergquist SC, Calhoun J. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clinical orthopaedics and related research. 1999(360):47-65.
 104. Kinik H, Karaduman M. Cierny-Mader Type III chronic osteomyelitis: the results of patients treated with debridement, irrigation, vancomycin beads and systemic antibiotics. International orthopaedics. 2008;32(4):551-8.
 105. Barna JC, Williams DH. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. Annual review of microbiology. 1984;38:339-57.
 106. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1989;8(11):943-50.
 107. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. Clinical pharmacokinetics. 2004;43(13):925-42.

108. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(8):975-81.
109. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;41(3):255-60.
110. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(3):325-7.
111. Albur MS, Bowker K, Weir I, MacGowan A. Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;31(3):295-301.
112. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(8):969-74.
113. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(4):1330-6.
114. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *Journal of critical care*. 2013;28(5):695-700.
115. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadii A, Devigili A, Cianferoni S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(4):332-7.

116. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmannova H, Urbanek K, et al. Vancomycin pharmacokinetics during high-volume continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2014;158(1):65-72.
117. Frazee EN, Kuper PJ, Schramm GE, Larson SL, Kashani KB, Osmon DR, et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration dose on achievement of adequate vancomycin trough concentrations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(12):6181-5.
118. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clinical therapeutics*. 2014;36(7):1098-101.
119. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;37(2):95-101.
120. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(1):17-24.
121. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(7):3278-83.
122. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(11):3365-70.
123. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
124. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204-12.

125. Shen WC, Chiang YC, Chen HY, Chen TH, Yu FL, Tang CH, et al. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Nephrology*. 2011;16(8):697-703.
126. Dieterich C, Puey A, Lin S, Swezey R, Furimsky A, Fairchild D, et al. Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2009;107(1):258-69.
127. Naghibi B, Ghafghazi T, Hajhashemi V, Talebi A, Taheri D. The effect of 2,3-dihydroxybenzoic acid and tempol in prevention of vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2007;232(3):192-9.
128. Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, Hirohashi K, Ogino T, Inoue M, et al. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Free radical research*. 2003;37(4):373-9.
129. Goodman AI, Olszanecki R, Yang LM, Quan S, Li M, Omura S, et al. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney international*. 2007;72(8):945-53.
130. Scandalios JG. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2005;38(7):995-1014.
131. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *The American journal of medicine*. 2010;123(2):182 e1-7.
132. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74(4):1156-64.
133. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Drug metabolism reviews*. 1999;31(4):971-97.
134. Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, Candir O, Yilmaz HR, Ciris M, et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology*. 2005;215(3):227-33.

135. King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2004;18(6):797-803.
136. Toyoguchi T, Takahashi S, Hosoya J, Nakagawa Y, Watanabe H. Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study with cilastatin in rabbits. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(9):1985-90.
137. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *Journal of chemotherapy*. 2001;13(5):461-72.
138. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *The Netherlands journal of medicine*. 2011;69(9):379-83.
139. Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free radical biology & medicine*. 2012;52(9):1865-73.
140. Appel GB, Given DB, Levine LR, Cooper GL. Vancomycin and the kidney. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1986;8(2):75-80.
141. Ladino M, Alex M, Schulman IH. Acute and reversible vancomycin nephrotoxicity: A case series. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(4):A60-A.
142. Tylicki L, Rutkowski B, Horl WH. Antioxidants: a possible role in kidney protection. *Kidney & blood pressure research*. 2003;26(5-6):303-14.
143. Ahmida MH. Protective role of curcumin in nephrotoxic oxidative damage induced by vancomycin in rats. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 2012;64(3):149-53.
144. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clinical therapeutics*. 2007;29(6):1107-15.
145. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1259-68.
146. Toyoguchi T, Nakagawa Y. [Nephrotoxicity and drug interaction of vancomycin (2)]. *Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica*. 1996;107(5):225-35.

147. Edwards B, Andini R, Esposito S, Grossi P, Lew D, Mazzei T, et al. Treatment options for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: Where are we now? *Journal of global antimicrobial resistance*. 2014;2(3):133-40.
148. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(9):2460-7.
149. Cianferoni S, Devigili A, Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadii A, et al. Development of acute kidney injury during continuous infusion of vancomycin in septic patients. *Infection*. 2013;41(4):811-20.
150. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(4):1372-5.
151. Lodise TP, Drusano GL, Butterfield JM, Scoville J, Gotfried M, Rodvold KA. Penetration of vancomycin into epithelial lining fluid in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(12):5507-11.
152. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(11):1477-83.
153. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis*. *Critical care medicine*. 2014;42(12):2527-36.
154. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Archives of internal medicine*. 2006;166(19):2138-44.
155. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(1):9-14.
156. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clinical toxicology*. 2011;49(8):720-8.

157. Chawla LS, Kellum JA. Acute kidney injury in 2011: Biomarkers are transforming our understanding of AKI. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(2):68-70.
158. Naghibi B, Ghafghazi T, Hajhashemi V, Talebi A. Vancomycin-induced nephrotoxicity in rats: is enzyme elevation a consistent finding in tubular injury? *Journal of nephrology*. 2007;20(4):482-8.
159. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, Suemaru K, Nishimiya T, Inoue T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(2):778-82.
160. Yuen VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Paediatric anaesthesia*. 2010;20(3):256-64.
161. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59(2):263-8; discussion 9-70.
162. Sezer A, Memis D, Usta U, Sut N. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2010;16(2):108-12.
163. Si Y, Bao H, Han L, Shi H, Zhang Y, Xu L, et al. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation. *Journal of translational medicine*. 2013;11:141.
164. Bayram A, Ulgey A, Baykan A, Narin N, Narin F, Esmaglu A, et al. The effects of dexmedetomidine on early stage renal functions in pediatric patients undergoing cardiac angiography using non-ionic contrast media: a double-blind, randomized clinical trial. *Paediatric anaesthesia*. 2014;24(4):426-32.
165. Bayram A, Esmaglu A, Akin A, Baskol G, Aksu R, Bicer C, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55(5):539-44.
166. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Klinik Anesteziyoloji*: Ankara: güneş tıp kitapevi; 2008.
167. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proceedings*. 2001;14(1):13-21.

168. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(5):619-27.
169. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current opinion in anaesthesiology*. 2005;18(4):412-8.
170. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. *Anesthesiology clinics*. 2011;29(4):587-605, vii.
171. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54(2):146-65.
172. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Current opinion in critical care*. 2001;7(4):221-6.
173. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *British journal of pharmacology*. 1997;122(7):1339-44.
174. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *European journal of pharmacology*. 1988;146(2-3):223-8.
175. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, Hakola P, Helminen A, Karhuvaara S. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1998;89(3):574-84.
176. Diaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2007;8(5):419-24.
177. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1125-33.
178. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1990;73(2):230-5.

179. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93(2):382-94.
180. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Current opinion in anaesthesiology*. 2008;21(4):457-61.
181. Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA, Siddiqui AK, Al-Ghamdi AM, Shafi MA, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(3):395-9.
182. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(5):386-91.
183. Talke P, Richardson CA, Scheinin M, Fisher DM. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesthesia and analgesia*. 1997;85(5):1136-42.
184. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A. Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesthesia and analgesia*. 1994;79(4):646-53.
185. Villela NR, do Nascimento Junior P, de Carvalho LR, Teixeira A. Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels. Experimental study in dogs. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2005;55(4):429-40.
186. Maier CM, Sun GH, Kunis DM, Giffard RG, Steinberg GK. Neuroprotection by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist CGP 40116: in vivo and in vitro studies. *Journal of neurochemistry*. 1995;65(2):652-9.
187. Kocoglu H, Karaaslan K, Gonca E, Bozdogan O, Gulcu N. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2008;69(2):150-8.
188. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology*. 1991;75(2):328-32.

189. Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, Yilmaz F, Gulcu N. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study. *Renal failure*. 2009;31(1):70-4.
190. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs of today*. 1999;35(3):151-7.
191. JG R, PSA G, DA L. *Intravenous nonopioid anesthetics*: Churchill Livingstone, Philadelphia; 2005. 355-9 p.
192. Wong ES, Man RY, Vanhoutte PM, Ng KF. Dexmedetomidine induces both relaxations and contractions, via different α_2 -adrenoceptor subtypes, in the isolated mesenteric artery and aorta of the rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;335(3):659-64.
193. Kim HJ, Sohn JT, Jeong YS, Cho MS, Kim HJ, Chang KC, et al. Direct effect of dexmedetomidine on rat isolated aorta involves endothelial nitric oxide synthesis and activation of the lipoxygenase pathway. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2009;36(4):406-12.
194. Asano Y, Koehler RC, Kawaguchi T, McPherson RW. Pial arteriolar constriction to α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine in the rat. *The American journal of physiology*. 1997;272(6 Pt 2):H2547-56.
195. Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak ZJ, Schmeling WT, Kampine JP, Warltier DC. Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. *Anesthesiology*. 1992;77(5):998-1006.
196. Jalonen J, Halkola L, Kuttala K, Perttinen J, Rajalin A, Savunen T, et al. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1995;9(5):519-24.
197. Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anesthetized goat. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(7):830-6.
198. Hamasaki J, Tsuneyoshi I, Katai R, Hidaka T, Boyle WA, Kanmura Y. Dual α_2 -adrenergic agonist and α_1 -adrenergic antagonist actions of dexmedetomidine on human isolated endothelium-denuded gastroepiploic arteries. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94(6):1434-40, table of contents.
199. Yildiz O, Ulusoy HB, Seyrek M, Gul H, Yildirim V. Dexmedetomidine produces dual α_2 -adrenergic agonist and α_1 -adrenergic antagonist actions on

- human isolated internal mammary artery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007;21(5):696-700.
200. Masuki S, Dinunno FA, Joyner MJ, Eisenach JH. Selective α_2 -adrenergic properties of dexmedetomidine over clonidine in the human forearm. *Journal of applied physiology*. 2005;99(2):587-92.
 201. Kim WS, Baek SH, Lee SK, Jeon TY, Kim HY, Shin SW. Dexmedetomidine does not produce vasocontraction on human isolated gastroepiploic artery. *Korean journal of anesthesiology*. 2011;60(6):428-33.
 202. Joshi MS, Ferguson TB, Jr., Johnson FK, Johnson RA, Parthasarathy S, Lancaster JR, Jr. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(24):9982-7.
 203. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesia and analgesia*. 1992;75(6):932-9.
 204. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64(1):37-44.
 205. Aksu R, Kumandas S, Akin A, Bicer C, Gumus H, Guler G, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Paediatric anaesthesia*. 2011;21(4):373-8.
 206. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. *Southern medical journal*. 2003;96(9):871-5.
 207. Heard CM, Joshi P, Johnson K. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases. *Paediatric anaesthesia*. 2007;17(9):888-92.
 208. MS MM, JM M. *Clinical Anesthesiology*: McGraw-Hill; 2008.
 209. Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut*. 2002;50(1):106-10.

210. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006;290(2):F517-29.
211. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *The Journal of pathology*. 2010;220(1):7-16.
212. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(11):3265-8.
213. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *The Journal of pathology*. 2007;212(2):209-17.
214. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008;101(1):159-70.
215. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney international*. 2002;62(1):237-44.
216. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411-5.
217. Masaki T. Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocrine reviews*. 1993;14(3):256-68.
218. Xu D, Emoto N, Giaid A, Slaughter C, Kaw S, deWit D, et al. ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell*. 1994;78(3):473-85.
219. Emoto N, Yanagisawa M. Endothelin-converting enzyme-2 is a membrane-bound, phosphoramidon-sensitive metalloprotease with acidic pH optimum. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(25):15262-8.

220. Karet FE, Davenport AP. Localization of endothelin peptides in human kidney. *Kidney international*. 1996;49(2):382-7.
221. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;29(1):2-26.
222. Rabelink TJ, Kaasjager KA, Boer P, Stroes EG, Braam B, Koomans HA. Effects of endothelin-1 on renal function in humans: implications for physiology and pathophysiology. *Kidney international*. 1994;46(2):376-81.
223. Bijlsma JA, Rabelink AJ, Kaasjager KA, Koomans HA. L-arginine does not prevent the renal effects of endothelin in humans. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;5(7):1508-16.
224. Mikkola T, Viinikka L, Ylikorkala O. Estrogen and postmenopausal estrogen/progestin therapy: effect on endothelium-dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1998;79(1):75-82.
225. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, Sugishita Y, Suzuki N, Fujino M, et al. Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1989;2(8653):53-4.
226. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 1991;325(14):997-1001.
227. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1993;328(24):1732-9.
228. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89(4):1580-6.
229. Bobik A, Grooms A, Millar JA, Mitchell A, Grinpukel S. Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle. *The American journal of physiology*. 1990;258(3 Pt 1):C408-15.
230. Kolettis TM. Ventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction: the role of endothelin-1. *Life sciences*. 2014;118(2):136-40.
231. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney.

- Elucidation of signal transduction pathways. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83(1):336-42.
232. Lippton H, Goff J, Hyman A. Effects of endothelin in the systemic and renal vascular beds in vivo. *European journal of pharmacology*. 1988;155(1-2):197-9.
 233. Wright CE, Fozard JR. Regional vasodilation is a prominent feature of the haemodynamic response to endothelin in anaesthetized, spontaneously hypertensive rats. *European journal of pharmacology*. 1988;155(1-2):201-3.
 234. Miura K, Yukimura T, Yamashita Y, Shimmen T, Okumura M, Yamanaka S, et al. Renal and femoral vascular responses to endothelin-1 in dogs: role of prostaglandins. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1991;256(1):11-7.
 235. Zeidel ML, Brady HR, Kone BC, Gullans SR, Brenner BM. Endothelin, a peptide inhibitor of Na(+)-K(+)-ATPase in intact renal tubular epithelial cells. *The American journal of physiology*. 1989;257(6 Pt 1):C1101-7.
 236. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
 237. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(24):9265-9.
 238. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
 239. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric oxide : biology and chemistry*. 2006;15(4):265-79.
 240. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(8):1455-9.

241. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1999;34(6):879-86.
242. Chatterjee PK, Patel NS, Kvale EO, Cuzzocrea S, Brown PA, Stewart KN, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney international*. 2002;61(3):862-71.
243. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *The New England journal of medicine*. 1990;323(1):27-36.
244. Yildiz F, Terzi A, Coban S, Bitiren M, Celik H, Aksoy N, et al. Purified micronized flavonoid fraction ameliorates the injury of spleen and ileum secondary to hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(8):2237-43.
245. Houghton DC, Plamp CE, 3rd, DeFehr JM, Bennett WM, Porter G, Gilbert D. Gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. A morphologic and functional comparison in the rat. *The American journal of pathology*. 1978;93(1):137-52.
246. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(11):1453-60.
247. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MVN, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, et al. Combination of Vancomycin and beta-Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(2):173-80.
248. Carreno JJ, Kenney RM, Divine G, Vazquez JA, Davis SL. Randomized Controlled Trial to Determine the Efficacy of Early Switch From Vancomycin to Vancomycin Alternatives as a Strategy to Prevent Nephrotoxicity in Patients With Multiple Risk Factors for Adverse Renal Outcomes (STOP-NT). *The Annals of pharmacotherapy*. 2017;51(3):185-93.
249. Palevsky PM. Chronic-on-acute kidney injury. *Kidney international*. 2012;81(5):430-1.

250. da Silva NS, Muniz VD, Estofolete CF, Furtado GH, Rubio FG. Identification of temporal clusters and risk factors of bacteremia by nosocomial vancomycin-resistant enterococci. *American journal of infection control*. 2014;42(4):389-92.
251. Ingram PR, Lye DC, Fisher DA, Goh WP, Tam VH. Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34(6):570-4.
252. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;47(1):28-35.
253. Han HK, An H, Shin KH, Shin D, Lee SH, Kim JH, et al. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*. 2014;36(5):606-11.
254. Hale CM, Seabury RW, Steele JM, Darko W, Miller CD. Are Vancomycin Trough Concentrations of 15 to 20 mg/L Associated With Increased Attainment of an AUC/MIC ≥ 400 in Patients With Presumed MRSA Infection? *Journal of pharmacy practice*. 2017;30(3):329-35.
255. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clinical pharmacokinetics*. 1979;4(3):200-22.
256. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *The American journal of medicine*. 1983;75(6):943-50.
257. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(11):3263-5.
258. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood purification*. 2009;28(3):165-74.
259. Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(3):623-9.

260. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;438:350-7.
261. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive care medicine*. 2004;30(1):33-7.
262. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(2):407-13.
263. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(2):211-9.
264. Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA. Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(8):2378-86.
265. Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, Walker TR, Fox VL, Moses MA. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(8):1091-6.
266. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(12):1370-3.
267. Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney international*. 2011;79(10):1047-50.
268. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Critical care*. 2007;11(6):R127.
269. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical care*. 2013;17(1):R25.

270. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(8):932-9.
271. Stockenhuber F, Gottsauner-Wolf M, Marosi L, Liebisch B, Kurz RW, Balcke P. Plasma levels of endothelin in chronic renal failure and after renal transplantation: impact on hypertension and cyclosporin A-associated nephrotoxicity. *Clinical science*. 1992;82(3):255-8.
272. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(3):1069-75.
273. Wang W, Jittikanont S, Falk SA, Li P, Feng L, Gengaro PE, et al. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *American journal of physiology Renal physiology*. 2003;284(3):F532-7.
274. Erdely A, Freshour G, Maddox DA, Olson JL, Samsell L, Baylis C. Renal disease in rats with type 2 diabetes is associated with decreased renal nitric oxide production. *Diabetologia*. 2004;47(10):1672-6.
275. Karabulut R, Sonmez K, Sancak B, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Ozen IO, et al. Effects of amrinone on bilateral renal ischemia/reperfusion injury. *Urological research*. 2002;30(3):164-8.
276. Kwiatkowski DM, Axelrod DM, Sutherland SM, Tesoro TM, Krawczeski CD. Dexmedetomidine Is Associated With Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Congenital Heart Surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016;17(2):128-34.
277. 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 : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2017;66(5):399-411.
278. Eroglu F, Eroglu HE. Ratlarda Analjezi Ve Anestezi. *Journal of Clinical And Analytical Medicine*.52-9.