



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

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KOLİSTİN
NEFROTOKSİSİTESİNE DEKSMEDETOMİDİNİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze TALİH

KAYSERİ-2015



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

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KOLİSTİN
NEFROTOKSİSİTESİNE DEKSMEDETOMİDİNİN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Gamze TALİH

Danışman
Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu ÇORUH

Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-14-5306 No'lu Kod ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım ve mesleğimi kazanmamda emeği geçen **tüm saygıdeğer hocalarıma,**

Tez çalışmalarım esnasında ve yoğun bakım eğitimim başta olmak üzere asistanlık eğitimimde, bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yol göstermiş desteğini üzerimizden hiç eksiltmemiş fedakar hocam, tez danışmanım **Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu ÇORUH'a;**

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

Yoğun bakım hemşireleri, teknisyenleri ve Yoğun bakım sorumlusu değerli hocalarıma,

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

Hayatımın her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, dualarını eksik etmeyen çocukları olmaktan gurur duyduğum **canım aileme,**

Bana her zaman destek ve yardımcı olan, sabrı ve sevgisini daima üzerimde hissettiğim kıymetli eşim **Tutkun TALİH'e,** özlemle beklediğim oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gamze TALİH

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HASTANE ENFEKSİYONLARI.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez.....	5
2.1.3.Etkenler.....	6
2.2. ACINETOBACTER CİNSİ	7
2.3. KOLİSTİN.....	10
2.3.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri.....	10
2.3.2. Klinik Kullanım	11
2.3.3. Doz ve Yan Etki.....	13
2.4. DEKSMEDETOMİDİN	17
2.4.1. Metabolizma ve Farmakokinetik Özellikleri	17
2.4.2. Etki Mekanizması	18
2.4.3.Farmakodinamik Özellikleri.....	19
2.4.4. Klinik Kullanım	20
2.4.4.1. Renal Etkileri	20
2.4.4.2.Kardiyovasküler Etkileri.....	20

2.4.4.3. Sedasyon Etkisi	21
2.4.4.4. Anestezik ve Analjezik İhtiyacını Azaltıcı Etkisi	21
2.4.4.5. Solunum Sistemi Etkileri	21
2.4.4.6. Diğer Etkileri	22
2.4.5. Doz ve Uygulama	22
2.4.6. Yan Etkileri.....	22
2.5. APOPİTOZİS	23
2.5.1. Apoptozisin başlatılması.....	23
2.5.2. Apoptozis tipleri	24
2.5.3.Hücre içi proteazların aktivasyonu	25
2.5.4. Kaspaz ailesi ve apoptozisteki rolleri	27
2.6. Kidney Injury Molecule-1(KIM-1)	28
2.7. Total Antioksidan Kapasite -Total Oksidan Kapasite	29
2.8. Kan üre nitrojeni.....	30
2.9. Kreatinin	30
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. Deney Hayvanları Bakımı	31
3.2. Deneysel Çalışmanın Yapılışı	31
3.3. Labaratuar İncelemesi	33
3.3.1.KIM-1 Tayini.....	33
3.3.2.TAS Tayini	33
3.3.3.TOS Tayini	33
3.4. Patolojik İnceleme	34
3.4.1.İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi	34
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. BİYOKİMYASAL SONUÇLAR.....	36
4.1.1. BUN ve Cr sonuçları	36

4.1.2.KIM-1 sonuçları.....	38
4.1.3.TAS sonuçları	38
4.1.4. TOS sonuçları	39
4.2.İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	50
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ	60
TEZ ONAY SAYFASI.....	60

KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ADH	: Antidiüretik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANP	: Atrial natriüretik peptit
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATN	: Akut tubuler nekroz
BUN	: Kan üre nitrojen
Cr	: Kreatinin
CrCl	: Kreatin klerensi
CAT	: Katalaz
DAB	: Diaminobenzidin
e-NOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
FDA	: Food and Drug Administration
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
GGT	: γ -glutamil transferaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
GSH	: Glutasyon redüktaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
HE	: Hastane enfeksiyonları
H&E	: Hematoksilen eozin
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülleri
ICE	: İnterlölin 1 β dönüştürücü enzim
IU	: İnternatiol unit

İ-NOS	: İnducible(indüklenabilir) nitrik oksit sentetaz
ip	: İntraperitoneal
iv	: İntravenöz
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KIM-1	: Kidney injury molekule-1
KMS	: Kolistimetat sodyum
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehit
MRSA	: Metisiline dirençli stafilokok aureus
MU	: Milyon unit
Na	: Sodyum
NAC	: N-asetil sistein
NAG	: N-asetil β -D glukozaminidaz
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NP	: Nozokomiyal pnömoni
NT-3	: Neutrophin-3
PBS	: Fosfat tamponlama solusyonu
SF	: Serum fizyolojik
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan kapasite
TNFR	: Tümör nekroz faktör reseptörü
TOS	: Total oksidan kapasite
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Bcl-2 gen ailesi	26
Tablo 2. Serum BUN ve Cr değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 3. Serum KIM-1 değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4. TAS değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 5. TOS değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 6. Kaspase-3 boyanma oranlarının karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Deksmedetomidinin kimyasal yapısı	18
Şekil 2.	Apopitoz aşamaları.....	26
Şekil 3.	Grup K kaspase-3 boyanma bulguları	40
Şekil 4.	Grup KOL kaspase-3 boyanma bulguları.....	40
Şekil 5.	Grup DEX10 kaspase-3 boyanma bulguları.....	41
Şekil 6.	Grup DEX20 kaspase-3 boyanma bulguları.....	41

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Grupların BUN değerleri	37
Grafik 2. Grupların Cr değerleri.....	37

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan kolistin nefrotoksitesinin hangi mekanizma ile olduğunun ve kolistin nefrotoksitesine deksmedetomidinin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada 32 adet Wistar-albino cinsi sıçan kullanıldı. Her biri 8 sıçandan oluşturulan 4 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna günde 2 kez ip SF uygulandı. Kolistin grubuna 10 mg/kg dozunda günde 2 kez ip kolistin uygulandı. DEX10 grubuna ip 10 mcg/kg deksmedetomidin uygulandıktan 20 dk sonra 10 mg/kg kolistin uygulandı. DEX20 grubuna ip 20 mcg/kg deksmedetomidin uygulandıktan 20 dk sonra 10 mg/kg kolistin enjeksiyonu yapıldı. Uygulamalara 7 gün boyunca ve günde 2 kez olacak şekilde devam edildi. Tüm gruplardaki ratlar 8. gün kurban edildi, kan örnekleri ve böbrek doku örnekleri alındı. Kan örneklerinde BUN, Cr, KIM-1, TAS, TOS çalışıldı. Doku örneklerine immunohistokimyasal olarak kaspase-3 boyama yapıldı.

Bulgular: BUN, Cr ve TOS değerleri; kolistin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0,001$); DEX10 ve DEX20 grubunda kolistin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). KIM-1 değerleri kolistin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulundu. DEX10 grubunda ise; kolistin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,018$). DEX10 ve DEX20 gruplarında TAS değerleri kolistin grubuna göre düşük bulundu ($p>0,05$). Kaspase-3 ile değerlendirilen apoptotik aktivite kolistin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p=0,021$). DEX10 ve DEX20’de kaspase-3 aktivitesi kolistin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulundu.

Sonuç: Kolistin nefrotoksik etkisinin proksimal tübül disfonksiyonu ile olduğu görülmektedir. Oksidatif hasarın ve apoptozisin nefrotoksitede etkili olabileceği düşünülmektedir. Deksmetomidinin kolistin neden olduğu nefrotoksiteyi önleyebileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: kolistin, kolistin nefrotoksitesisi, deksmedetomidin

THE ANALYSIS OF THE DEXMEDETOMIDINE EFFECT ON COLISTIN NEPHROTOXICITY FORMED IN RATS

ABSTRACT

Aim: This study aims to analyze the mechanism leading to colistin nephrotoxicity formed in rats and to analyze the effect of dexmedetomidine on colistin nephrotoxicity.

Materials and Methods: The study employed 32 Wistar-albino rats and formed 4 groups consisting of 8 rats each. The control group was given ip SF two times a day. The colistin group was given a dose of 10mg/kg colistin two times a day. The DEX10 group was given ip 10 mcg/kg dexmedetomidine and after 20 minutes they received 10mg/kg colistin. The DEX20 group was given 20 mcg/kg dexmedetomidine and after 20 minutes they were injected 10 mg/kg colistin. The application lasted 7 days and twice a day. The rats in all groups were sacrificed and after that blood samples and kidney tissue samples were collected. The BUN, Cr, KIM-1, TAS and TOS were examined in the blood samples. The tissue samples were immunohistochemically dyed caspase 3.

Results: The BUN, Cr, and TOS values were found to be high at a statistically significant level in the colistin group compared to the control group ($p<0,001$); and the same values were low at a statistically significant level in the DEX10 and DEX20 groups compared to the colistin group ($p<0,001$). KIM-1 values were found to be high, although not at a statistically significant level, in the colistin group compared to the control group; and in they were low at a statistically significant level in the DEX10 group compared to the colistin group ($p=0,018$). The TAS values were found to be low in the DEX10 and DEX20 groups compared to the kolistin group ($p>0,05$). The apoptotic activity, which is evaluated with caspase-3, was significantly high in the colistin group compared to the control group ($p=0,021$). The caspase-3 activity was found to be low, although not at a statistically significant level, in the DEX10 and DEX20 groups compared to the colistin group.

Conclusion: The nephrotoxic effect of colistin seems to emerge from proximal tubul disfunction. Oksidative damage and apoptos are considered to be influential in nephrotoxicity. Dexmedetomidine was shown to prevent nephrotoxicity caused by colistin.

Key words: colistin, colistin nephrotoxicity, dexmedetomidine.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları genel olarak enfeksiyon dışında bir nedenle hastaneye başvuran bir hastada hastanede gelişen enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Hastane enfeksiyonları genellikle hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar hastalarda fonksiyonel bozukluklara, duygusal strese, yaşam kalitesinin düşmesine veya ölüme neden olabilmektedir. Ayrıca hastanede yatış süresinin uzaması, iş kaybının ortaya çıkması, ilaç kullanımının artması, izolasyon ihtiyacı olması, ekstra laboratuvar ya da diğer tanı yöntemlerinin kullanımı gibi nedenlerle ekonomik yükü de artırmaktadır. Maliyeti ve mortalitesi yüksek; ancak önlenabilir enfeksiyonlar olan hastane enfeksiyonları son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (1).

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi edilen hasta grubu, invazif girişimlerin sıklıkla uygulandığı, genel durum bozukluğu nedeni ile diğer hastalara göre hastanede kalış süreleri daha uzun olan ve sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik uygulanan hastalardır. Bu yüzden yoğun bakım hastaları, hastane enfeksiyonlarına (HE) yol açabilen pek çok risklerle karşı karşıyadır. YBÜ'lerinde gelişen hastane enfeksiyonlarının etkenleri hastaneden hastaneye hatta YBÜ'leri arasında farklılık gösterdiği gibi kendi ünitesi içinde de zamanla değişiklik gösterebilmektedir. Diğer taraftan, bu ünitelerde yoğun antibiyotik kullanımının hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde ciddi boyutlarda antibiyotik direnci oluşmasında önemli katkısı vardır. Üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ile karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli bakterilerle oluşan HE'nın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Metisiline dirençli

Staphylococcus aureus (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (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 HE'ndan sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır (2).

Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*' ye bağlı ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), birçok YBÜ'de ilk sırada yer alan enfeksiyondur. Bu mikroorganizma karbapenemler dahil pek çok antibiyotiğe dirençlidir. Bu nedenle, nörotoksik ve nefrotoksik etkilerinden dolayı geçmiş yıllarda kullanımından kaçınılan kolistinin kullanımı yeniden gündeme gelmiştir.

Kolistinin kullanımını kısıtlayan önemli yan etkilerden biri nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite; kolistin kullanım süresi ve dozu ile ilişkilidir. Kolistine bağlı renal yetmezlik mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Proksimal tubulusların etkilendiği düşünülmektedir. Geri dönüşümlü olan bu nefropatinin gelişiminde oksidatif stres ve apoptotik aktivitenin sorumlu olabileceği çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Askorbik asit, melatonin, vitamin E gibi çeşitli farmakolojik ajanların kullanıldığı deneysel çalışmalarda kolistine bağlı gelişen nefropati üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (3-5).

Deksmedetomidin; selektif α_2 -adrenoseptör agonistidir. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu renin ve ADH salınımı inhibe olur, su ve sodyum (Na) atılımı artar. Hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda deksmedetomidinin böbrek koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (6,7).

Deksmedetomidinin; kolistin nefrotoksisitesine koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmanın birincil amacı; sıçanlarda oluşturulan kolistine bağlı nefrotoksisitede deksmedetomidinin böbrek üzerine etkisinin araştırılması, ikincil amacı ise kolistin nefrotoksisitesinin hangi mekanizma ile olduğunun araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HASTANE ENFEKSİYONLARI

2.1.1. Epidemiyoloji

Hastaneler kadar eski olan hastane enfeksiyonları; en modern ve tam donanımlı hastanelerde bile hastalar için ciddi tehlike olabilen bir sorundur (8). Hastane enfeksiyonları; hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmayan, yatıştan 48-72 saat sonra gelişen enfeksiyonlardır (9). Hastane enfeksiyonları arasında birinci sırada idrar yolu enfeksiyonları, ikinci sırada nozokomiyal pnömoniler (NP) görülür. YBÜ’de nozokomiyal pnömoni en sık saptanan enfeksiyondur. Tüm yoğun bakım enfeksiyonlarının yaklaşık dörtte birini nozokomiyal pnömoniler oluşturur (10). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system tarafından yoğun bakımlardaki tüm nozokomiyal enfeksiyonların % 31’i nozokomiyal pnömoni olarak bildirilmiştir.

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda görülen nozokomiyal pnömoni ventilatör-ilişkili pnömoni (VİP) olarak tanımlanır ve görülme oranı % 7-70 arasında değişmektedir (11). VİP; yoğun bakım ünitesinde endotrakeal entübasyondan sonraki 48-72 saat sonra ortaya çıkan pnömonidir (10). Hastanemiz YBÜ’lerinde yapılan bir çalışmada ventilatöre bağlanan hastaların % 60’ında VİP geliştiği görülmüştür (12).

VİP; erken gelişen ve geç gelişen VİP olmak üzere ikiye ayrılır. Mekanik ventilasyonun ilk dört gününde ortaya çıkan pnömonilere erken gelişen VİP, beş veya daha sonraki

günlerde ortaya çıkan pnömonilere ise geç gelişen VIP denir. Erken gelişen VIP’de etkenler daha çok toplum kökenli pnömonide görülen etkenler iken; geç gelişen VIP’de sıklıkla hastane florasında bulunan çoklu ilaca dirençli patojenler etken olmakta ve bu da mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırmaktadır. Aynı zamanda hastanede yatış süresini uzatarak maliyet artışına neden olur ve ülke ekonomisine de büyük yük getirir (13,14).

Ventilatörde takip edilen hastalarda VIP sıklığı ventilatörde kalış süresi ve YBÜ’nde kalış süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu süreler uzadıkça insidans da artmaktadır (15). VIP gelişen hastalarda hastanede yatış süresinin uzaması ile birlikte önemli oranda maliyette artış görülmektedir. Yalçın ve ark’nın (16) yaptığı çalışmada da mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda hastanede kalış süreleri ve hastane maliyet oranlarında artış açısından VIP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur.

VIP; mortalitesi yüksek bir nozokomiyal enfeksiyondur ve YBÜ’lerinde önemli ölüm nedenlerindendir. Çeşitli çalışmalarda, VIP’de mortaliteyi etkileyen bazı risk faktörleri belirlenmiştir.

Bu risk faktörleri ;(9,17)

1. Uzun süreli hastanede yatış
2. Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalmak
3. Uzamış ventilasyon süresi
4. Altta yatan hastalığın ciddiyeti
5. Yüksek APACHI II skoru
6. Ağır sepsis ve septik şok, multiorgan disfonksiyon sendromu
7. İleri yaş (65 yaş üstü)
8. Antibiyotik kullanımı

9.Çoklu ilaca dirençli patojenlerle (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *S.maltophilia*, *S.aureus*,vb) enfeksiyon

10. Ampirik tedavi uygunsuzluğu

11. Solunum yetmezliğinin ağırlaşması ($PaO_2/FiO_2 < 240$)

Çok merkezli yapılan International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) çalışmasında VİP'in, hastanede yatış süresini ortalama 2,3 gün uzattığı ve mortaliteyi de % 14 oranında artırdığı gösterilmiştir (18).

Çoklu ilaca dirençli patojenlerle gelişen VİP'de, tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle mortalite oranları yüksek bulunmuştur. Gupta ve ark. (14) yaptığı çalışmada mortalite oranı en yüksek enfeksiyon etkeni çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* (% 83.3) olarak bildirilmiştir. Mortalite oranlarının yüksek olduğu diğer patojenler ise *K.pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'dır (14). Hastanemizde yapılan bir çalışmada da mortalite oranı en yüksek patojen, % 73.8 oranla *A. baumannii*, % 71.4 oranla da MRSA enfeksiyonları bulunmuştur (11).

2.1.2. Patogenez

Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişebilmesi için alt solunum yollarına yeterli miktarda virülen mikroorganizmanın ulaşması ve konak savunmasında bozulmanın da bu duruma eşlik etmesi gerekmektedir.

Yoğun bakım ünitelerinde görülen VİP üç şekilde gelişmektedir; orofarinkse kolonize olan mikroorganizmaların mikroaspirasyonu, inhalasyon ve hematogen yol (4).

YBÜ'ne yatırılan hastalarda yatışın ilk 48. saatinde hastanın normal üst solunum yolları, hastanedeki dirençli mikroorganizmalarla kolonize olmaktadır. Bu kolonizasyonda hastanede yatırılan hastaların yatırıldığı birimin florası, solunum savunma mekanizmalarının yetersizliği, uygulanan invaziv işlemler, birimde enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliği ve altta yatan hastalıklar etkilidir. Bu kolonize patojenler mikroaspirasyonla hastanın alt solunum yollarına yerleşmektedir. Hastanın bilinç düzeyindeki değişiklikler, sedasyon, solunum sistemine uygulanan invaziv girişimler,

mekanik ventilasyon, kusma, yutma işlev bozukluğu, gastrointestinal sistemin invaziv girişimleri ve cerrahi girişimler, orofarenkste bu mikroorganizmaların aspirasyonunda etkili bazı faktörlerin başında gelmektedir (19).

Hastaneye yatış ve endotrakeal tüp yerleştirilmesinin hemen ardından hastalarda, tüp balonunun hemen kenarındaki mukozada hasarlanma ve mukosiliyer aktivitede bozulma meydana gelmektedir. Böylelikle tüp kenarından mikroaspirasyon olmaktadır. Entübasyon tüpü içerisinde biyofilm tabakası oluşturan mikroorganizmalar, aspirasyon sırasında veya serum fizyolojik uygulama sırasında alt solunum yollarına gidebilmektedir. Ayrıca bu bakteriler distal hava yollarına bronkoskopi işlemleri ile de taşınabilmektedir. Biyofilm ile kaplı bakteriler antibiyotiklere, konağın hücresel ve humoral savunma mekanizmalarına karşı da direnç göstermektedirler (19).

Bazen kontamine solunum cihazları, entübasyon tüpleri ve nebulizasyon cihazlarından kaynaklanan inhalasyon pnömonileri de görülmektedir. Ayrıca nadiren, enfekte intravasküler kateterlerden veya gastrointestinal sistem lümeninden bakteriyel translokasyon şeklinde hematogen yolla da pnömoni gelişebilmektedir (20).

2.1.3.Etkenler

Nozokomiyal pnömoniler genelde orofarenkste veya üst gastrointestinal sistemde kolonize olan mikroorganizmalar tarafından meydana gelmektedir. Patojenler hastaneden veya YBÜ florasından kaynaklanır (17,21). VİP etkenleri hastaneler ve üniteler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Bu farklılıklar hastaların alt hastalıkları, yaş, uygulanan girişimler, kullanılan ilaçlar, tanı yöntemleri ve ünitenin florasına bağlıdır (13).

Erken gelişen pnömonilerde (< 5 gün) daha çok toplum kökenli pnömoni etkenleri olan; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moroxella catarrhalis*, metisiline duyarlı *S.aureus* ve *Legionella pneumophila* sorumlu iken, geç gelişen VİP’lerde ise hastane florası etkenleri olan *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Klebsiella* türleri, MRSA gibi dirençli patojenler görülmektedir (19).

Hastanemiz YBÜ’de yapılan bir çalışmada VİP etkenleri arasında en sık *A.baumannii* (% 44.4), *P. aeruginosa* (% 12) görülmüştür (12). Ülkemizden yapılan çok merkezli bir

çalışmada, ise en sık VİP etkenleri arasında *A. baumannii* (% 26.7), *Pseudomonas spp.* (%24.2), *S. aureus* (% 14.9), *Enterobacteriaceae* (% 2) ve *Candida spp.* (% 3) gösterilmiştir (22).

2004-2008 yılları arasında yapılan SENTRY çalışmasında da *P. aeruginosa* (%21.8) ve *A. Baumannii* (% 6.3) VİP etkeni olarak ilk sırada yer almıştır (23). Japoni ve ark. (9) yaptığı bir çalışmada VİP’de en sık izole edilen üç patojen *A. baumannii* (% 34.5), MRSA (% 17.2) ve *P.aeruginosa* (% 15.5) olarak bildirilmiştir. Gupta ve ark. (14) yaptığı çalışmada ise VİP’ de en sık etkenler sırasıyla *P. aeruginosa* (% 30), MRSA (% 26.6), *K. pneumonia* (% 23.2), *A. baumannii* (% 20) olarak belirtilmiştir. NNIS verilerinde VİP etkeni olarak izole edilen etkenlerin %59’unu gram negatif bakterilerin oluşturduğu gösterilmiştir. Bunların da %15.6’sını *P. Aeruginosa*, %10.9’unu *Enterobacteriaceae*, %7.0’ını *K. Pneumonia* oluşturmuştur (24). 2007-2012 yıllarını kapsayan bir meta-analizde VİP’de en sık izole edilen etkenler olarak *Pseudomonas aeruginosa* (19.9%) ve *Acinetobacter baumannii* (13.9%) gösterilmiştir (25). Leblebicioğlu ve ark. (22) yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan VİP’de görülen etken mikroorganizmalar *Acinetobacter* türleri (% 29.2), *Pseudomonas* türleri (% 26.7), *S.aureus* (% 24.2), *Enterobacteriaceae* (% 2.0) ve diğerleri (%3.0) olarak saptanmıştır.

Hastane kökenli enfeksiyonlar önlenebilir mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri arasında yer almakta ve önemli sosyal ve ekonomik kayba neden olmaktadır. Nozokomiyal pnömoniler hastane enfeksiyonları arasında ikinci veya üçüncü sırada yer alır ancak mortalitesi en yüksek olan enfeksiyonlardır. Ülkemizde son dönemde yapılan çalışmalarda, NP ortalama hastaneye yatışın 18. gününde geliştiği ve mortalitesinin % 45.2 gibi yüksek değerlerde saptandığı ve en sık görülen mikroorganizmaların ise *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *S. aureus* olduğu anlaşılmıştır (26).

2.2. ACINETOBACTER CİNSİ

1939 yılında DeBord’un gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır. Daha sonra oksidaz-negatif *Moraxella* grubunda yer almış ve 1954 yılında ise *Acinetobacter* cinsi olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda en az 17 genotip belirlenmiş ve bunlardan 7 tanesi farklı türler olarak tanımlanmıştır (A.

calcoaceticus, *A.baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, *A. radiorezistens*). Tüm bu türler arasında en sık ve en ağır klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir (27). Nemec ve ark.(28) 2001 yılında iki yeni tür daha tanımlamışlardır (*A. ursingii*, *A. shindleri*).

A. baumannii kan, balgam, deri, idrar, mukoza ve sekresyonlardan izole edilmektedir. Gram negatif kokobasil ve diplokok görünümündedirler. Oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz mikroorganizmalardır. Gram boyamada dekolarizasyona gösterdiği direnç nedeniyle *Neisseria*, *Haemophilus* ve *S. maltophilia* ile karışabilir. *A. baumannii* %5'lik koyun kanlı agarda ve çikolatalı agarda üreyebilir. Ayrıca kan kültürü sistemlerinde ve yaygın olarak kullanılan zengin besi yerlerinde 35–37°C'de, O₂'li ortamda, minimum 24 saat içinde ürerler.

Neisseria ve *Moraxella*'dan oksidaz negatif olmaları ile ayrılırlar. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* 44°C'de üreyebilme yeteneğiyle diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir. *Acinetobacter* türlerinin identifikasyonunda esas olan bulgular sitokrom oksidaz aktivitesinin yokluğu, hareketsizlik ve penisilinlere dirençtir (29).

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada yaygın bulunurlar, cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilirler. Toprak, gıda, su, eşya, hava gibi çevreden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin sağlıklı insanların ağız florasında, üst solunum yollarında, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistemlerinde bulunduğu gösterilmiştir (30).

Acinetobacter'ler genel olarak virulansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizması normal olan bireylerde infeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı infeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir (30).

Hastane enfeksiyonları salgınlarında en sık izole edilen ve antibiyotiklere en dirençli tür *A. baumannii*'dir. İnvazif girişimlere ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak en sık yoğun bakım birimlerinde infeksiyonlara neden olmakta ve alt solunum yolu ve üriner sistem infeksiyonları salgınlarına yol açmaktadır. Ventilatörle ilişkili

pnömoni, bakteriyemi/sepsis, yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, nozokomiyal menenjit, peritonit, osteomyelit, sinovit ve konjunktivit gibi birçok enfeksiyona neden olabilmektedirler.

A. baumannii'ye bağlı gelişen enfeksiyonlar bakterinin hastane ortamında uzun süre canlılığını koruması, insandan insana kontaminasyon yoluyla bulaşının kolay olması ve karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoklu ilaç direnci nedeni ile güncel bir sorun olarak önemini sürdürmektedir (31).

Acinetobacter baumannii izolatlarında en sık görülen beta-laktam direnci, beta-laktamaz varlığına bağlıdır. Beta-laktamazlar içinde en önemlisi, serin oksasilinazlar (Ambler sınıf D: OXA tipleri) ve metallo-beta-laktamazları da (Ambler sınıf B: IMP, VIM, SIM, NDM metallo-beta-laktamazlar) içeren karbapenemazlardır. Metallo-beta-laktamazlar (MBL), sınıf B beta-laktamazlar olup aztreonam dışında karbapenemler de dahil tüm beta-laktamları hidrolize edici kapasiteye sahiptir. *A.baumannii* izolatlarında tanımlanan MBL'ler OXA tipi karbapenemazlardan daha az görülmesine karşın karbapenemleri hidrolize edici etkileri 100-1000 kat daha güçlüdür. PER-1 içeren *A.baumannii* izolatları ise penisilinlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere yüksek derecede dirençlidir ve Türkiye'de oldukça yaygındır.

Karbapenem direnci, *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamış ve tedavide son seçenek olarak kabul edilen polimiksinler sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (32).

Gözütok ve ark. (33) 2013 yılında yayınladıkları, Kayseri'de yaptıkları bir araştırmada *A. baumannii* karbapenem direnç oranları %91 bulunmuş iken kolistine dirençli suş saptanmamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmada Ocak 2007- Temmuz 2010 tarihleri arasında izole edilen *A.baumannii* suşlarının % 39.5' i trakeal aspirattan elde edilmiştir. Yapılan antibiyotik duyarlılık testinde 2010 yılı itibari ile karbapenemler dahil tüm beta-laktam grubu antibiyotikler ile siprofloksasin ve netilmisine karşı yüksek düzeyde direnç varlığını ve direnç artışının sürdüğünü göstermiştir (34).

Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla izole edilen *A.baumannii* çoklu antibiyotik direncine sahip olması nedeniyle mortalitesi ve morbiditesi yüksek enfeksiyon etkenidir. Kolistine karşı direnç gelişmemiş olması tedavi açısından umut vericidir, fakat kolistinin toksik etkilerinin olması tedaviyi zorlaştıran en büyük nedendir (30,35).

2.3. KOLİSTİN

Kolistin *P. aeruginosa*'ya karşı anlamlı in vitro aktivite gösteren ilk kullanılan antibiyotiklerdendir. İlk olarak 1959 yılında piyasaya sürüldü ancak kullanım zamanı içerisinde ciddi toksisitesinin görülmesi ve buna karşı daha az toksik yeni antipseudomonal etkili antibiyotiklerin elde edilmesi sonucunda güncelliğini kaybetmiştir. Son zamanlarda çok ilaca dirençli *Pseudomonas türleri* ve *Acinetobacter türleri* ile oluşan ciddi enfeksiyonların çoğalması ve bunlara yönelik tedavi başarısızlıkları, eskiden kullanılan, etkili ve yavaş direnç gelişimi özelliklerine sahip kolistini daha az toksik formu ile yeniden gündeme getirmiştir (36).

Son 15 yılda *A. baumannii* önemli bir nosokomiyal patojen olarak ortaya çıkmıştır. Bu mikroorganizmaların sebep olduğu hastane salgınları dünya çapında artış göstermiş ve hemen hemen bütün ticari antibiyotiklere direnç kazanmadaki üstün yeteneği büyük kaygı uyandırmıştır (37).

2.3.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Polimiksinler kimyasal olarak 5 farklı bileşiği içeren (polimiksin A-E) ilk polipeptid antibiyotiklerdir. 1947 yılında polimiksin B ilk olarak *Bacillus polymyxa*'dan, polimiksin E de *Bacillus colistinus*'dan izole edilmiştir (38). Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır (39). Polimiksin B'nin kolistinden bir amino asit farklılığı mevcuttur. Kolistimetat sodyum, aslında bir çok makale ve çalışmalarda kısaca kolistin olarak adlandırılmasına karşın aslında kolistinden hazırlanan bir üründür ve in-vitro ve in-vivo olarak stabil değildir ve kolistin, plazmada kolistimetat sodyuma (diğer isimleri; kolistin sodyum metansülfonat, pentasodyum kolistimetansülfat veya kolistin sülfonil metat) göre daha stabildir .

Kolistin klinik kullanım için iki formda piyasaya sürülmüştür:

1) Topikal veya oral kullanılan ‘kolistin sülfat’.

2) Parenteral veya inhale olarak kullanılan ‘kolistimetat sodyum (KMS)’

Kolistinin iki ticari formülasyonundan birisi olan kolistin sülfat; oral -barsak dekontaminasyonu amacıyla kullanılır ve emilimi yoktur. Topikal -bakteriyel cilt enfeksiyonlarında kullanılan formları vardır. Kolistimetat sodyumun da gastrointestinal yoldan emilimi olmayıp başlıca intravenöz ve intramuskuler yolla verilir. Ancak, intramuskuler yolla verilmesi ağırlı olduğundan tercih edilmemektedir. Bunun dışında gerektiğinde inhalasyon ve intratekal yolla da uygulanabilmektedir (40).

Kolistin; vücut dokularının karaciğer, akciğer, beyin, kalp ve kas dahil olmak üzere hücre membran lipitlerine sıkıca bağlanır (41). KMS ‘nin yarılanma ömrü 124 dakika iken kolistinin yarılanma ömrü 251 dakikadır. Kolistinin hesaplanan dağılım hacmi ise 0.34 L/kg’dır (42). KMS; önemli bir kısmı idrarla vücuttan atılır , insanlarda safra yolu ile atılım bildirilmemiştir. Bir kısmı ise hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Vücuda verildikten sonraki ilk 24 saat içinde %60 oranında idrar ile değişmeden atıldığı saptanmıştır. Kolistin klirensinin böbrek dışı yollarla da olabileceği düşünülmektedir (39).

Amerika Birleşik Devletleri’ndeki üretici firma tarafından tavsiye edilen İ.V kolistimetat sodyum temel dozajı, iki ila dört eşit doza bölünen 2,5-5 mg/kg/gün’dür. ABD’de Parkedale Pharmaceuticals Inc. (Rochester) tarafından üretilen ve Monarch Pharmaceuticals Inc. (Bristol) tarafından dağıtımı yapılan şişelerin içerisinde 150 mg baz kolistin bulunmaktadır ve bu yaklaşık 400 mg kolistimetat sodyum’a eşittir (39).

2.3.2. Klinik Kullanım

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin ile gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki anyonik lipopolisakkarid molekülleri elektrostatik ilişkiye girerler ve hücre membranında düzensizliğe yol açarlar. Kolistin, lipopolisakkarid moleküllerini stabil halde tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirerek dış membranda bozulmaya ve oluşan permeabilite bozukluğu bakterinin

ölümüne neden olur. Kolistinin antibakteriyel etkisine ek olarak anti-endotoksin aktivitesi de vardır ve lipopolisakkariti nötralize eder. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum konsantrasyona bağımlı olarak etki gösterirler (43,44).

Kolistinin etki spektrumu *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, başta olmak üzere; *Klebsiella* suşları, *Enterobacter* suşları, *Salmonella* suşları, *Shigella* suşları ve *E. coli*'yi içeren gram negatif basilleri kapsar. Ayrıca *S. maltophilia* türleri genelde kolistimetat sodyum ve polimiksinlere duyarlı iken, *Proteus*, *Serratia*, *Brucella*, *Providencia* ve *Edwardsiella* suşları dirençlidir. Gram pozitif bakterilere ve gram negatif koklara etkisi yoktur (44).

Polimiksinler 1960'lı yılların erken dönemlerine kadar ciddi Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakta iken, o yıllarda *P.aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde etkili bir ajan olan gentamisin gibi aminoglikozidlerin kullanıma girmesinin ardından daha az tercih edilmeye başlanmıştır. 1980'li yılların başında nefrotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi sonucu polimiksinler daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmış ve kullanımları gerektiğinde daha çok topikal ya da oral ajan olarak tercih edilmiştir. Bununla birlikte son dönemlerde giderek artan çoklu antibiyotik dirençli enterik bakteri, panresistant *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının ardından parenteral polimiksin kullanımı tekrar artış göstermiştir (40).

Polimiksinler antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* kaynaklı pnömonilere oranla, bakteriyemilerde çok daha etkili olabilmektedir. Bu bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerde polimiksin kullanımı sonucunda tedavi başarıları % 90'lara ulaştığı halde, pnömonilerde bu oran % 75 dolayında kalmaktadır. Ayrıca dirençli bakterilerin neden olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde parenteral kolistin kullanımıyla birlikte aerosol kullanımı da önerilmektedir (45). Akciğer dokusu ve plevral sıvıya geçiş oranlarının düşük olması nedeniyle inhaler kolistin kullanımı gündeme gelmiştir. Yakın zamanda sadece polimiksinlere karşı duyarlı olan *A. baumannii* ve *P.aeruginosa* pnömonili 21 hastaya günlük 2–4 milyon IU aerosol kolistimetat sodyum (kolistin) verilmiş ve % 85.7'ye varan başarılı klinik cevap alınmıştır (46). İntravenöz kolistin kullanımı ile inhaler / intravenöz kolistin kombinasyonunun pnömoni hastalarında kullanımı karşılaştırılmış ve kombine tedavinin daha olumlu sonuç verdiği gösterilmiştir (47).

Dirençli Gram negatif basillerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde bir diğer önemli konu da tedaviye başlama zamanıdır. Ülkemizden yapılan retrospektif bir çalışmada YBÜ’nde yatan ve sadece kolistine duyarlı *A.baumannii*’ye bağlı enfeksiyon gelişen olguların tedavileri değerlendirilmiştir. Kolistinin uygulamasının 1 günden fazla geciktiği durumlarda mortalite riski 5 kat artmaktadır (48).

Son yıllarda çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarına bağlı gelişen santral sinir sistemi enfeksiyonları ile de karşılaşmaktadır. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu bu durumlarda kolistinin BOS’a geçişinin sınırlı olması nedeniyle ve bu tür olgularda sadece parenteral kolistin tedavileri ile başarısızlıklar bildirildiğinden, ilacın intraventriküler/intratekal kullanımı gündeme gelmiştir. Khawcharoenporn ve ark. (49) 7 olgularını da dahil ettikleri, dirençli *A.baumannii*’ye bağlı gelişen santral sinir sistemi enfeksiyonu olan toplam 24 olgunun incelendiği sistematik derlemede kolistinin intraventriküler/intratekal kullanımlarındaki etkinlikleri değerlendirilmiştir. Toplam 24 olgunun 20’sinde sağkalım olduğu saptanmıştır. Sağkalan olgularda intraventriküler/intratekal kolistin tedavisine başlayıncaya kadar geçen sürenin ortalama 2 gün, kaybedilenlerde ise 7 gün olduğu görülmüştür.

2.3.3. Doz ve Yan Etki

Elli yılı aşkın süredir klinik kullanımda olan kolistinin en etkili ve en az toksik dozu yoktur. Kolistin kullanımı 1970’lerde daha güvenli ilaçların piyasaya çıkmasıyla nefrotoksisite ve nörotoksisite kaygılarından dolayı terk edilmiştir (50). Son yirmi yılda özellikle gram-negatif patojenlerin etkili olduğu enfeksiyonlar için kullanımı yeniden gündeme gelmiştir.

Piyasada yaygın olarak kullanılan iki KMS formulasyonu vardır. Avrupa’da üretilen ve kullanılan Colomycin; her bir flakonda 500000,10⁶ veya 2×10⁶ international unit(IU) KMS içerir ve 1mg KMS 12.500 IU’e denktir. Amerika’da üretilen ve kullanılan Coly-Mycin M parenteral 360 mg (4,5×10⁶IU) KMS’a eş değer 150 mg baz kolistin içerir. Erişkin sistemik enfeksiyonlarında 240-720 mg/gün (2 veya 4’e bölünmüş) doz aralığında kullanımı önerilir (51). Evans ve ark.(43) yaptığı çalışmada kreatin klerens (CrCl) 30-80 ml/dk olanlara 2.5-3.8 mg/kg/gün, CrCl >80ml/dk olanlara 5mg/kg/gün dozunda kolistin verilmiş. Plachouras ve ark. (52) 2009 yılında yaptıkları kolistinin

populasyon farmakokinetiği araştırmalarında 9 MU veya 12 MU yükleme dozlarının ardından 12 saat sonra 4.5 MU kolistimetat verilmesi sonrası kolistin kararlı durum düzeyine ulaşması, her 8 saatte bir 3 MU kolistimetat verilmesine göre daha kısa sürdüğü saptanmıştır. İtalya’da yapılan prospektif bir çalışmada YB yatan ve sadece kolistine duyarlı olan *Acinetobacter baumannii* (13 olgu), *Klebsiella pneumoniae* (13 olgu) ve *Pseudomonas aeruginosa* (2 olgu)’ya bağlı sepsis gelişen toplam 28 olguda kolistimetat sodyum 9 MU başlanmış ve bu yükleme dozunu takiben 2x4.5 MU /gün devam edilmiştir. Sepsis kliniği gelişen bu olguların 23’nde bakteriyolojik eradikasyon ve klinik düzelme sağlanmıştır. Yan etki açısından ise 5 olguda nefrotoksisite gelişmiştir (53).

Kolistinin yan etkilerinden birisi nefrotoksitedir. Falagas ve Kasiakou (54) kolistimetat sodyum toksisitesi ile ilişkili eski ve yeni çalışmalardan oluşan sistemik bir literatür derlemesi yapmışlardır. Kolistimetat sodyum 1975 öncesi çoğunlukla IM ve günümüze göre yüksek dozlarda kullanılmıştır; nefrotoksisite oranı ise ~% 30 (% 20-50) olarak saptanmıştır. Son 15 yıllık dönemdeki çalışmalarda ise nefrotoksisite oranı ~% 15 (% 6-55) dolaylarındadır. alışmalar arasında nefrotoksisite oranlarında bu boyutta rastlanılan farklılıkların ana nedeni böbrek yetersizliği için farklı ölçütlerin (tanımlamaların) kullanılmasıdır. Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı için ortak bir kriter alınmamıştır. Bu son derece önemlidir (55). Günümüzde ABH sınıflamasında KDIGO (kidney disease improving global outcomes) rehberini kullanabiliriz. RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir. KDIGO’ya göre: 48 saat içinde serum kreatinin (Cr) düzeyinde ≥ 0.3 mg/dl artış olması (derecelendirilmemiş) ya da son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre ≥ 1.5 kat artış olması (derecelendirilmemiş) ya da idrar çıkışının 6 saattir < 0.5 ml/kg/saat (derecelendirilmemiş) olması ABH olarak tanımlanır.

KDIGO rehberine göre ABH evreleri:

Evre 1; serum Cr düzeyinin bazal değerden 1,5-1,9 kat yada ≥ 0.3 mg/dl artması / idrar miktarının 6-12 saattir < 0.5 mg/kg/saat olması

Evre 2; serum Cr düzeyinin bazal değerdan 2,0-2,9 kat artması / idrar miktarının ≥ 12 saattir $< 0,5$ mg/kg/saat olması

Evre 3; serum Cr düzeyinin bazal değerdan 3 kat artması yada Cr değerdan $> 4,0$ mg/dl olması yada renal replasman tedavisine başlanması yada < 18 yaş hastalarda eGFR'de < 35 ml/dk/1,73m² azalma / idrar miktarının ≥ 24 saattir $< 0,3$ ml/kg/saat yada ≥ 12 saattir anüri olması (56).

Nefrotoksisite olasılığını arttıran durumlar:

1. Nefrotoksik ilaçlar (diüretikler, aminoglikozidler, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar).
2. Geriatrik yaş gurubu (> 65 Y)
3. Hipoalbuminemi
4. Kontrast madde
5. Dehidratasyon
6. Diyabetes mellitus
7. KBY'nin olması
8. Paraproteinemiler'dir.

Kolistin tedavisi 14 günden uzun süre ile verildiğinde nefrotoksisite riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir. Renal yetmezlik tablosu genellikle tedavinin ilk haftası ortaya çıkar ve 1-3 ay arasında % 88 oranında geri dönüşümlü olmaktadır (50,55).

İntravenöz kolistin(5 mg/kg $\pm$ 2,4 mg/kg) alan 30 hastanın değerlendirildiği çalışmada tedavinin ilk 5 gününde %10 oranında nefrotoksisite gelişmiştir. Gerçek vücut ağırlığına göre doz hesaplaması yapılan obez hastalarda nefrotoksisite (% 71) daha sık görülmüştür (50).

Falagas ve ark. (54) yaptığı retrospektif çalışmada; uzun süre (ortalama 43,4 gün) ve ortalama 4.4 MU/gün kolistin tedavisi alan hastalarda tedavinin başlangıcı ve bitişindeki kreatin (Cr) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir yükselişin olmadığı görülmüştür.

Cheng ve ark. (57) yaptığı 115 vakalık başka bir çalışmada ise kolistin tedavisinde nefrotoksisite oranı % 14 bulunmuştur. Ayrıca bu nefrotoksisite oranları, kolistin kullanım süresi ve kullanılan diğer nefrotoksik ajanlarla ilişkili bulunmuştur.

Hastanemizde yapılan çalışmada ise nefrotoksisite oranları yüksek doz (7,5 mg/kg/gün) kolistinde % 40, normal dozda (5 mg/kg/gün) % 35 ve düşük dozda ise % 20 iken, inhale ve IV kullanımda ise % 41 bulunmuştur (58).

Nefrotoksisite mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte proksimal tubulusları etkilediği düşünülmektedir. Proksimal tubulus hücre içine alınmasında membranda bulunan megalin maddesinin önemi büyüktür. Sitoplazmik membran permeabilitesi artmakta ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi gerçekleşmekte ve hücreler şişip lizise uğramaktadır. Proksimal tubul hasarı sonucu akut tubuler nekroz geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca akut interstisyel nefrit ve hipersensivite reaksiyonlarına bağlı nefrotoksisite geliştiğini gösteren olgular bildirilmiştir. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksisitesinde glomerüller sağlamdır (59-61). Kolistine sekonder gelişen nefropatide apoptozisin de rol oynadığı düşünülmektedir. Özkan ve ark. (62) yaptığı çalışmada kolistine bağlı nefropati patogenezinde caspase ilişkili apoptozisin rol oynadığı gösterilmiştir. Nefrotoksisite durumunda ilacın erken kesilmesi ve diürez yapılması önemlidir (55). Ayrıca çeşitli farmakolojik ajanların kullanılmasının da nefrotoksisiteyi önlediği veya azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,63)

Kolistinin bir diğer yan etkisi nörotoksisitedir. Çoğunlukla uzun süre alınmasıyla ortaya çıkar ve nefrotoksisiteden daha az rastlanılmaktadır. İlacın bırakılmasıyla hemen düzelir. Nörolojik toksisiteler arasında sersemlik, halsizlik, fasiyal ve periferik parestezi, vertigo, görme bozukluğu, parsiyel sağırılık, konfüzyon, halüsinasyonlar, ataksi ve konvülsiyon vardır. Nöromüsküler blokajın bir komplikasyonu olan apne ve solunum yetmezliği IV kolistimetat sodyumdan sonra bildirilmemiştir. İnhalasyon verilmesi sonucu bronkospazm ve hipersensitivite pnömonisinden ender olarak söz edilse de son yıllarda

yapılan çalışmalarda bu yan etkiden söz edilmemektedir. Daha az sıklıkla da psikoz, koma, konvülziyon, pitozis, diplopi, arefleksi, disfaji ve disfoni de görülebilir. En sık gözlenen yan etki parestezi (~% 27) olarak bildirilmiştir (51).

2.4. DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidin, geniş bir farmakolojik özellik spektrumuna sahip, güçlü ve ileri derecede selektif, α_2 -adrenoseptör agonistidir. α_2 -adrenerjik agonistler, analjezi ve sempatolitik özelliklerinin yanı sıra sedasyon, anksiyoliz ve hipnoz da sağlarlar. Deksmedetomidin'in 1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından yoğun bakım ünitelerinde kısa süreli (< 24 saat) analjezi ve sedasyon için kullanımı onaylanmıştır (64).

2.4.1. Metabolizma ve Farmakokinetik Özellikleri

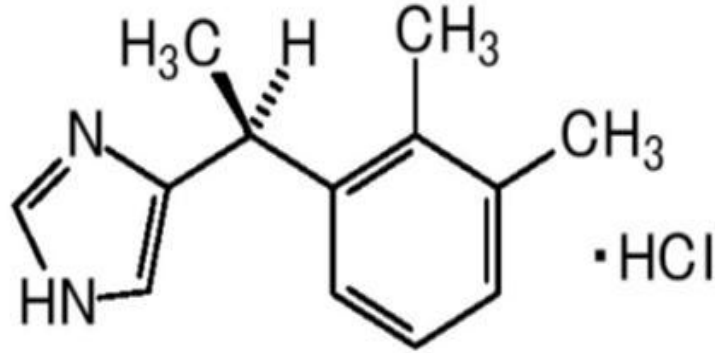
Deksmedetomidin hızlı bir şekilde vücutta dağılır ve büyük oranda karaciğerde metabolize olur. N-metilasyon (% 21) veya sitokrom P450 metabolizması tarafından hidroksilasyonunu takiben konjugasyona uğrar. Çok az miktarda molekül, değişmemiş olarak idrar ve dışkıyla atılır. Karaciğer yetmezliği olanlarda 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 metabolitleri glukuronidlerdir.

Deksmedetomidine serum albumin ve α_1 -glikoproteine % 95 oranında sıkı bağlanır. Proteine bağlanma kadın ve erkeklerde benzerdir. Deksmedetomidinin kardiyovasküler parametreler üzerinde derin etkileri vardır ve bu da ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Yüksek dozlardaki vazokonstriksiyon etkisi ilacın dağılım hacmini azaltabilir. Deksmedetomidin önerilen dozlar arasında (0,2-0,7 $\mu\text{g/kg/saat}$) 24 saatten uzun olmayacak şekilde infüzyon yapıldığında lineer bir kinetik gösterir. Dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 6 dk, eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 2 saat ve kararlı durum dağılım hacmi ortalama 118 litredir. Klirensinin tahmini değeri yaklaşık 39 L/saat' tir. Deksmedetomidinin farmakokinetiği cinsiyete ve yaşa bağımlı değildir. Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda farmakokinetiği değişmez (65).

2.4.2. Etki Mekanizması

Bir imidazol bileşiği (+-4-5-[1-(2,3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazol) olan deksmedetomidin, medetomidinin farmakolojik olarak aktif dekstroizomeridir ve güçlü, ileri derecede selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir. Moleküler ağırlığı 236.7 kDa, pH değeri 4.5-7, pKa değeri 7.1 dir. Deksmedetomidin suda çözünebilir, lipid veya propilen glikol içermez. 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, bağırsak motilitesinde, intraoküler basınçta ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olurken, vasküler ve diğer düz kaslarda kasılmaya, böbreklerden Na^+ ve su salınımında artmaya, renin salınımının inhibisyonuna ve GFH’de artmaya neden olur (65).



Şekil 1. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

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. Deksmedetomidin 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. İlaçlar bu yerlere etki ederek nosiseptif iletimi azaltır ve analjeziye sebep olabilirler.

Deksmedetomidinin sedatif etkilerinin primer olarak postsinaptik adrenoseptörler aracılığıyla gerçekleştiği ve bunların da inhibitör pertussis toksine duyarlı G proteini üzerinde etki yaparak K⁺ kanallarından iletiyi arttırdığı düşünülmektedir.

Deksmedetomidinin sedatif etkileri locus seruleus'taki α_2 -adrenoseptörleri 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 beyin baskın noradrenerjik çekirdeği olan locus seruleus'ta bulunmuştur. Deksmedetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden α_{2a} -adrenoseptör alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (66).

Deksmedetomidinin 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.

Deksmedetomidinin tüm etkileri, sedasyon ve sempatolitik etkileri bir α_2 -adrenerjik antagonisti olan atipamezol uygulanarak kolaylıkla geri çevrilebilmektedir (67).

2.4.3.Farmakodinamik Özellikleri

Deksmedetomidin doza bağımlı olarak α_2 -adrenoseptör seçiciliği gösterir. Deksmedetomidin 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. Deksmedetomidinin kalp üzerine direkt etkisi görülmemektedir. Deksmedetomidin alan hastalarda baroreseptör refleksi korunur ve pressör stimuluslara 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. Şüphesiz α_2 -adrenerjik reseptör agonistleri, klinik olarak etkili dozlarda kullanıldığında, diğer sedatif ajanlara göre daha az solunum depresyonu yapar (68).

Deksmedetomidin plasentayı geçmektedir fakat teratojenik etkisi henüz çalışılmamıştır. Hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon ve hipoksi gibi yan etkileri görülmektedir. Doz aşımı birinci dereceden veya ikinci dereceden atrioventriküler bloğa neden olabilir. Deksmetomidinle birlikte görülen yan etkiler ilacın yükleme dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Yükleme dozunu vermeyerek veya azaltarak bu etkiler ortadan kaldırılabilir (69).

2.4.4. Klinik Kullanım

2.4.4.1. Renal Etkileri

Alfa 2-adrenoreseptörlerin önemli bir avantajı böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileridir. $\alpha 1$ -reseptörlerin aktivasyonu renal vasküler rezistansı arttırarak kan akımının korteksten medullaya redistribüsyonuna neden olur. $\alpha 2$ - reseptör stimülasyonu diürez ve natriürece neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder. Böbrekteki jukstaglomerüler hücreler renin salınımında ve kontrolünde yer almaktadır. Renin salınımı β -adrenoseptör mekanizma ile stimüle edilirken, $\alpha 2$ -adrenöseptör agonistleri direk olarak renin salınımını inhibe etmektedir. Renin inhibisyonu, afferent arteriolar dilatasyona yol açarak GFH'yi arttırır. Ayrıca $\alpha 2$ -reseptör stimülasyonu, ANP salgılanmasına neden olarak GFH'yi arttırır (65,70).

2.4.4.2. Kardiyovasküler Etkileri

Alfa 2-agonistlerinin kardiyovasküler sistem üzerine temel etkileri kalp hızında azalma, sistemik vasküler rezistansta azalma ve dolaylı olarak miyokardın kontraktilesi, kardiak output ve sistemik kan basıncında düşmedir. Yüksek selektif bir $\alpha 2$ -agonist geliştirilerek bu kardiyovasküler yan etkiler azaltılırken, istenilen hipnotik ve analjezik özelliklerin arttırılacağı düşünülmüştür (65).

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. Deksmetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunda düşme ve bunun sonucunda yine doza bağımlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalma yapar (70).

İnsanlarda deksmedetomidinin bolus dozunun hemodinamik etkileri, bifazik cevap şeklinde ortaya çıkmaktadır. Deksmetomidinin 2 µg/kg iv bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonra, bazal değerlere göre başlangıçta kan basıncında % 22 oranında bir artış, kalp hızında ise % 27 oranında bir azalma meydana gelmektedir. Deksmetomidin hızlı İ.V verilmesi kan basıncında geçici bir artış oluşturur (71). Kan basıncında başlangıçta görülebilen artış muhtemelen deksmedetomidinin vasküler düz kaslardaki periferik α₂-adrenoseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona bağlıdır (70).

2.4.4.3. Sedasyon Etkisi

Deksmetomidin, 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 sağlama, bulantı, kusma ya da konstipasyon yapmaması kriterlerine teorik olarak tamamen uymaktadır. Deksmetomidin faz 3 çalışmalarda klinik olarak etkili bir sedasyon sağlamıştır (72). Esmaoğlu ve ark. (73) yaptığı çalışmada YBÜ’de takip edilen eklamptik hastalarda deksmedetomidinin etkili sedasyon ve hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiştir.

2.4.4.4. Anestezik ve Analjezik İhtiyacını Azaltıcı Etkisi

Deksmetomidin genel anestezi sırasında hipnotik ve opioid ihtiyacını azaltır (74). Deksmetomidinin cerrahiye stres yanıtı azaltıp, intraoperatif sevofluran ve rokuronyum tüketimini azalttığı gösterilmiştir (75,76). Solunum depresyonu özelliği olmaması nedeniyle ekstübasyon sırasında verilerek ekstübasyona bağlı oluşabilecek cevabı baskılar. Post-operatif deliryum görülme sıklığını azaltır. Post-operatif dönemde iyi bir analjezi sağlar, opioid gereksinimini azaltır (76).

2.4.4.5. Solunum Sistemi Etkileri

Deksmetomidinin yüksek dozlarda bile solunum fonksiyonu üzerine herhangi bir depresan etkisi yoktur. Hafif hiperkapni yapabilir (76).

2.4.4.6. Diğer Etkileri

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin aşağıdaki etkileri rapor edilmiştir: Vücut ısısında düşme, bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, intraoküler basınçta azalma, midriyazis, barsak hareketlerinde yavaşlama, sitokrom P450 (CYP 2D6) inhibisyonu, adrenalin-halotan ile indüklenmiş aritmilerde azalma, halotanla indüklenmiş anestezide baroreseptör reflekslerin korunması, hafızanın geçici olarak baskılanması. Ayrıca insanlarda yapılan çalışmalarda deksmedetomidinin kısa süreli uygulaması büyüme hormonunun kan seviyesini arttırmıştır (70). Post-operatif titreme görülme sıklığını azaltır (77).

2.4.5. Doz ve Uygulama

Deksmedetomidin kontrollü infüzyon cihazı kullanılarak uygulanmalıdır. Dozu kişiselleştirilmeli ve istenen klinik etkiye göre titre edilmelidir. Yetişkin hastalar için 10 dk boyunca 1mcg/kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalı, ardından 0.2-0.7 mcg/kg/sa'lık idame dozu verilmelidir. Deksmedetomidin uygulama öncesi % 0,9'luk sodyum klorür solüsyonu ile dilüe edilmelidir. Dilüsyondan sonra hemen kullanılmalı ve 24 saat geçmişse atılmalıdır. Benzer farmakokinetik özellikleri olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda çocuklardaki ihtiyacın daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kardiyak cerrahi sonrası infant ve neonatallerin retrospektif incelemesinde deksmedetomidin ihtiyacının 0.1- 1.5 µg/kg/saat olduğu bildirilmiştir (78).

2.4.6. Yan Etkileri

Deksmedetomidinin teratojenik etkileri henüz çalışılmamıştır, fakat ilaç plasentayı geçmektedir. Deksmedetomidinin yan etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, ağız kuruluğu, bulantı, bradikardi, atriyal fibrilasyon, pulmoner ödem, atelektazi ve desaturasyonu içermektedir. Doz aşımı birinci dereceden veya ikinci dereceden atrioventriküler bloğa neden olabilir. Deksmedetomidinle birlikte görülen yan etkiler ilacın yükleme dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Yükleme dozunu vermeyerek veya azaltarak bu etkiler ortadan kaldırılabilir. Deksmedetomidinin uzun süreli kullanımı ile

ilgili yeterli çalışma yoktur. Ancak klonidinde görüldüğü gibi adaptasyona bağlı değişiklikler veya çekilme sendromu deksmedetomidinde de beklenebilir (76).

2.5. APOPİTOZİS

Yunanca “dökülen yaprak” anlamına gelen apopitozis, patolojide *programlı hücre ölümünü* ifade etmektedir. Morfolojik olarak birbirinden farklı iki tip hücre ölümü şekli olduğunu, ilk kez Avustralya’lı patolog John Kerr bildirmiştir. Sonrasında yapılan elektron mikroskopi çalışmalarında Kerr, bu fenomeni “*büzüşme nekrozu*” olarak tanımladı. 1972’de Andrew Wyllie ve Alistair R. Currie, bu aktif süreci nekrozdan ayırt etmek için “apopitozis” terimini kullandılar (79).

Teorik olarak apopitoz, çeşitli travmatik hücre dışı lezyonlar ya da genetik faktörlerle aktive edilen ve hücrenin kendisi tarafından programlanmış bir mekanizma vasıtasıyla hücre ölümünü kontrol eden aktif bir işlem olup, hücrenin intiharı olarak tanımlanabilir. Böylece hormonal olarak aktif çeşitli maddeler, iyonize radyasyon ve kemoterapiyi içeren travmatik ajanlar vasıtasıyla gerçekleşen hücresel lezyonların ya da genetik faktörlerle aktive edilen hücresel intihar programının apopitoza neden olduğu söylenebilir. Embriyogenez sırasında hücrelerin programlı yıkımı, hormon bağımlı involüsyon, tümörler ve akut inflamatuvar yanıtta polimorf nüveli lökositlerin ölümü gibi çok sayıda fizyolojik, adaptif ve patolojik olay apopitozisi tetikler (80).

Apopitozis hücre içinden ve dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden olaylar zinciri olarak seyretmekte ve hücrenin fagositozu ile sona ermektedir. Bu aşamalar;

2.5.1. Apopitozisin başlatılması

Hücrenin apopitozise gidebilmesi için hücre içi veya dışından gelen bir sinyal ile genetik mekanizmanın uyarılması gereklidir.

Hücre dışından kaynaklanan sinyaller:

a- Çevresel yaşam sinyallerinin ve büyüme faktörlerinin yetersizliği:

Hücreler komşu hücrelerden ve ekstraselüler matriksten gelen yaşam sinyallerine, büyüme faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Bu sinyaller düzenli bir şekilde ve yeterli miktarda olmazsa hücreler apoptozise gitmektedirler.

b- Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu: Bazı sitokinlerin hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanarak oluşturdukları sinyaller apoptozisi başlatabilir. Apoptozisde rol alan membran reseptörleri içinde en önemli grup tümör nekroz faktör reseptör (TNFR) ailesidir. Bu reseptör ailesinin birçok üyesi olup bir kısmı apoptozis oluştururken bir kısmı ise apoptozisden korumaktadır. TNFR içinde apoptozis oluşturan reseptörlerden en önemlileri Fas ve TNFR1'dir.

c- Hücrenin maruz kaldığı dış etkenler: Hipoksi, ısı, anti-neoplastik ilaçlar ve radyasyon DNA hasarı oluşturarak apoptozisi başlatmaktadır.

Hücre içinden kaynaklanan sinyaller:

DNA hasarı, hücre içi kalsiyum seviyesinde artış, hücre içi pH'da düşme, metabolik ve/veya hücre siklus bozukluklarıdır (81).

2.5.2. Apoptozis tipleri

Tip-1 hücre ölümü (heterofaji): Hem çekirdek hem de sitoplazmanın yoğunlaşmasıyla başlar. Nükleus yoğun kromatin kitlesi içerir ve bu yoğunlaşma çekirdek yarı piknotik olana kadar artar. Nükleustan sonraki en önemli değişiklik hücre zarının katlanmasıdır. Hücrenin parçalanması diğer hücrelerin lizozomları vasıtasıyla olmaktadır. Hücre ölümünün bu şekli hemen hemen bütün özelleşmiş hücrelerde gözlenir.

Tip-2 hücre ölümü (otofaji): Bu tip hücre ölümünde, hücrenin sindirimi büyük ölçüde hücrenin kendi lizozomlarıyla olur. Belirgin olarak geniş miktarda otofajik vakuollerle karakterizedir ve bazen bu vakuoller mitokondri ve endoplazmik retikulumu da içerebilir. Golgi organeli de sıklıkla genişler ve bu genişleme nükleosit disfosfataz aktivitesini artırır. Bu şekilde gerçekleşen hücre ölümünde genelde primer lizozomlar etkilidir. Bu lizozomlar içerdikleri hidrolitik enzimleri otofajik vakuollere boşaltırlar. Ölen hücreler etraflarındaki sağlam hücrelerin endositozuna maruz kalır. Bu çeşit hücre ölümü genelde dejenere dokularda ortaya çıkar.

Tip-3 hücre ölümü: Bu tip hücre ölümü de kendi içinde 2 alt tipe ayrılır

a) Non-lizozomal hücre parçalanması: Bu tipte, hücre içi organellerin şişmesini takiben sitoplazmik alanların hücre dışı boşluklarla birleşmesi olayı gerçekleşir. Hücre ve hücrel yapılar küçültülerek tahrip edilir ve organeller elektron mikroskopuyla bile görülemeyecek kadar küçülür. Aynı şekilde hücre zarı da parçalanır. Bu olay kıkırdakta sadece kalsifiye hücre içi maddenin rezorpsiyonundan önce gerçekleşir. Bu tip hücre ölümü aynı zamanda mezenkimin bazı izole hücrelerinde de ortaya çıkar.

b) Sitoplazmik tip parçalanma: Bu tip hücre ölümünde çekirdekte ve zar içeriğinde parçalanmadan ziyade karyoliz, ödem ya da diffüz dejenerasyon görülür. Sitoplazmik tip hücre ölümü, tip-1 hücre ölümünden nükleusun erken evrede kondanase olmayışı ile ayrılır.

Hücrede, küçük elementlerde parçalanma ve ribozomlarda sayıca azalma görülmez. Bu tip hücre ölümünün Tip-2 ve Tip-3a da anlatılan hücre ölüm şekillerine benzerliği ise düz yüzlü endoplazmik retikulum ile mitokondriyal seyrelme içermesidir. Fakat bu tipte, tip-2 hücre ölümünün karakteristik özelliği olan otofajik vakuoller görülmez. Bu tip hücre ölümü mitokondriyal şişme ve endoplazmik retikulumda genişleme ve geç karyoliz görülmesi açısından nekroza benzer (80).

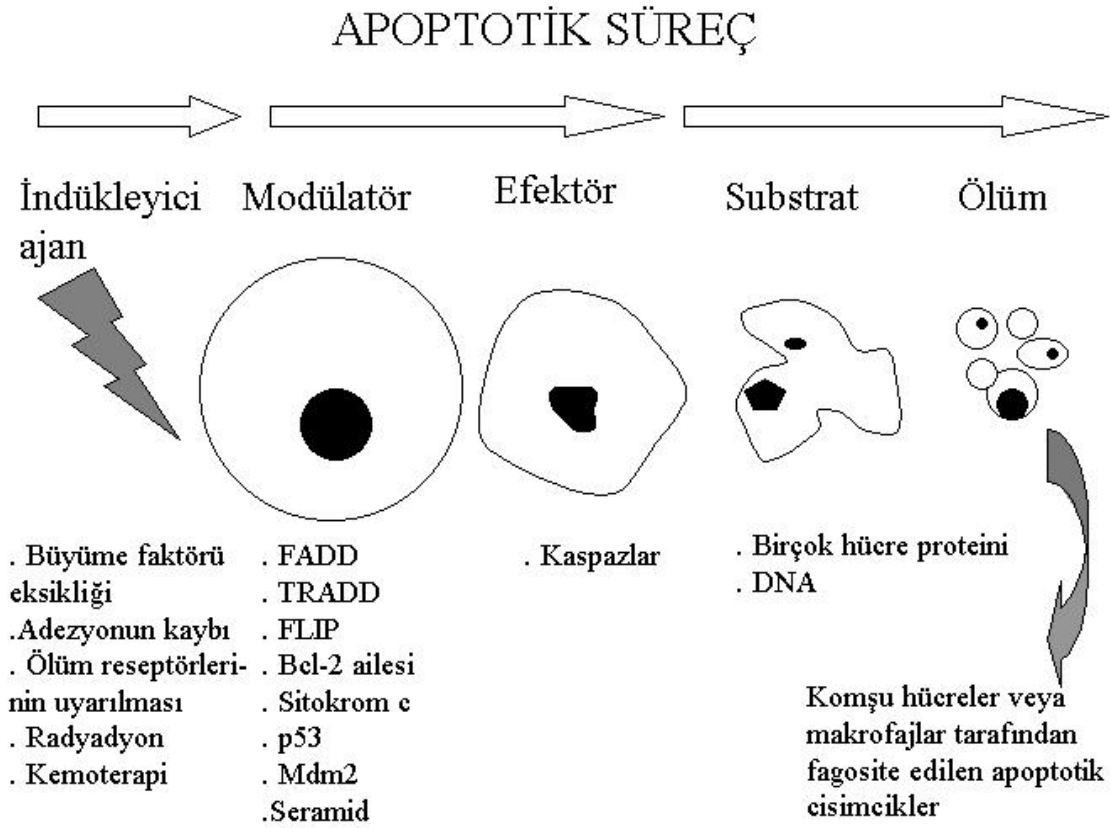
2.5.3.Hücre içi proteazların aktivasyonu

Hücre içinden ve dışından gelen sinyaller hücre içindeki kaspaz (cysteine aspartate spesifik proteases) adı verilen proteazları aktive etmektedir. Ölüm reseptörleri adaptör proteinler aracılığıyla, iç sinyaller ise mitokondri aracılığıyla kaspazları aktive etmektedir.

Sinyaller mitokondri dış zarında geçirgenliği artırır. Mitokondri dış zarının geçirgenliği bazı proteinler ile sağlanmaktadır. Bunların en önemlisi bcl-2 grubu proteinlerdir. Bcl-2 grubu proteinlerin bir kısmı pro-apoptotik etkili iken diğer kısmı ise anti-apoptotik etkilidir. Pro-apoptotik olanlar, sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya salıverilmesini indüklerler. Anti-apoptotikler ise sitokrom c salıverilmesini baskırlarlar (82).

Tablo 1: Bcl-2 gen ailesi

Antiapoptotikler	Proapoptotikler
Bcl-2	Bax
Bcl-X1	Bad
Bcl-v	Bak
Mcl-1	Bcl-Xs
	Bim
	Bid



Şekil 2. Apoptoz aşamaları

2.5.4. Kaspaz ailesi ve apoptozisteki rolleri

Kaspazlar, zimojen (inaktif prekürsör) olarak sitoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein yer aldığından sistein proteazlar olarak adlandırılan bir enzim grubudur ve aspartik asitten sonraki peptid bağını kırarlar. Şu ana kadar 14 tanesi tanımlanmıştır ve çoğu apoptozisde rol almaktadır. Hücrede inaktif olarak bulunan kaspazlar, birbirlerini aktifleştirerek proteolitik bir kaskada neden olurlar. Kaspaz 2, 8, 9, 10 *başlatıcı kaspazlar* olarak bilinirken, Kaspaz 3, 6, 7 *efektör kaspazlar* olarak bilinir. Başlatıcı kaspazlar, apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara naklederler. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olurlar. İlk tanımlanan enzim interlökin 1- β dönüştürücü enzimdir (ICE) ve pro-kaspaz 1 olarak bilinir (83,84).

Kaspazlar, DNA endonükleazı bağlayan proteini yıkarak DNA kırıkları oluşumuna neden olur. Aktini yıkan proteini aktifleştirerek hücre şekil bozukluğu oluştururlar. Membran iç yüzünde bulunan fosfotidilserini dış yüzeyine yer değiştirir, intrasellüler adhezyon molekülleri (ICAM) ve trombospondin gibi adhezyon moleküllerini açığa çıkarırlar (81).

Kaspazların çoğu sitoplazmada bulunuyorsa da bazı üyeleri, örneğin kaspaz 12, golgi aparatında, kaspaz 2, kaspaz 3 ve kaspaz 9 mitokondride bulunabilir. En önemli başlatıcı kaspazlar, tip I apoptozis (mitokondri aracılı, intrinsik) için kaspaz 8, tip II apoptozis (ekstrinsik) için kaspaz 9, tip III apoptozis (endoplazmik retikulum aracılı) için kaspaz 12'dir. Kaspaz 3 aktivasyonu programlanmış hücre ölümünde geri dönüşümsüz noktanın en önemli göstergesidir (85,86).

Apoptozisde hücreler morfolojik olarak yüzey yapılarını ve diğer hücrelerle temas yüzeylerini kaybeder. Hücreler sıvı kaybederek küçülür ve büzüşür. Sitoplazmanın yoğunlaştığı ve organellerin birbirlerine yakınlaştığı görülür. Membranlar bütünlüklerini korurlar ve organeller genel olarak sağlamdır. En önemli değişiklik çekirdekte gözlenir.

Kromatin, çekirdek membranına yakın kısımlarda yoğunlaşır (kromatin kondensasyonu), çekirdek büzüşür ve bazen membranla sarılı olan birkaç parçaya

ayrılabilir. Hücre, zarla çevrili küçük parçalara bölünerek apoptotik cisimcikler oluşturur. Apoptotik cisimcikler çevredeki parankim hücreleri ve fagositler tarafından fagositoz edilerek temizlenir (81).

Apoptozis tanısına özgü bazı aktivasyonların belirlenmesi için çok çeşitli yöntemler vardır. İmmunhistokimyasal yöntemlerden kaspaz 3 tayini ile apoptozisi belirlemek bu yöntemlerden sadece bir tanesidir. Bunun için, dokunun kaspaz-3 eksprese ettiğinin bilinmesi ya da çalışılan dokuda apoptoza yol açan ajanın kaspaz-3'ü kırıp kırmadığının bilinmesi gerekir. Ancak, bu bilinirse apoptotik hücreler bu metodla tespit edilebilirler (87).

2.6. Kidney Injury Molecule-1(KIM-1)

KIM-1 bir tip 1 membran glikoproteinidir. İlk olarak Ichimura ve ark. (88) tarafından tanımlanmıştır. KIM-1'in %90'ından fazlası proksimal tubulde sentez edilmektedir. KIM-1 aynı zamanda daha düşük düzeylerde lenfositlerde sentezlenir. T hücre immunglobulin musin-1 (TIM-1) ve hepatositlerde hepatit A virüs hücre reseptör-1 (HAVCR-1) olarak adlandırılır. KIM/TIM ailesi farelerde 8, ratlarda 6, insanlarda 3 üyeden oluşur. Özellikle akut ve kronik hasar sonrası proksimal tubullerin apikal membranlarında sentezi artmaktadır (89). Tubullerde KIM-1 sentezlenmesi özellikle inflamasyon ve tubul hasarı ile ilişkilidir. Tubul epitelyum hasarını başlatan birçok faktör tubul hücrelerinde KIM-1 ekspresyonuna yol açar (90).

Deneyssel olarak oluşturulan iskemi reperfüzyon sonrası 3 saat içinde KIM-1 gen ve ürünlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Beyin ölümünden 6 saat sonra tubullerde herhangi bir yapısal değişiklik bulgusu olmaksızın KIM-1'in yükseldiği gözlenmiştir (89).

Tubullerde KIM-1 üretimi interstisyel fibrozis ve makrofaj birikimi gibi interstisyel ve mezenkimal matriks genişlemesi, fokal ve segmental glomeruloskleroz ve glomeruler makrofaj birikimi gibi glomerul patolojileri ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Deneyssel olarak renin-anjiyotensin aktivitesinin arttığı tubulointerstisyel durumlarda da KIM-1'in sentezlendiği gösterilmiştir (89).

Sisplatin, folik asit, siklosporin, iyotlu kontrast madde ve diğer nefrotoksik ajanlara bağlı akut hasarlarda, akut ve kronik allograft nefropatisinde KIM-1 artışı gözlenmiştir. Fokal glomeruloskleroz, IgA nefropatisi, membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit, akut ve kronik allograft nefropatisi, sistemik lupus eritematozus, Wegener granülomatosisi ve diyabetik nefropatide tubüllerde özellikle inflamasyon ve fibrosis bölgesinde KIM-1 sentezinin arttığı gösterilmiştir (89,91).

KIM-1 tübüler kaynaklı bir transmembran proteindir. Bu protein, ekstrasellüler kısmında 6- sistein immunglobulin 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 KIM-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 civa enjeksiyonunu takiben renal histopatolojinin derecesi ve ciddiyetine paralel olarak idrar KIM-1 düzeyleri kan üre azotu ve kreatinine kıyasla 24 saat içinde yükselmiş ve 72 saat boyunca yüksek ölçülmüştür (92). 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 KIM-1 yoğun bir şekilde boyanmış ve idrar KIM-1 düzeyleri de iskemik akut tübüler nekrozlu hastalarda diğerlerine oranla yüksek bulunmuştur (93).

Başka bir organda eksprese edilmeyen KIM-1; böbrek hasarını göstermede BUN ve kreatinine göre çok daha duyarlı bir marker olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda akut ve kronik böbrek hastalığını erken tespit etmede ve takip sürecinde basit bir test olarak kullanılacağı öngörülmektedir (90).

2.7. Total Antioksidan Kapasite -Total Oksidan Kapasite

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 lipit, 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(94).

2.8. Kan üre nitrojeni

Vücuttaki ürenin en önemli kaynağı karaciğerdir. Protein katabolizması sırasında aminoasitlerin deaminasyonu ile amonyak oluşur. Oluşan amonyak karaciğerde üreye dönüşür. Üre glomerulden süzülür, ADH etkisi ile geri emilir. Bu nedenle BUN, protein katabolizması ile doğru glomeruler filtrasyon ile ters orantılıdır. Sonuç olarak protein katabolizması normal ve sabit olmadıkça, BUN glomeruler filtrasyon hızının güvenilir bir göstergesi değildir. Açlık ve karaciğer hastalığında BUN değeri azalırken; katabolizmanın arttığı durumlarda BUN artar (95).

2.9. Kreatinin

Kreatin enzimatik olmayan yollarla kreatinine dönüşen bir kas metabolizması ürünüdür. Oluşan kreatinin 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 GFH'nın güvenilir göstergesidir. Serum Cr değerinin 2 katına çıkması GFH'de %50'lik düşüş oluşturur. Fazla kırmızı et tüketimi, simetidin tedavisi Cr değerini arttırırken; yaşlılık, hipertiroidizm, kas atrofisi Cr değerini düşürür (95).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Çalışmaları Etik Kurulu'nun 14.05.2014 tarihli ve 14/82 sayılı onayı ile Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirildi. Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TTU-14-5306).

3.1. Deney Hayvanları Bakımı

Çalışmada ağırlıkları 180-280 gram arasında değişen erişkin (8haftanın üzerinde) erkek cins Wistar-albino türü 32 adet rat kullanıldı. Standart plastik kafeslerde aynı ortamda tutulan ratlar standart rat yemi ile beslendi. İçme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. Ratların bulunduğu ortam oda sıcaklığında (22°C) tutuldu, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ışıklandırıldı.

3.2. Deneysel Çalışmanın Yapılışı

Deney hayvanları her biri 8 rattan oluşan dört gruba ayrıldı. Deneye başlanmadan önce her bir rat tartılarak ağırlıkları tespit edildi, uygulanması gereken ilaç dozları hesaplandı.

Grup K (kontrol grubu, n=8); bu gruptaki ratlara 1 ml/kg olacak şekilde intraperitoneal (ip) %0,9 NaCl solusyonu olan serum fizyolojik (SF) verildikten 20 dk sonra 1 ml/kg ip SF enjeksiyonu yapıldı.

Grup KOL (kolistin grubu, n=8); bu gruptaki ratlara 1 ml/kg SF uygulandıktan 20 dk sonra 10 mg/kg kolistin (Colimycin 150 mg im/iv Koçak Farma İlaç) enjeksiyonu yapıldı.

Grup DEX10 (kolistin-deksmedetomidin 10 mcg/kg grubu, n=8); bu gruptaki ratlara 10 mcg/kg deksmedetomidin (Precedex 200 mcg/2ml; Hospira, Rocky Mount, NC, USA) ip uygulandıktan 20 dk sonra 10 mg/kg kolistin (Colimycin 150 mg im/iv Koçak Farma İlaç) enjeksiyonu ip olarak yapıldı.

Grup DEX20 (kolistin-deksmedetomidin 20 mcg/kg grubu, n=8);); bu gruptaki ratlara 20 mcg/kg deksmedetomidin (Precedex 200 mcg/2ml; Hospira, Rocky Mount, NC, USA) ip uygulandıktan 20 dk sonra 10 mg/kg kolistin (Colimycin 150 mg im/iv Koçak Farma İlaç) enjeksiyonu ip olarak yapıldı.

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 nazıkçe aspire edildi. Yedi gün boyunca günde 2 kez olacak şekilde işleme devam edildi.

Tüm gruplardaki ratlar 8.gün sakrifiye edildi, kan örnekleri ve böbrek doku örnekleri alındı.

Ratlar kan örnekleri alınmadan önce 50 mg/kg pentobarbital ile sedatize edildi. Kan örnekleri enjektör yardımıyla intrakardiyak yoldan alındı. Laparotomi yapılarak her iki böbreğe ulaşıp rezeke edildi ve %10'luk formol solusyonuna konuldu. Deney sonunda ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

Alınan kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Tüpler 2000 devirde 15 dk santrifüj edilerek elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve -80 derecede çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığında çözünen serumlarda BUN (blood urin nitrogen-kan üre azotu), kreatinin, KIM-1(kidney injury molekül-1), TOS (Total oksidatif stres), TAS (Total antioksidatif stres) ölçümü yapıldı.

Çözünen serumların bir kısmında BUN ve Cr düzeyleri İsviçre Roche – Cobas cihazında ölçüldü. Bir kısmı ise KIM-1, TAS, TOS çalışılmak üzere Araştırma Biyokimya Laboratuvarına gönderildi.

3.3. Labaratuar İncelemesi

3.3.1.KIM-1 Tayini

Serum KIM-1 seviyeleri Yehau marka (katolog no YHB0652Ra) ELISA kiti ile ölçüldü. Prensip; kompetitif olarak antijen-antikor komplekslerinin oluşumuna dayanır. Serum örneklerinde bulunan biotin ile işaretlenmiş KIM-1 spesifik antikor ile kaplı kuyucuklara bağlanabilmek için miktarı bilinen ve enzimle işaretli antijen ile yarışır. Bağlanmayan antijen yıkama işlemi ile ortamdan uzaklaştırılır. Substrat A ve B eklenir. Antijen-antikor komplekslerinin enzim substratıyla inkübasyonunu takiben oluşan rengin şiddeti rat KIM-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.3.2.TAS Tayini

Serum TAS seviyeleri ImAnOx marka TAS/TAC (katolog no KC 5200) kiti ile ölçüldü. Antioksidatif kapasitenin belirlenmesi belirli miktardaki H_2O_2 'li örneklerdeki antioksidanların reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Temin edilen H_2O_2 'nin bir miktarı örnekteki antioksidanlar tarafından elimine edildi. Kalan H_2O_2 miktarı fotometrik olarak belirlendi. Son solusyonlar eklendikten sonra örnekler mikrotitre plaka okuyucu içinde 450nm'de ölçüldü. Belirli zaman periyotlarında uygulanan ve ölçülen peroksit konsantrasyonları arasındaki farklılık örnekteki antioksidanların reaktiviteleri (oksidatif kapasite) ile orantılıdır. Miktar ölçümü propektustaki kalibratör ile gerçekleştirildi.

3.3.3.TOS Tayini

Serum TOS/TOC seviyeleri Rel Assay Total Oksidan Status Test Kiti (katolog no RL0024) ile ölçüldü. Örnekte bulunan oksidanlar, Fe^{2+} 'yi Fe^{3+} iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Fe^{3+} iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile orantılıdır ve

spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ ekivalent/L olarak ifade edilmektedir.

3.4. Patolojik İnceleme

Böbrek dokusuna kesitler yapıp 0,5 cm kalınlığında doku örnekleri alındı. Alınan örnekler %10'luk formol solusyonu ile fiske edildi. Rutin doku takip işlemi sonrası parafin bloklar hazırlandı.

3.4.1.İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

Kaspaz-3 immunreaktivitesinin gösterilmesi amacıyla rat spesifik anti-kaspaz-3 antikoları (RB-1197-R7, Thermo Scientific, Fremont, CA) kullanıldı. mikrotom ile iki mikrometre kalınlıkta kesilerek poly-L-lysinli lamlara alınan örnekler deparafinize ve azalan alkol serilerinde rehidrate edildikten sonra 10 dk distile suda yıkandı. Sitrat tampon (10 mmol/L, PH:6,0) içerisinde 10 dk mikrodalgada ısıtılarak antijen retrieval (açığa çıkartma) uygulandı. Çıkarılıp 5 dk distile suda yıkanan preperatlar dokuya zarar vermeden kurulanıp doku kalemi ile çevreleri sınırlandı. Üzerine hidrojen peroksit damlatılıp 10 dk bekletildi. Sonrasında 5 dk distile suda yıkanan kesitler 5 dk fosfat tamponlama solusyonunda (PBS) bekletildi. Kesitler protein bloke edici (large volume ultra V blok) serumla 10 dk muamele edildi. Daha sonra caspase-3 primer antikoru ile 50 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 10 dk PBS'de yıkanıp biotinylated Goat Anti-polyvalent solusyonunda 10 dk bekletildi. Tekrar PBS'de 10 dk yıkanan kesitler streptavidin peroxidase serumunda 10 dk tutulup yeniden PBS'de 10 dk bekletildi. Reaksiyonun görünür hale gelmesi için Diaminobenzidin (DAB) kromojen hazırlandı ve numunelerin üzerini kapatacak şekilde 10 dk süre ile uygulandı. Distile suda 10 dk yıkanan kesitlerde Mayer's hematoksilen ile zıt boyama elde edildi. Dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler ksilol ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. İnsan tonsil materyali pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Tek bir patolog tarafından ışık mikroskobunda kör olarak değerlendirilen kesitlerde kaspase-3 yöntemi ile tespit edilen apopitozis miktarı incelendiğinde preperatların her alanı tarandı ve pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi belirlendi (62).

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Shapiro-Wilk Normallik testi ile bakıldı. 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. Normal dağılım göstermeyen parametrik verilerin değerlendirilmesinde non-parametrik testlerden Kruskal-wallis testi kullanıldı. Anlamli bulunanlar Pairwise comparison ile karşılaştırıldı ve istatistiksel farkın hangi gruplar arasında olduğu bulundu. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamli 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. BİYOKİMYASAL SONUÇLAR

4.1.1. BUN ve Cr sonuçları

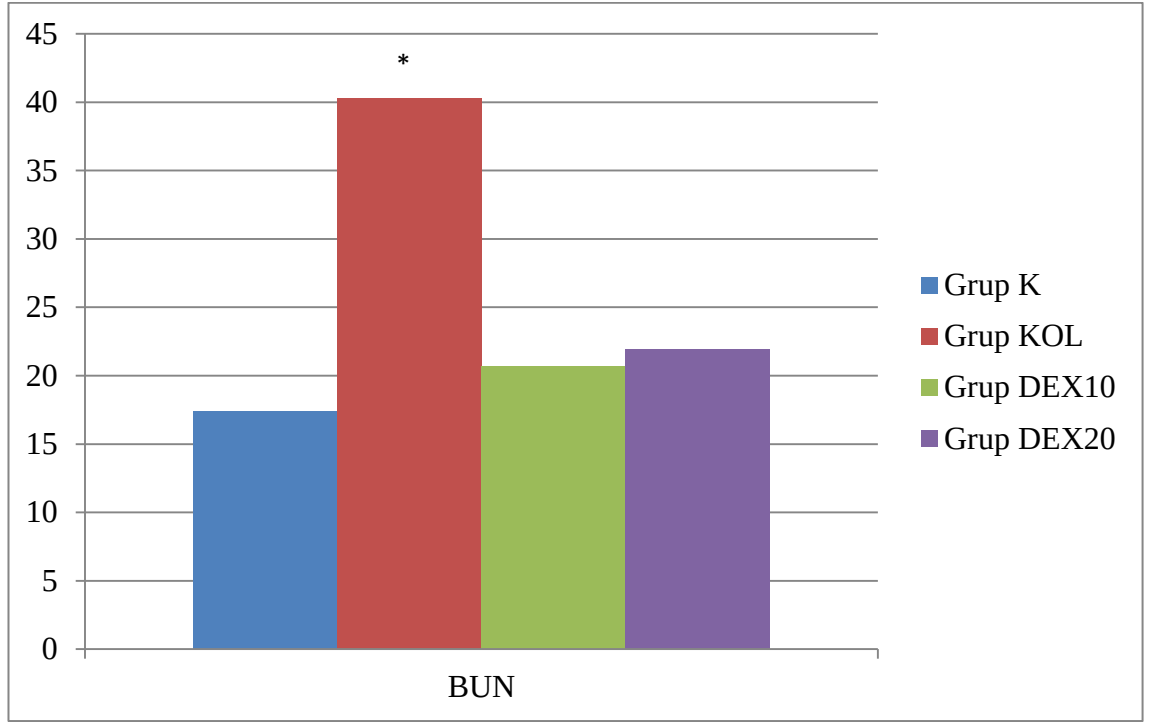
BUN ve Cr değerleri karşılaştırıldığında; grup KOL'de, grup K'e göre BUN ve Cr değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Grup DEX10 ve Grup DEX20'de; Grup KOL ile karşılaştırıldığında BUN ve Cr değerleri anlamlı olarak düştü ($p<0,001$). Grup DEX10 ve DEX20; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında değerler arasındabanlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Grup DEX10 ve Grup DEX20 arasında BUN ve Cr değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Serum BUN ve Cr değerlerinin karşılaştırılması

	Grup K (n=8) X ±ss	Grup KOL (n=8) X ±ss	Grup DEX10 (n=8) X ±ss	Grup DEX20 (n=8) X ±ss	P
BUN(mg/dl)	17,4 ±2,9	40,3 ±3,9 ^a	20,7 ±3,3 ^b	21,9 ±1,7 ^b	<0,001
Cr(mg/dl)	0,4 ±0,04	0,6 ±0,08 ^a	0,3 ±0,03 ^b	0,3 ±0,04 ^b	<0,001

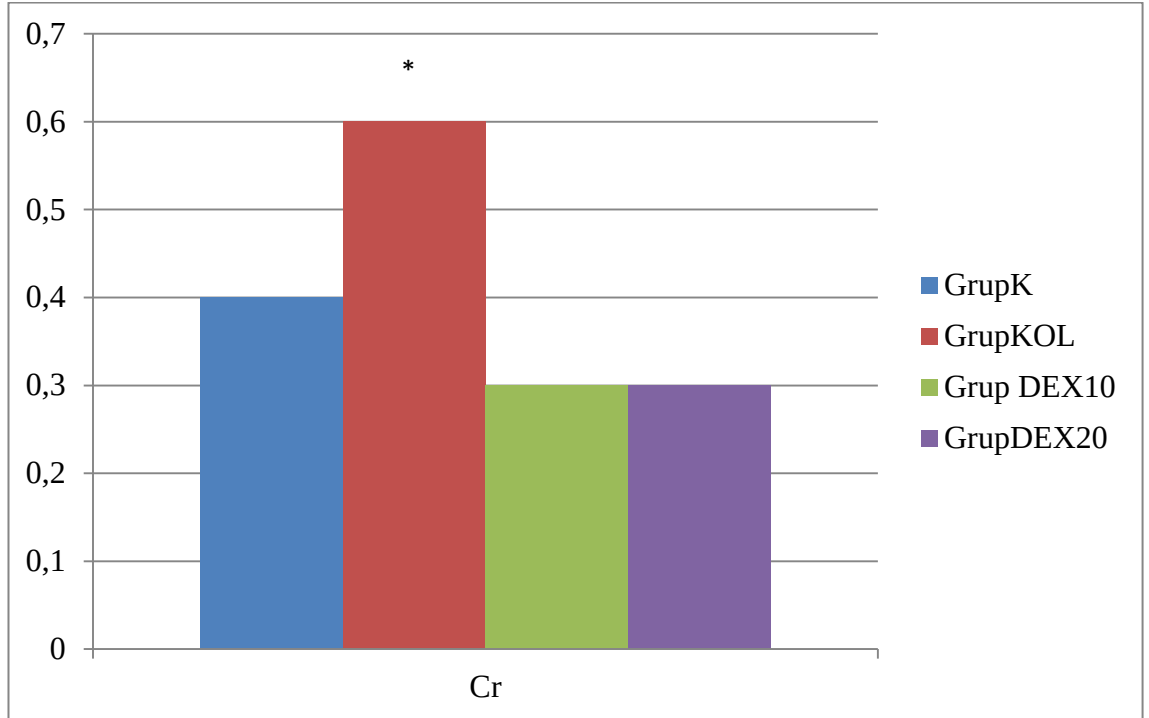
a: Grup K'e göre anlamlı yüksek, **b:** Grup KOL'e göre anlamlı düşük

Değerler ortalama ± standart sapma (X ±ss) olarak verilmiştir. ($p<0,05$ anlamlı)



*: istatistiksel olarak anlamlı yüksek

Grafik 1. Grupların BUN değerleri (mgdl) ($p < 0,05$).



*: istatistiksel olarak anlamlı yüksek

Grafik 2. Grupların Cr değerleri (mgdl) ($p < 0,05$).

4.1.2.KIM-1 sonuçları

Gruplar arasında KIM-1 değerleri karşılaştırıldığında Grup KOL ile Grup DEX10 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. KIM-1; DEX10 grubunda Grup KOL'e göre anlamlı düşüktü ($p=0,018$). Grup KOL'de KIM-1 kontrol grubuna göre yüksek; fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Serum KIM-1 değerlerinin karşılaştırılması

	Grup K (n=8) X $\pm$ ss	Grup KOL (n=8) X $\pm$ ss	Grup DEX10 (n=8) X $\pm$ ss	Grup DEX20 (n=8) X $\pm$ ss	P
KIM-1 (ng/dl)	0,74 $\pm$ 0,1	1,02 $\pm$ 0,2	0,71 $\pm$ 0,2 ^b	0,94 $\pm$ 0,2	0,018

b: Grup KOL'e göre anlamlı düşük

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma (X $\pm$ ss) olarak verilmiştir. ($p<0,05$ anlamlı)

4.1.3.TAS sonuçları

Gruplar arasında TAS değerleri karşılaştırıldığında Grup K ile Grup DEX10 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,04$) (Tablo 4). Grup KOL'de kontrol grubuna göre TAS değerleri düşüktü; fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,13$). Grup DEX20'de TAS değeri Grup KOL'e göre yüksekti; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,92$).

Tablo 4. TAS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup K (n=8) X $\pm$ ss	Grup KOL (n=8) X $\pm$ ss	Grup DEX10 (n=8) X $\pm$ ss	Grup DEX20 (n=8) X $\pm$ ss	P
TAS (μ mol/L)	373,4 $\pm$ 19,7	322,3 $\pm$ 29,5	306,5 $\pm$ 63,4 ^a	336 $\pm$ 54,4	0,04

a: Grup K'e göre anlamlı düşük

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma (X $\pm$ ss) olarak verilmiştir. ($p<0,05$ anlamlı)

4.1.4. TOS sonuçları

Gruplar arasında TOS değerleri karşılaştırıldığında; Grup KOL'e göre her üç grupta da TOS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. TOS değerlerinin karşılaştırılması

	Grup K (n=8) Median (min-max)	Grup KOL (n=8) Median (min-max)	Grup DEX10 (n=8) Median (min-max)	Grup DEX20 (n=8) Median (min-max)	p
TOS ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{eq/L}$)	3,2 (2,4-6,7) ^b	17,7 (14,4-23,0)	3,3 (2,9-6,8) ^b	3,9 (2,9-6,8) ^b	<0,001

b: Grup KOL'e göre anlamlı düşük

Değerler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir. ($p<0,05$ anlamlı)

4.2.İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

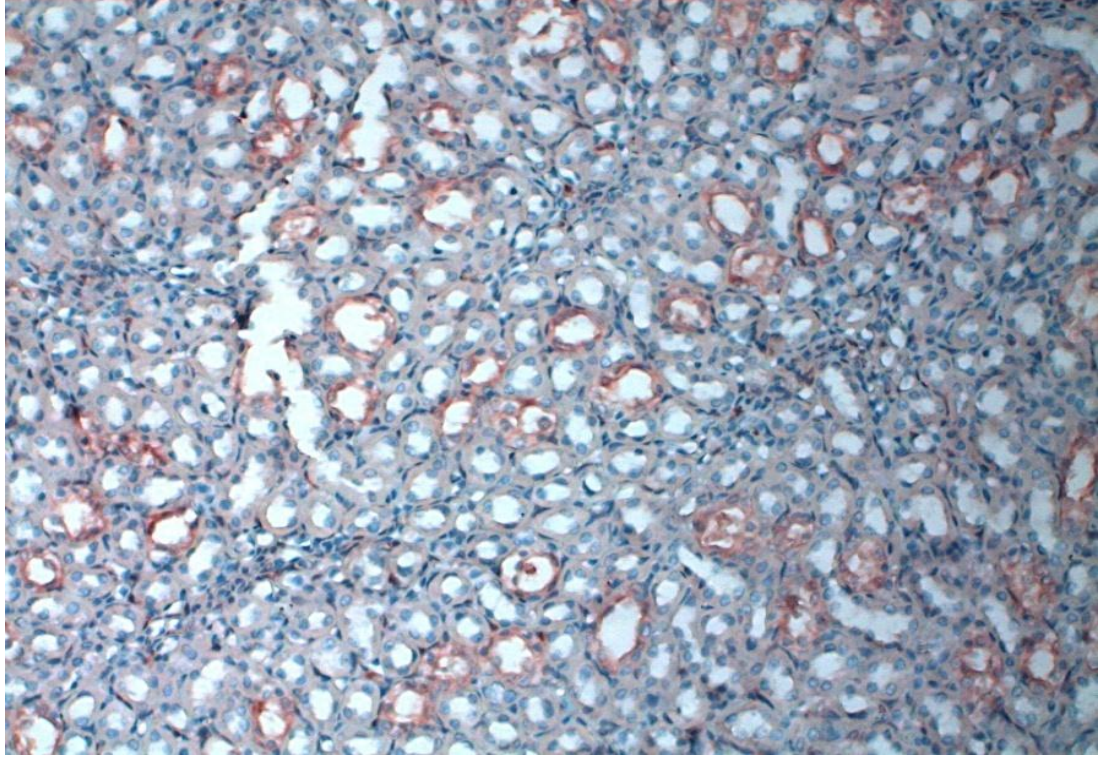
Ratların böbreklerinde apoptotik aktiviteyi gösteren kaspase-3 boyama tekniği ile yapılan incelemede; bütün grupların kaspase-3 boyama yüzdeleri tablo 6'da gösterilmiştir. Grup KOL'de kontrol grubuna göre kaspase-3 aktivitesi anlamlı yüksek bulundu ($p=0,019$). Grup DEX10 ve grup DEX20'de; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kaspase-3 boyanma aktivitesi bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kaspase-3 boyanma oranlarının karşılaştırılması

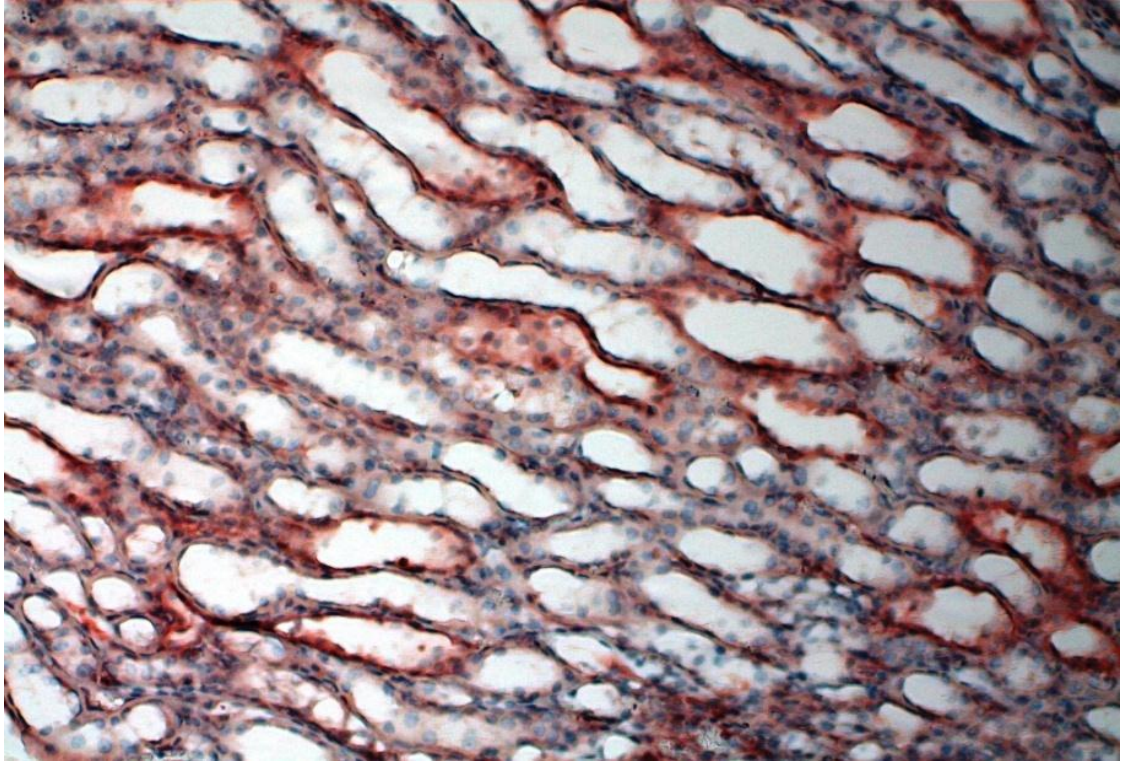
	Grup K (n=8) Median (min-max) (Interquartile Range)	Grup KOL (n=8) Median (min-max) (Interquartile Range)	Grup DEX10 (n=8) Median (min-max) (Interquartile Range)	Grup DEX20 (n=8) Median (min-max) (Interquartile Range)	p
Kaspase-3 boyanma yüzdesi	10 (5-10) (5)	10 (10-20) ^a (10)	10 (10-20) (0)	10 (5-10) (0)	0,021

a: Grup K'e göre anlamlı yüksek

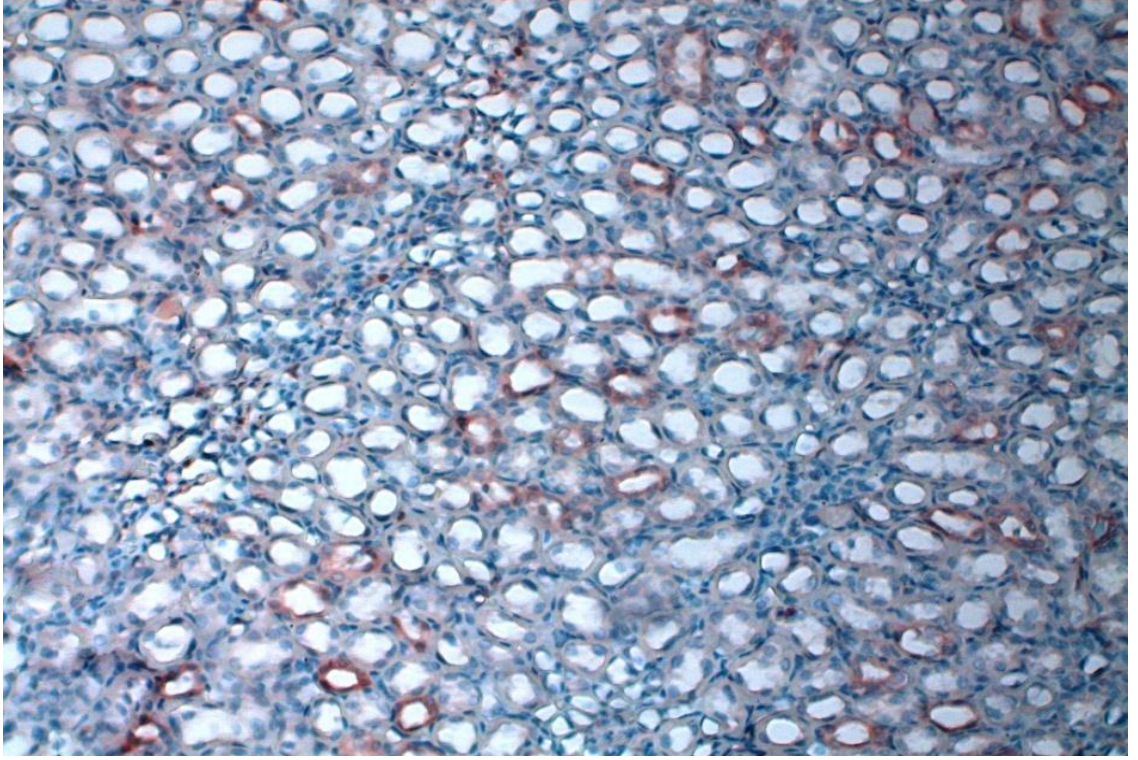
Değerler ortanca (en düşük-en yüksek) ve interquartile range olarak verilmiştir ($p<0,05$ anlamlı).



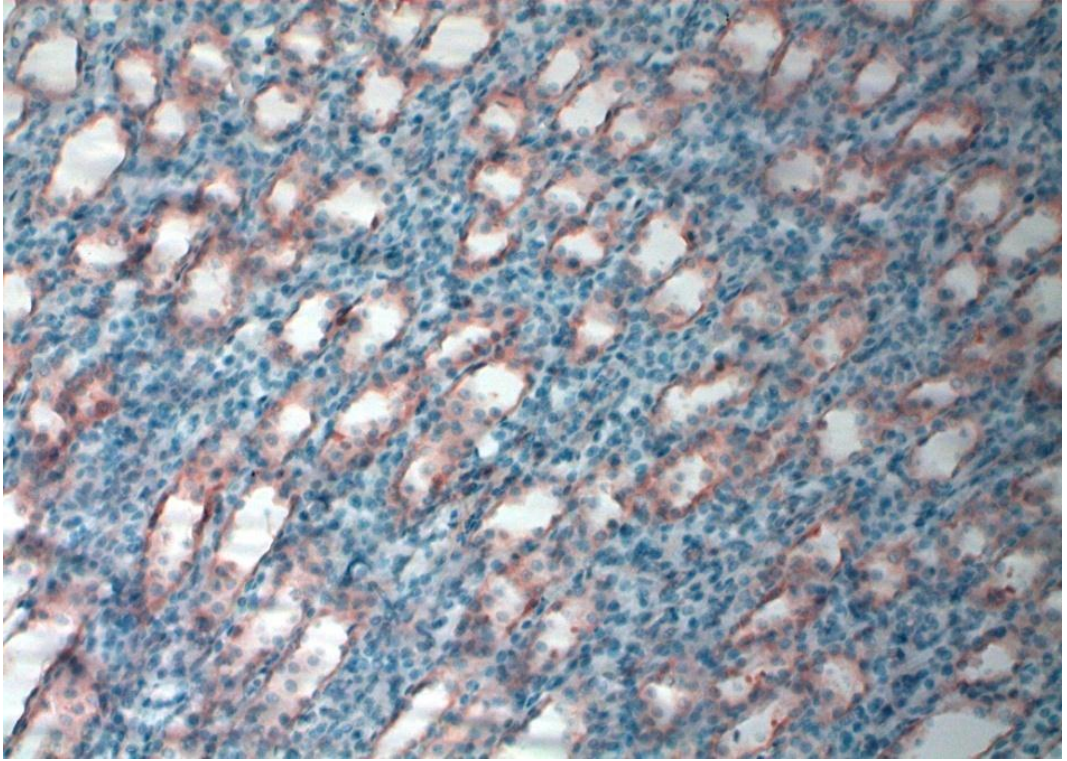
Şekil 3. Grup K kaspase-3 boyanma bulguları (kahverengi boyanma kaspase-3 tutulumunu göstermektedir).



Şekil 4. Grup KOL kaspase-3 boyanma bulguları (kahverengi boyanma kaspase-3 tutulumunu göstermektedir).



Şekil 5. Grup DEX10 kaspase-3 boyanma bulguları (kahverengi boyanma kaspase-3 tutulumu göstermektedir).



Şekil 6. Grup DEX20 kaspase-3 boyanma bulguları (kahverengi boyanma kaspase-3 tutulumu göstermektedir).

5. TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada kolistinin böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği, serum BUN, Cr, KIM-1 düzeylerini arttırdığı ve deksmedetomidinin bu nefrotoksik etkiyi önlediği gösterilmiştir.

Çoklu ilaca dirençli patojenlerin etken olduğu VİP, YBÜ'lerinde mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadır. Aynı zamanda hastanede yatış süresini uzatarak maliyet artışına neden olup ülke ekonomisine de büyük yük getirmektedir (13,14). *A.baumannii*; VİP etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir (9,22). Karbapenem direnci, *A.baumannii* enfeksiyonlarında tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamış ve tedavide son seçenek olarak kabul edilen polimiksinler sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (32). Kolistinin yan etkilerinden biri olan nefrotoksisite kolistin kullanımını kısıtlayan ciddi bir sorundur. Klinikte nefrotoksisite oranları; kolistin kullanım dozu, süresi ve kullanılan diğer nefrotoksik ajanlarla ilişkili bulunmuştur (57). Kolistin nefrotoksisitesinin önlenmesine yönelik bir çok farmakolojik ajan deneysel ve klinik çalışmalarda denenmiştir (3,4). Bu çalışmalarda temel olarak böbrek fonksiyonları üzerine etkisi ve hasarda hangi mekanizmanın sorumlu olduğu araştırılmıştır.

Hakim ve ark. (96)'nın yaptıkları çalışmada ratlara 15 gün boyunca iki farklı dozda (150000 ve 300000 IU/kg) kolistin uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda BUN, Cr ölçümleri yapılmış ve histolojik değişiklikler incelenmiştir. Bu parametrelerde gruplar arasında ve kontrol grubuna göre anlamlı değişikliğin olmadığı rapor edilmiştir. Kolistin nefrotoksisitesinin doza bağımlı olduğu ve kullanılan bu dozlarda toksik etkinin

oluşmadığı gösterilmiştir. Ancak literatürdeki birçok deneysel çalışmada kolistin nefrotoksik etkisi belirtilen doz ve sürelerde (kumulatif doz 36,5 mg/kg 7 gün boyunca) gösterilmiştir (3,4)

Shavit ve ark. (97)'nin idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan ve kolistin tedavisi alan 116 hastayı dahil ettikleri klinik çalışmada böbrek hasarını göstermede erken biomarkerlardan biri olan NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) kullanılmıştır. Hem akut tubuler nekroz (ATN) gelişen hem de ATN gelişmeyen hastalarda idrar NGAL değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. ATN gelişmeyen hastalarda da benzer idrar NGAL değerlerinin görülmesi İYE'nun muhtemel etkisine bağlanmıştır.

Ghissi ve ark. (98) ratlarda yaptıkları çalışmada farklı dozlarda kolistin uygulayarak nefrotoksisiteyi belirlemeye çalışmışlardır. Ratlara; 150000, 300000 ve 450000 IU/kg/gün dozunda 7 gün boyunca kolistin uygulamışlardır. Nefrotoksisiteyi belirlemek için plazma sistatin-c, Cr, idrar NGAL, GGT, LDH, ALP, AST, ALT değerleri ölçülmüştür. Plazma sistatin-c ve idrar NGAL değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş görülmüştür. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmamıştır. Araştırmacılar kolistin nefrotoksisitesinde, sistatin-c 'nin, Cr ve NGAL'den daha sensitif bir marker olabileceği rapor etmişlerdir.

Bir diğer çalışmada polimiksinlere bağlı nefrotoksisitenin tespitinde birçok biomarker karşılaştırılmıştır (99). Araştırmacılar kolistin grubundaki ratlara 25 mg/kg/gün dozunda 7 gün boyunca kolistin enjeksiyonu yapmışlardır. Kolistin grubunda BUN ve Cr değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş görülmüştür. Böbrek hasarının erken tespitinde kullanılan üriner KIM-1, α -GST, albumin, NGAL, GST- μ , clusterin ve osteopontin değerleri ilaç uygulamasının 2.ve 4. gününde anlamlı olarak yükseliş göstermiştir. Osteopontin dışındaki biomarkerlar 7. günün sonunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş göstermiştir. Aynı çalışmada böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde H&E ile boyanan preparatlarda kolistin grubunda proksimal tubul hasarı, KIM-1 histokimyasal boyanmada ise proksimal tubullerde KIM-1 ekspresyonu izlenmiştir. Sonuçta polimiksinlere bağlı nefrotoksisitenin tespitinde KIM-1 ve α -GST'nin diğer biomarkerlardan daha sensitif

olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç kolistin proksimal tubul hasarı yapmasına bağlanmıştır.

Birçok çalışmada kolistin nefrotoksisitesinin uygulanan dozlarla ilişkili olduğu ve nefrotoksisitede muhtemel hasarın proksimal tubullerde olduğu gösterilmiştir (98,99). BUN ve Cr değerlerinin bir çok parametreden etkilenmesi nedeniyle böbrek hasarının erken tespitinde çeşitli biomarkerlar çalışılmıştır. KIM-1'in bu biomarkarlardan biri olması ve daha önce kolistin nefrotoksisitesinde üriner KIM-1 çalışıldığı halde serum KIM-1 değerinin ölçüldüğü bir çalışmaya literatürde rastlanmaması nedeniyle bu çalışmada BUN, Cr yanında serum KIM-1 düzeyleri de ölçülmüştür. Bu çalışmada ratlara 20 mg/kg/gün dozunda 7 gün boyunca kolistin uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda ölçülen BUN ve Cr değerlerinde, kolistin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş görülmüştür. KIM-1 değeri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Kullanılan kolistin dozunun nefrotoksisite etkisi BUN, Cr ve KIM-1 düzeyindeki artışlar ile gösterilmiştir. Serum KIM-1 değerinin ölçümü ile kolistin nefrotoksisitesinde böbrek fonksiyonlarının takip edilebileceği gösterilmiştir.

Özyılmaz ve ark. (63)'nın ratlarda oluşturdukları kolistin nefrotoksisitesine N-asetil sistein (NAC) etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada plazma BUN, Cr değerleri ölçülmüştür. Üç grubun olduğu çalışmada ilaç uygulamalarına 6 gün boyunca devam edilmiştir. Kolistin grubunda (300000 IU/kg) BUN ve Cr değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği; fakat NAC tedavisi verilen grupta bu değerlerde anlamlı değişikliğin olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada BUN, Cr yanında; plazma TNF- α , renal doku superoxide dismutase (SOD), malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca; immunositokimyasal olarak i-NOS, e-NOS ve neurotrophin-3 (NT-3) analizi yapılmıştır. Kolistin grubunda SOD, i-NOS, NT-3 değerlerinin yükseldiği ve NAC uygulanan grupta düştüğü gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak kolistin oluşturduğu renal hasarın oksidatif strese bağlı olabileceği NAC tedavisinin anti-oksidan etki ile hasarı azaltabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada muhtemel mekanizmalardan biri olan oksidatif hasar tespiti için TAS ve TOS değerleri çalışılmıştır. Kolistin grubunda oksidatif aktiviteyi gösteren TOS değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Antioksidan aktiviteyi gösteren TAS

değeri kontrol grubuna göre kolistin grubunda düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar kolistin nefrotoksisitesinde oksidatif hasarın sorumlu olabileceğini desteklemektedir. Ancak oksidatif hasarda hangi mekanizmanın sorumlu olduğunu gösteren daha spesifik markerların ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yousef ve ark. (4) ratlarda oluşturdukları kolistin nefrotoksisitesine askorbik asitin etkisini araştırmışlardır. Kumulatif doz 36,5mg/kg olacak şekilde 7 gün kolistin uygulanan ratlarda; plazma Cr, proksimal tubul hasarını gösteren üriner NAG (N-asetil β -D-glukozaminidaz) değerleri ölçülmüştür. Kolistin grubunda plazma Cr ve üriner NAG yüksek, askorbik asit+ kolistin uygulanan grupta ise bu değerlerin düştüğü görülmüştür. Histolojik değerlendirme için böbrek dokusu H&E ile boyanmıştır. Ayrıca renal hücre kültürü yapılarak TUNEL boyama ile apoptotik aktivite değerlendirilmiştir. Kolistin grubunda H&E ile tubuler hasarın oluştuğu gösterilmiş, hücre kültüründe ise apoptotik aktivitenin arttığı görülmüştür. Askorbik asit uygulaması ile bu etkinin azaldığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmacıların yaptığı bir başka çalışmada yine ratlarda oluşturulan kolistin nefrotoksisitesini önlemek için melatonin kullanılmıştır. Üriner NAG değerleri ölçülmüş ve H&E ile histolojik değerlendirme yapılmıştır (3). Bu çalışmalar sonucunda kolistin nefrotoksisitesinin askorbik asit ve melatonin gibi antioksidanlar kullanılarak azaltılabileceği deneysel olarak kanıtlanmıştır.

Bu çalışmalara dayanarak 28 hastanın dahil edildiği kolistin nefrotoksisitesine karşı askorbik asitin koruyucu etkisinin değerlendirildiği klinik çalışma yapılmıştır. Kolistin alan hastaların % 60'ında, kolistin+ askorbik asit alan hastaların % 53,8'inde RIFLE kriterlerine göre nefrotoksisite belirlenmiştir. Her iki grupta da üriner NGAL ve NAG değerleri tedavinin başlangıcına göre yüksek bulunmuş; fakat gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuçta; askorbik asitin kolistine bağlı renal hasarda koruyucu etkisinin olduğu klinik olarak kanıtlanamamıştır (100).

Kolistin nefrotoksisite mekanizmasının tam anlaşılamaması nedeniyle nasıl tedavi edileceği ya da önlenileceği henüz bilinmemektedir. Nefrotoksisiteden sorumlu mekanizmanın araştırıldığı birçok çalışma yapılmaktadır. Özkan ve ark. (62) ratlarda oluşturulan kolistin nefrotoksisitesinde apoptozisin rolünü ve üzüm çekirdeği ekstresinin (GSPE) antiapoptotik etki ile renal hasarı azaltıcı etkisini araştırmışlardır. Özkan ve ark.(62)'nin çalışmasında plazma BUN, Cr ölçümlerinin yanında

histopatolojik değerlendirme için kaspase 1 ve 3, calpain 1, iNOS, eNOS ve TUNEL tutulumu incelenmiştir. Kolistin grubunda kaspase-3 tutulumunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu, kolistin+GSPE verilen grupta bu tutulumun azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak kaspase bağımlı apoptotik aktivitenin kolistin nefrotoksisitesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmanın birincil amacı olan kolistin nefrotoksisitesinin hangi mekanizma ile gerçekleştiğinin araştırılmasında apoptotik aktiviteyi değerlendirmek için kaspase-3 tutulumu kullanılmıştır. Kolistin grubunda kaspase-3 boyanma oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç; kolistin nefrotoksisitesinde apoptozisin etkili olabileceğini ve kaspase-3 yolağının etkin olabileceğini göstermiştir.

Ghlissi ve ark. (5)'nin yaptığı çalışmada ratlarda oluşturulan kolistin nefrotoksisitesine doğal astaxanthin ve vitamin E'nin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Üriner Cr ve GGT, doku MDA, SOD, CAT, GPx ve GSH düzeyleri llmştir. Astaxanthin ve vitamin E'nin bu parametreleri iyileştirdiğinin görülmesi sonucu kolistin nefrotoksisitesinin oksidatif hasara bağlı olabileceği ve anti-oksidan ajanların renal hasarı azaltabileceği bildirilmiştir.

α 2- reseptör stimülasyonu diürez ve natrireze neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder. Ayrıca α 2 –reseptör stimlasyonunun renin salgısını azalttığı, atrial natriüretik faktör (ANF) salgısını ve GFH'yi arttırdığı rapor edilmiştir (70,101). Hayvan alışmalarında ANF'nin iskemik ve nefrotoksik akut tübüler hasarı; natrireze neden olarak, azotemiye azaltarak ve renal histolojik hasarı azaltarak, renal kan akımını ve GFH'yi arttırdığı bildirilmiştir (102).

Billings ve ark. (103), radyokontrast madde uygulanmasından önce dexmedetomidin ve klonidin ile tedavi edilen farelerde 24 saat sonra plazma Cr'sinde yükselme olmadığı, ayrıca renal tübüler nekrozun, renal apoptozisin ve proksimal tübül vakuolizasyonunun azaldığı sonucuna varmışlardır. Si ve ark. (104)'nin yaptığı çalışmada rat böbreklerine uygulanan iskemi-reperfüzyon hasarına karşı deksmedetomidinin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Deksmedetomidinin antiapoptotik (JAK2/STAT3 yolu) etki ile renoprotektif etkisi gösterilmiştir.

Bayram ve ark. (105) perkütan nefrolitotomi yapılan hastalara intraoperatif deksmedetomidin infüzyonu uygulayıp renal fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Deksmetomidinin; NGAL, sistatin-c ve CrCl üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilememiş, fakat renin düzeylerini anlamlı düşürdüğü bildirilmiştir. Aynı araştırmacıların kardiyak anjiyografi yapılan pediatrik hastalarda yaptığı çift kör randomize çalışmada, deksmedetomidinin renal fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Deksmetomidinin; plazma endotelin-1 ve renin artışlarını önlediği ve renal hasarı azaltabileceği bildirilmiştir (106).

Bu çalışmada; kolistin nefrotoksisitesine deksmedetomidinin etkisinin araştırılması amacıyla iki farklı dozda deksmedetomidin uygulanmıştır. Grup DEX10 ve grup DEX20'de BUN ve Cr değerleri kolistin grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Proksimal tubul hasarını gösteren ve BUN, Cr 'e göre daha sensitif bir marker olan KIM-1, DEX10 grubunda kolistin grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. DEX20 grubunda ise kolistin grubuna göre KIM-1 değeri düşük; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Deksmetomidin, sempatolitik etkisi ile hipotansiyon ve bradikardi yapar. Bu etki yüksek dozlarda daha belirgindir ve renal perfüzyonu bozabilir (64). DEX20 grubunda DEX10'a göre KIM-1 değerinin daha yüksek olması bu etkiye bağlanabilir. Deksmetomidinin renoprotektif etkide ideal dozunun araştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bayram ve ark. (106)'nın çalışmasında deksmedetomidinin TOS/TAS=OSI üzerine etkisi değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada TOS değerleri hem DEX10 hem de DEX20 grubunda kolistin grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. TAS değerleri karşılaştırıldığında kolistin grubuna göre her iki grupta da anlamlı değişiklik görülmemiştir. Ancak DEX20 grubunda TAS değerinin; DEX10 ve kolistin grubuna göre yüksek olması, daha yüksek dozlarda uygulanacak deksmedetomidinin daha etkili antioksidan etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Deksmetomidinin antiapoptotik etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (103,104). Literatürde deksmedetomidinin kaspase-3 boyanma aktivitesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada apoptotik aktivite kaspase-3 üzerinden değerlendirilmiştir. DEX10 ve DEX20 grubunda kaspase-3 boyanma oranı kolistin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük

bulunmuştur. Deksmetomidinin apoptoz üzerine etkisinin olup olmadığının ve hangi yolak üzerinden etki ettiğinin değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda kolistinin nefrotoksik etkisinin olduğu ve bu etkinin proksimal tubul disfonksiyonu ile oluştuğu görülmektedir. Oksidatif hasarın ve apoptozisin nefrotoksisitede etkili olabileceği düşünülmektedir. Deksmetomidinin kolistinin neden olduğu nefrotoksisiteyi önleyebileceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada;

1. Kolistin; BUN, Cr ve TOS değerlerini anlamlı yükseltmektedir.
2. Kolistin; KIM-1 değerinde artışa neden olmaktadır.
3. Deksmedetomidin; kolistinin neden olduğu BUN, Cr, KIM-1 ve TOS değerlerindeki yükselmeyi anlamlı düşürmektedir.
4. Deksmedetomidin; TAS değerinde artışa neden olmaktadır.
5. Kolistin; kaspase-3 boyanma aktivitesinde anlamlı artışa neden olmaktadır.
6. Deksmedetomidin; her iki dozda da kaspase-3 boyanma aktivitesindeki artışı önlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Ertek M. Hastane enfeksiyonları: Türkiye verileri. Hastane Enfeksiyonları Koruma Ve Kontrol Sempozyumu, Istanbul Universitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi, Istanbul 2008; 14.
2. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg 2012; 26: 1-9.
3. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 4044-9.
4. 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. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 452-9.
5. Ghilissi Z, Hakim A, Sila A, et al. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. Environ Toxicol Pharmacol 2014; 37: 960-6.
6. Sugita S, Okabe T, Sakamoto A. Continuous infusion of dexmedetomidine improves renal ischemia-reperfusion injury in rat kidney. J Nippon Med Sch 2013; 80: 131-9.
7. Marangoni MA, Hausch A, Vianna PT, et al. Renal function and histology after acute hemorrhage in rats under dexmedetomidine action. Acta Cir Bras 2007; 22: 291-8.
8. Custovic A, Smajlovic J, Tihic N, et al. Epidemiological monitoring of nosocomial infections caused by acinetobacter baumannii. Med Arch 2014; 68: 402-6.
9. Japoni A, Vazin A, Davarpanah MA, et al. Ventilator-associated pneumonia in Iranian intensive care units. J Infect Dev Ctries 2011; 5: 286-93.
10. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51: 48-53.

11. Alp E, Guven M, Yildiz O, et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 17.
12. Alp E, Kalin G, Coskun R, et al. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country. *Journal of Hospital Infection* 2012; 81: 128-30.
13. Biberoğlu K. Tarhan O. Nozokomiyal pnömoni (hastane kökenli pnömoni). *Hastane infeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 63-70.
14. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15: 96-101.
15. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2003; 31: 2544-51.
16. Yalcin AN. Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian journal of medical sciences* 2003; 57: 450.
17. Yetkin MA. Nozokomiyal Pnömoni.
18. Rosenthal V, Udwardia F, Munoz H, 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: 1757-63.
19. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
20. 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 Res Notes* 2011; 4: 92.
21. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2006;5 : 7.

22. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007; 65: 251-7.
23. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 81-7.
24. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-5.
25. Zhang Y, Yao Z, Zhan S, et al. Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 84-90.
26. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, et al. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 153-9.
27. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-65.
28. Nemec A, De Baere T, Tjernberg I, et al. *Acinetobacter ursingii* sp. nov. and *Acinetobacter schindleri* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 1891-9.
29. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem derg* 2006; 20: 107-10.
30. Dağı HT, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2011; 25: 22-6.
31. Korkmaz P, Çağlan FÇ, Aykın N, et al. Antibiotic Resistance in *Acinetobacter Baumannii* Strains Isolated from Nosocomial Infections Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci.

32. Keskin H, Tekeli A, Dolapçı İ, Öcal D. Özgün Çalışma/Original Article Mikrobiyol Bul 2014; 48 (3): 365-376.
33. Gözütok F, Sarıgüzel FM, Çelik İ, et al. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması . ANKEM Derg 2013; 27: 7-12.
34. Özdem B, Gürelık FÇ, Çelıkıılek N, Balıkçı H, Açıkgöz Z. Çeşıtli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili. Mikrobiyol Bul 2011; 45: 526-34.
35. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, et al. Bacteremic nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*: a single or two distinct clinical entities? Clin Microbiol Infect 2013; 19: 640-5.
36. Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 837-40.
37. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1946-52.
38. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: the Japanese story. J Infect Chemother 2002; 8: 125-33.
39. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005; 40: 1333-41.
40. Öncül O. Kolistin: Endikasyon ve klinik kullanımı.
41. Kunin CM, Bugg A. Binding of polymyxin antibiotics to tissues: the major determinant of distribution and persistence in the body. J Infect Dis 1971; 124: 394-400.
42. Li J, Coulthard K, Milne R, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 987-92.

43. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 960-7.
44. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 183-90.
45. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-9.
46. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754-7.
47. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 149-50.
48. Tigen ET, Koltka EN, Dogru A, et al. Impact of the initiation time of colistin treatment for *Acinetobacter* infections. *J Infect Chemother* 2013; 19: 703-8.
49. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 888-94.
50. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4503-5.
51. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 18-29.
52. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3430-6.

53. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1720-6.
54. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.
55. Ali M. Kolistin toksisitesi.
56. Okusa MD, Davenport A. Reading between the (guide)lines--the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney Int* 2014; 85: 39-48.
57. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 297-300.
58. Kalin G, Alp E, Coskun R, et al. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother* 2012; 18: 872-7.
59. Suzuki T, Yamaguchi H, Ogura J, et al. Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6319-24.
60. Yun B, Azad MA, Wang J, et al. Imaging the distribution of polymyxins in the kidney. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 827-9.
61. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 801-10.
62. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3463-9.
63. Ozyilmaz E, Ebinc FA, Derici U, et al. Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? *Intensive Care Med* 2011; 37: 141-6.
64. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263-8; discussion 9-70.

65. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14: 13-21.
66. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1339-44.
67. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al. 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: 574-84.
68. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33.
69. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
70. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65.
71. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20.
72. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 457-61.
73. Esmaglu A, Ulgey A, Akin A, Boyaci A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 2009; 24: 551-5.
74. Mavropoulos G, Minguet G, Brichant JF. [Alpha-2 adrenoreceptor agonists in anaesthesia and intensive care medicine]. *Rev Med Liege* 2014; 69: 97-101.

75. Harsoor SS, Rani DD, Lathashree S, Nethra SS, Sudheesh K. Effect of intraoperative Dexmedetomidine infusion on Sevoflurane requirement and blood glucose levels during entropy-guided general anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 25-30.
76. Bajwa S, Kulshrestha A. Dexmedetomidine: an adjuvant making large inroads into clinical practice. *Ann Med Health Sci Res* 2013; 3: 475-83.
77. Bicer C, Esmaoglu A, Akin A, Boyaci A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 149-53.
78. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 619-27.
79. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer* 1972; 26: 239.
80. Altunkaynak BZ, Özbek E. Programlanmış hücre ölümü; apoptoz nedir. *Tıp Araş Derg* 2008; 6: 93-104.
81. Sastry PS, Rao KS. Apoptosis and the nervous system. *J Neurochem* 2000; 74: 1-20.
82. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2011; 20:
83. Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. *Cell Death Differ* 1999; 6: 1067-74.
84. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science* 1998; 281: 1312-6.
85. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW, et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell* 1996; 87: 171.
86. Arama E, Agapite J, Steller H. Caspase activity and a specific cytochrome C are required for sperm differentiation in *Drosophila*. *Dev Cell* 2003; 4: 687-97.
87. Güleş Ö, Ülker E. Apoptozun Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2008; 19: 73-8.

88. 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. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F517-29.
89. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol* 2010; 220: 7-16.
90. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265-8.
91. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212: 209-17.
92. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci* 2008; 101: 159-70.
93. 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 Int* 2002; 62: 237-44.
94. Yildiz F, Terzi A, Coban S, et al. Purified micronized flavonoid fraction ameliorates the injury of spleen and ileum secondary to hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2237-43.
95. Morgan ME MS, Murray JM,. *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill, 2008, pp. 743
96. Hakim A, Kallel H, Sahnoun Z, et al. Lack of nephrotoxicity following 15-day therapy with high doses of colistin in rats. *Med Sci Monit* 2008; 14: 74-7.
97. Shavit L, Manilov R, Wiener-Well Y, Algur N, Slotki I. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early detection of acute kidney injury in geriatric patients with urinary tract infection treated by colistin. *Clin Nephrol* 2013; 80: 405-16.
98. Ghilissi Z, Hakim A, Mnif H, et al. Evaluation of colistin nephrotoxicity administered at different doses in the rat model. *Ren Fail* 2013; 35: 1130-5.
99. Keirstead ND, Wagoner MP, Bentley P, et al. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers. *Toxicol Sci* 2014; 137: 278-91.

100. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, et al. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic Acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3224-32.
101. Pettinger WA. Renal alpha 2-adrenergic receptors and hypertension. *Hypertension* 1987; 9: 3-6.
102. Conger JD, Falk SA, Hammond WS. Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991; 40: 21-8.
103. Billings FTt, Chen SW, Kim M, et al. alpha2-Adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F741-8.
104. Si YN, Bao HG, Xu L, et al. Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1843-51.
105. Bayram A, Esmaglu A, Akin A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 539-44.
106. Bayram A, Ulgey A, Baykan 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. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 426-32.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gamze Talih'e ait "Sıçanlarda Oluşturulan Kolistin Nefrotoksisitesine Deksmetomidinin Etkisinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2015

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :