

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LİPOPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENMİŞ FARE SEPTİK ŞOK
MODELİNDE DEKSAMETAZONUN BÖBREK ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa KAYFECİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ramazan ULU**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ramazan ULU _____Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ramazan ULU'ya ve tezimin tüm aşamalarında yardımcı geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Kazım Şahin, Doç. Dr. Cemal ORHAN ve Doç. Dr. Mehmet Tuzcu'ya teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları servis ve polikliniklerinde birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım tüm aşamalarında her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşime; bu süreçte sevgisi ve yardımı ile en büyük destekçim olan sevgili eşim Büşra KAYFECİ ile varlığıyla bana güç veren biricik kızımız Öykü Beren KAYFECİ'ye bana verdikleri sonsuz destekten dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Çoklu organ yetmezliğine neden olan sepsis, yoğun bakımlarda mortalitenin ve morbiditenin en sık nedenidir. Sepsiste lipopolisakkaritin neden olduğu aşırı immün cevap hipovolemi, şok ve çoklu organ yetmezliğine neden olur. Bu çalışmada amacımız, sepsiste görülen çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olan ve yüksek mortaliteye neden olan akut böbrek hasarına etkili olabileceğini düşündüğümüz; anti inflamatuvar özelliği bulunan deksametazonun etkisini görmektir.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi ‘Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ onayı sonrası da 21 adet erkek BALB-c fare (yaş:8 haftalık) randomize olarak 3 gruba ayrılarak yapıldı. Kontrol, sepsis ve sepsis + deksametazon (DEX) grupları oluşturuldu. Kontrol grubu bazal diyetle beslendi, sepsis grubuna LPS+ D-galaktozamin + dimetilsülfoksit (% 10 DMSO: 0.5 ml / fare) uygulandı, sepsis+DEX grubuna LPS+ D-galaktozamin + deksametazon (DEX) (6 mg/kg) uygulandı. Serumda böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) çalışıldı. Böbrek dokusundan proinflamatuvar sitokinler (TNF α , IL -6), oksidan parametre (MDA) ve Sirtuin1 çalışıldı.

Kontrol ve sepsis+DEX gruplarının verileri sepsis grubu verileri ile proinflamatuvar sitokinler, MDA, Sirtuin1, BUN ve kreatinin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokinler, MDA, BUN, kreatinin düzeylerinde çok belirgin bir artış gözlemlendi ($p<0.001$). Sepsis+DEX grubunda da sepsis grubu ile karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokinler, MDA, BUN, kreatinin düzeylerinde belirgin düşüş olduğu saptandı ($p<0.001$). Sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Sirtuin 1 düzeylerinde belirgin düşüş gözlenirken Sepsis+DEX grubunda sepsis grubu ile karşılaştırıldığında Sirtuin1 düzeylerinde belirgin artış saptandı ($p < 0.001$).

Bu çalışmanın sonuçları deksametazonun anti inflamatuvar özelliği ile sepsisle ilişkili böbrek hasarında koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Lipopolisakkarit, Sepsis, Böbrek Hasarı, Deksametazon

ABSTRACT

EFFECTS OF DEXAMETHASONE ON THE KIDNEY IN THE LIPOLYPSACCHARIDE-INDUCED MOUSE SEPTIC SHOCK MODEL

Sepsis, which causes multiple organ failure, is the most common cause of mortality and morbidity in intensive care units. Excessive immune response caused by lipopolysaccharide in sepsis causes hypovolemia, shock and multi-organ failure. Our aim in this study is that we think it may be effective in acute kidney injury, which is a part of multi-organ failure that occurs in sepsis and causes high mortality; To see the effect of dexamethasone, which has anti-inflammatory properties.

Our study was randomly divided into 3 groups of 21 male BALB-c mice (age: 8 weeks) after the approval of Firat University ‘‘Animal Test Ethics Committee’’. Control, sepsis and sepsis + dexamethasone (DEX) groups were formed. The control group was fed a basal diet, LPS + D-galactosamine + dimethylsulfoxide (10% DMSO: 0.5 ml / mouse) was administered to the sepsis group, LPS + D-galactosamine + dexamethasone (DEX) (6 mg / kg) was administered to the sepsis + DEX group. Renal function tests (BUN, creatinine) were studied in serum. Proinflammatory cytokines (TNF α , IL -6), oxidant parameter (MDA) and Sirtuin1 were studied from the kidney tissue.

When the data of the control and sepsis + DEX groups were compared with the sepsis group data in terms of proinflammatory cytokines, MDA, Sirtuin1, BUN and creatinine levels, a statistically significant difference was found between all groups ($p < 0.001$). A significant increase was observed in the levels of proinflammatory cytokines, MDA, BUN, and creatinine in the sepsis group compared to the healthy control group ($p < 0.001$). A significant decrease was found in the levels of proinflammatory cytokines, MDA, BUN, and creatinine in the sepsis + DEX group compared with the sepsis group ($p < 0.001$). While a significant decrease was observed in Sirtuin 1 levels in the sepsis group compared to the healthy control group, a significant increase was observed in the Sirtuin1 levels in the Sepsis + DEX group compared to the sepsis group ($p < 0.001$).

The results of this study show that dexamethasone has anti-inflammatory properties and a protective effect on sepsis-related kidney damage.

Key words: Lipopolysaccharide, Sepsis, Kidney Injury, Dexamethasone

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ixx
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Sepsis	2
1.1.1. Sepsis Epidemiyolojisi	6
1.1.2. Sepsis Etiyolojisi	7
1.1.3. Sepsis Patofizyolojisi	8
1.1.4. Sepsis Risk Faktörleri	11
1.1.5. Sepsis Klinik Prezantasyon ve Yaklaşım	11
1.1.6. Sepsiste Tedavi prensipleri	13
1.2. Sitokinler	18
1.2.1. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)	18
1.2.2. Interlokin-6	19
1.3. Sirtuin-1 Proteini	20
1.4. Malondialdehit (MDA)	21
1.5. Akut Böbrek Hasarı	22
1.5.1. Tanım ve epidemiyolojisi	22
1.5.2. ABH tanı ve sınıflama kriterleri	23
1.5.3. ABH sınıflandırma	24
1.5.3.1. Prerenal azotemi	25
1.5.3.2. Renal parankimal hastalık	26
1.5.3.3. Postrenal obstrüksiyon	26
1.6. Sepsis ve ABH	26
1.7. Glukokortikoidler	30

1.7.1. Glukokortikoidlerin immunolojik ve anti-inflamatuvar etkileri	30
1.7.2. Glukokortikoidler ve sepsis	30
1.7.3. Dekametazon	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. Hayvan Materyali	33
2.2. Laboratuar Analizleri	33
2.2.1. Biyokimyasal Parametreler	33
2.2.2. Böbrek MDA Analizi	33
2.2.3. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ve Western Blot Analizleri İçin Örneklerin Hazırlanması	34
2.2.4. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) Analizleri	34
2.2.5. Western Blot Analizleri	36
2.3. İstatistiksel Analiz	37
3. BULGULAR	38
4. TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	54
6. ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) Kriterleri	2
Tablo 2.	Sepsis Tanı Kriterleri	4
Tablo 3.	Ağır Sepsis Tanı Kriterleri	5
Tablo 4.	SOFA Skorlama Sistemi	6
Tablo 5.	q-SOFA Skorlaması	6
Tablo 6.	Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar	8
Tablo 7.	Sepsiste inflamatuvar mediyatörler	9
Tablo 8.	Sepsiste Laboratuvar Bulguları	13
Tablo 9.	Sepsiste sitokinler	18
Tablo 10.	RIFLE kriterleri	23
Tablo 11.	AKIN kriterleri	24
Tablo 12.	KDIGO Rehberine göre ABH tanı kriterleri	24
Tablo 13.	KDIGO'ya göre ABH evrelemesi	24
Tablo 14.	ABH nedenleri	25
Tablo 15.	Glukokortikoidlerin başlıca anti-inflamatuvar etkileri	32
Tablo 16.	Steroidlerin etkinlikleri	32
Tablo 17.	Deksametazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde ALT, AST, BUN ve kreatinin düzeyleri üzerine etkisi	39
Tablo 18.	Deksametazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde MDA, IL-6, TNF-a ve SIRT-1 düzeyleri üzerine etkisi	42
Tablo 19.	Bakılan parametrelerin korelasyonu	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	SIRS ile Sepsis İlişkisi	4
Şekil 2.	Sepsis Patogenezi	10
Şekil 3.	Çoklu Organ Yetmezliği Patogenezi	27
Şekil 4.	Sepsis ve Sepsis İlişkili-ABH Patofizyolojisi	28
Şekil 5.	Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde serum BUN düzeyleri üzerine etkisi.	40
Şekil 6.	Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde serum kreatinin düzeyleri üzerine etkisi.	40
Şekil 7.	Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu MDA düzeyleri üzerine etkisi.	42
Şekil 8.	Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu IL-6 düzeyleri üzerine etkisi.	43
Şekil 9.	Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu TNF-a düzeyleri üzerine etkisi.	43
Şekil 10.	Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu SIRT-1 düzeyleri üzerine etkisi.	44
Şekil 11.	MDA ile IL-6 korelasyonu	45
Şekil 12.	MDA ile TNF-a korelasyonu	46
Şekil 13.	MDA ile SIRT-1 korelasyonu	46
Şekil 14.	IL-6 ile TNF-a korelasyonu	47
Şekil 15.	IL-6 ile SIRT-1 korelasyonu	47
Şekil 16.	TNF-a ile SIRT-1 korelasyonu	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
BPI	: Bactericidal permeability increasing protein
CRP	: C-reaktif protein
DAB	: di-amino-benzidin
DEX	: Deksemetazon
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine,)
GM-CSF	: Granulosit-monosit koloni-stimulan faktörlerin
ICAM	: İntercelullular adhesion molecule
IFN-γ	: γ -interferon
IL	: İnterlökin
IL-1Ra	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
INF	: İnterferon
LBP	: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarid
MDA	: Malondialdehit
MRSA	: Metisiline dirençli S.aureus'un
NF-κb	: Nükleer faktör- κ b'yi
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Platelet activating factor
PBS	: Fosfat tamponu tuzu
PDGF	: Platelet Derive Growht Factor
SCCM	: Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine,)
sIL-2r	: Solubl IL-2 receptor
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
sTNFr	: Soluble tumor necrosis factor receptor
TGF	: Transforming growth factor
TLR	: Toll-like reseptörleri

TNF	: Tumor necrosis factor
TSST	: Toksik şok sendromu toksinleri
VAP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
VCAM	: Vasculer cell adhesion molecule
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok



1. GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir inflamatuvar yanıtın neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklerden oluşan klinik bir sendromdur. Enfeksiyon odağının etkin bir şekilde ortadan kaldırılamadığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Sepsis sıklıkla bakteriyel, daha seyrek olarak viral ve fungal enfeksiyonlara bağlı oluşur. Özellikle yenidoğan ve 65 yaş üzeri popülasyonda diğer yaş gruplarına göre oldukça sık karşılaşılmaktadır. (1). Optimal tedavilere rağmen, sepsisin mortalite hızı %40'lara kadar çıkmaktadır. Sepsiste altta yatan komorbid hastalıklar, yaş, immün sistem zayıflığı, travma, yanıklar, yoğun bakım ünitesindeki invaziv işlemler ve hemodiyaliz gibi durumlar mortaliteyi artıran faktörlerdir (2).

Hücre duvarı bileşenleri ve salgılanan proteinler doğal immün sistemi aktive eden en önemli mikroorganizma kaynaklı ürünlerdir. Gram-negatif hücre duvarının büyük çoğunluğunu oluşturan ve sepsiste ortaya çıkan en önemli bakteri ürünleri lipopolisakkarit (LPS) veya bakteri endotoksinidir (3). Hücre duvarı yapısında bulunan lipid bileşenlerinden Lipid A doğal immün sistemin çeşitli yolaklarını aktive eder (4). Bu yüzden LPS, sepsis modeli hayvan çalışmalarında sık kullanılan bir ajandır.

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızının genellikle geri dönüşümlü azalmasıdır. Bu durum kan üre azotu, kreatinin ve böbrek tarafından atılan diğer metabolitlerin kan düzeyinin artmasına neden olur. Etiyolojisinde birçok neden vardır. En sık etiyolojik nedenler: prerenal nedenler (kalp yetmezliği veya karaciğer siroz gibi üçüncü boşluklara volüm kaybı), iskemiye bağlı akut tübüler nekroz, nefrotoksik ajan kullanımı veya sepsistir (5).

Sepsiste sık görülen bir komplikasyon olan ABH sepsiste %19, septik şokta %51 oranında görülebilmektedir. ABH, aynı zamanda sepsis hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biridir. ABH gelişen septik hastalarda mortalite %74.5 iken ABH olmayan septik hastalarda bu oran % 45.2 olarak bildirilmiştir (6,7).

Glukokortikoidler, septik şok dahil birçok inflamatuvar hastalığı tedavi etmek için anti-inflamatuvar ilaç olarak kullanılmıştır. Glukokortikoidler, sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri gibi çok sayıda proinflamatuvar mediyatörün

ekspresyonunu baskılamak için spesifik glukokortikoid reseptörleri ile etkileşime girmektedir (8).

Bu bilgiler ışığında yoğun bakımda sık görülen tedavi ve yönetimi zor olan oldukça yüksek bir mortalite ile seyreden septik şok hastalarında deksametazonun böbrek fonksiyonları üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

1.1. Sepsis

“Sepsis” kelimesi Yunanca kökenli bir kelime olup; ilk olarak M.Ö. 400 yılında Hipokrat tarafından; “Bağırsaktaki zararlı ürünlerle vücudun kendini zehirlenmesi sonucu oluşan hastalık” olarak tanımlanmıştır (9). American College of Chest Physicians (ACCP)/SCCM uzlaşi komitesi tarafından sepsis tanımlaması, evrelemesi ve tedavisiyle ilgili olarak ilk defa 1991 yılında toplantı düzenlenmiş, daha sonra 1992, 2001, 2005, 2008, 2012, 2016 yıllarında belirli standartlar getirmek adınageniş toplantılar düzenlenmiştir (10). Komite tarafından sepsisin tanımı, evrelenmesi ve tedavisi için ilk toplantı 1991 yılında düzenlenip, 1992 yılında rapor yayımlanmıştır (11). Sepsis-1 olarak adlandırılan bu tanımlamalara göre;

- **Enfeksiyon:** Mikroorganizmaların, steril olan konak dokularında bulunması veya mikroorganizma invazyonuna karşı oluşan inflamatuvar cevap.

- **Bakteriyemi:** Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunması.

-**Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):** Vücutta farklı uyaranlara (enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan) karşı gelişen kontrolsüz sistemik inflamatuvar cevap. Bu durumu belirlemek için vücut ısısı, lökosit sayısı, kalp tepe atımı ve solunum sayısı durumları kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması SIRS olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) Kriterleri

1. Ateş >38 C ya da <36 C
2. Kalp hızı >90/dakika
3. SS > 20/dakika ya da PaCO ₂ < 32 mmHg
4. Beyaz Küre Sayısı >12.000 ya da >10% immatür bant formları

- **Sepsis:** SIRS kriterleri ile birlikte olası ya da kesin bir enfeksiyon varlığı olarak tanımlanır. Ancak bu kriterler enfeksiyon olmadan pankreatit, yanık, cerrahi travma gibi birçok durumlarda da oluşabildiği için sepsise özgü değildir (Şekil 1). Ayrıca immünsupresyon, yenidoğan, travma sonrası ve ileri yaş gibi özel hasta gruplarında SIRS kriterleri karşılanmadan enfeksiyon gelişebilmektedir (12). 2001 yılında yapılan toplantıda tanımlar gözden geçirilmiş ve Sepsis-2 olarak yayınlanmıştır. Bu kılavuzda Sepsis-1 tanımları geçerli kalmakla birlikte, sepsisi daha iyi tanımlamak için bazı eklemeler yapılmıştır (Tablo 2) (13).

- **Ağır Sepsis:** Sepsis ile birlikte organ disfonksiyonları, perfüzyon yetersizliği veya hipotansiyon durumunun bulunmasıdır. Dolaşım yetmezliği sonucu gelişen perfüzyon bozukluğuna bağlı laktik asidoz, oligüri ve mental fonksiyonlarda akut değişiklikler görülebilir.

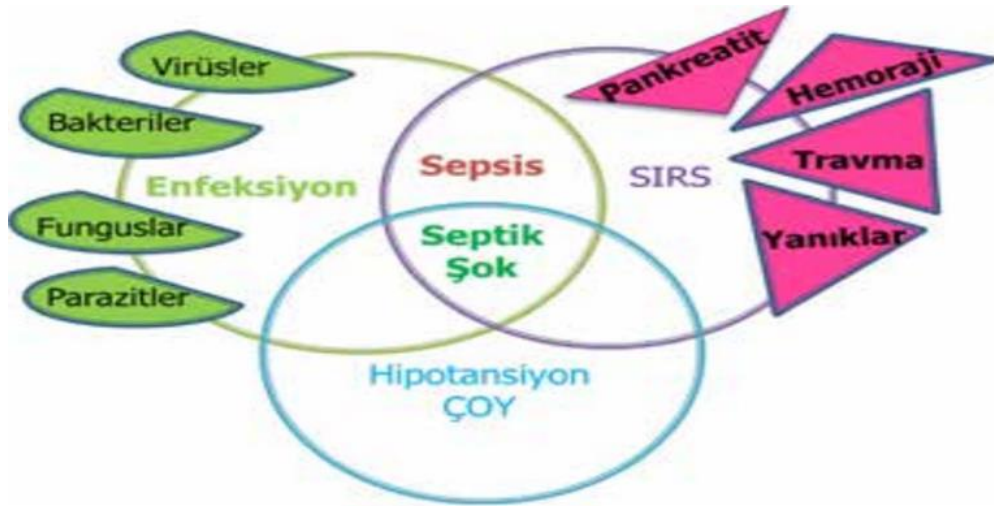
Hipotansiyon sistolik kan basıncının <90 mmHg veya hipotansiyona yol açabilecek bilinen başka bir neden yokken sistolik kan basıncında >40 mmHg düşme görülmesi olarak tanımlanmaktadır. “The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee” sepsiste sağkalımı artırmak için 2008 yılında başlatılmış ve 2012 yılında güncellenmiştir. Bu kılavuzda ağır sepsis tanı kriterleri belirlenmiş ve sepsis yönetimi ile ilgili öneriler verilmiştir (Tablo 3) (12).

- **Septik şok:** Yeterli sıvı tedavisine rağmen(ilk 3 saatte 30 ml/kg intravenöz kristaloid) hipotansiyon ve perfüzyon bozukluklarıyla (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) seyreden sepsis şeklinde tanımlanmaktadır.

- **Multi Organ Yetmezliği Sendromu:** Akut hastalık tablosu olan kişilerde girişim yapılmadan homeostaz sağlanamayacak ölçüde organ fonksiyon bozuklukları bulunmasıdır (12).

Tablo 2. Sepsis Tanı Kriterleri

Genel belirtiler
Ateş ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)
Hipotermi (santral ısı $< 36^{\circ}\text{C}$)
Nabız $> 90/\text{dk}$
Takipne
Şuur değişikliği
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi ($> 20 \text{ mL/kg}$ 24 saat üzerinde)
Hiperglisemi (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$) diyabet yokluğunda
İnflamatuvar Belirteçler
Lökositoz ($\text{WBC} > 12.000$)
Lökopeni ($\text{WBC} < 4000$)
%10'dan fazla immatür form (Normal WBC)
Yüksek CRP (Normalin 2 SS üzerinde)
Yüksek prokalsitonin (Normalin 2 SS üzerinde)
Hemodinamik Belirteçler
Arteriyel hipotansiyon ($\text{SKB} < 90 \text{ mmHg}$, $\text{OAB} < 70 \text{ mmHg}$, $\text{SKB'da } 40 \text{ mmHg'dan fazla}$ azalma)
Organ Disfonksiyonu Belirteçleri
Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Akut oligüri ($< 0.5 \text{ mL/kg/h}$)
Kreatinin artışı $> 0.5 \text{ mg/dL}$
Koagülasyon anormallliği $\text{INR} > 1.5$ -aPTT > 60
Trombositopeni $< 100,000$
Hiperbilirubinemi (total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$)
Doku Perfüzyon Belirteçleri
Hiperlaktatemi ($> 1 \text{ mmol/L}$)
Kapiller dolumda azalma



Şekil 1. SIRS ile Sepsis İlişkisi

Tablo 3. Ağır Sepsis Tanı Kriterleri

Ağır sepsis: Sepsis nedenli doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu olması (ek olarak enfeksiyon nedeniyle aşağıdakilerden herhangi birisinin eşlik etmesi)
Sepsise bağlı hipotansiyon
Laktat yüksekliği
Oligüri
Akut akciğer hasarı-Pnömoni yokluğunda PaO ₂ /FiO ₂ <250
Akut akciğer hasarı-Pnömoni varlığında PaO ₂ /FiO ₂ <200
Kreatinin >2.0 mg/dL
Billirubin >2.0 mg/dL
Trombositopeni < 100.000
Koagulopati (INR<1.5)

2016’da Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) ve Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine, SCCM) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda sepsis tanımı tekrar gözden geçirilmiş, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtına bağlı organ fonksiyon bozukluğu şeklinde değiştirilmiştir. Yeni tanımda, sepsis tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği varlığı şartı yer almıştır. Bu organ işlev bozukluğu “Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)” skorum sistemi (Tablo 4) ile değerlendirilmiş ve skorda 2 veya daha üstü puan organ yetmezliği olarak değerlendirilmiştir (10). Sepsis-3’de yer alan bir diğer yenilik hızlı SOFA (quick SOFA-q SOFA) skoruması (Tablo 5) ile yatak başında sepsis ön değerlendirmesinin yapılabileceği vurgulanmıştır. qSOFA yoğun bakım dışında sepsis olduğu şüphelenen hastalarda en faydalı skorum sistemi olduğu görülmüştür (14). Bu skorum sistemi sistolik arteriyel basınç ($SAB \leq 100$ mm Hg), mental durum değişikliği ve solunum sayısı ($> 22/dk$) parametrelerinden oluşur. Her biri bir puan olarak değerlendirilir. Bu parametrelerden iki ya da daha fazlasının varlığı yoğun bakım üniteleri dışındaki hastalarda erken tedavi başlangıcı ve gerekirse yoğun bakım ünitesine transferi hızlandırmak açısından önemlidir (15). qSOFA skoru sepsis tanısı için gerekli bir kriter değildir. Özellikle, sepsis şüphesi olan hastalarda iki veya daha fazla parametre varlığı sepsis riskinde artış olduğuna dair bir uyarı olarak görülebilir.

Tablo 4. SOFA Skorlama Sistemi

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥400	<400	<300	<200 solunum desteği ile	<100 solunum desteği ile
Koagülasyon Platelet sayısı × 10 ³ /μL	≥ 150	<150	<100	<50	20
Karaciğer Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin Veya dobutamin <5 (tüm dozlar)	Dopamin > 5 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1
Santral Sinir Sistemi Glaskow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatin, mg/dL İdrar Çıkışı ml/gün	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5 <200

Tablo 5. q-SOFA Skorlaması

Puan	0 puan (Hayır)	1 puan (Evet)
Solunum sayısı > 22/dk		
Mental durum değişikliği		
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg		

1.1.1. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis, enfeksiyona verilen sendromik bir yanıttır ve dünya çapında birçok bulaşıcı hastalıktan ölüme giden son ortak yoldur. Sepsisin küresel yükünü tespit etmek zordur, ancak yakın tarihli bir bilimsel yayın 2017'de dünya çapında 48.9 milyon vaka ve 11 milyon sepsisle ilişkili ölüm olduğunu tahmin etmiştir, bu tüm küresel ölümlerin neredeyse % 20'sini oluşturmuştur (16). Yüksek gelirli ülkelerde yetişkin hastane yatışlarının yaklaşık %6'sı ve yoğun bakım başvurularının %10-37'si sepsise bağlı olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %35-40' ında sepsis ve septik şok en sık saptanan ölüm nedenidir. ABD'de her yıl 750.000 hastada sepsis gelişir ve bunun da yaklaşık 200.000'i ölümle sonuçlanmaktadır (17). Sepsis insidans artışının en önemli nedeni terminal dönem malignitelerdir. Diğer nedenler ise yaşam süresinin uzaması, komorbid hastalıkların varlığı, immunsupresyon, intravasküler kateterler ve üriner kateterlerin kullanımının artması, virülen ve dirençli patojenlerin gelişmesine zemin hazırlayan antimikrobiklerin yaygın ve uygun olmayan şekilde

kullanımı ve kaynak kontrolünde gecikmedir (18). Sepsis insidansı mevsimlere bağılı olarak da değişiklik göstermektedir. Sonbahar mevsiminden kış mevsimine geçişi esnasında solunum yolu enfeksiyonlarının artışına bağılı, sepsis insidansında ciddi artış bildirilmiştir (19). Ülkemizde sepsis için en geniş çaplı çalışma Hacettepe Üniversitesi tarafından yapılmış, servise yatırılan hastalar arasında sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalite %45 olarak bulunmuştur (20).

1.1.2. Sepsis Etiyolojisi

Sepsis mantarlar, virüsler, bakteriler ve parazitler gibi çeşitli mikroorganizmalardan kaynaklanabildiği gibi ağır travma, pankreatit gibi non enfeksiyöz olaylara bağılı olarak da gelişebilmektedir. Sepsis etkeni 1960'larda ve 1970'lerin başında ağırlıklı olarak Gram (-) bakterilerdi. Bu durum 1980'li yılların ortalarına kadar devam etti. 1980'lerin ortasında Gram (+) sepsis sıklığı ile Gram (-) sepsis sıklığı yaklaşık olarak aynı oranda idi. Son yıllarda ise, Gram (+) bakterilere bağılı sepsis sıklığı artmıştır. Bu artışın nedenleri arasında; kanser hastalarında yaşam süresinin uzaması, kinolonlar ve sefalosporinler gibi Gram (-) bakterilere karşı etkili antibiyotiklerin tedavide kullanılması, kanser ve kollajen doku gibi hastalıklarda uzun süreli intravenöz kateter uygulanmasında artış, vücuda yerleştirilen çeşitli vücut içi protez kullanımında artış ve periton diyalizi gibi yöntemler sayılabilir (21,22). Gram (+) sepsisin en sık etkenleri *Staphylococcus aureus* (S.aureus), koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar iken, Gram (-) sepsiste en sık etkenler *Escherichia coli* (E.coli), *Klebsiella pneumoniae* (K.pneumonie) ve *Pseudomonas aeruginosa* (P.aeruginosa)'dır. Sepsis geliştiği yere göre hastane dışında gelişen ve hastanede gelişen (nozokomiyal) olmak üzere ikiye ayrılır. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler S.aureus ve E.coli'dir. S.aureus sepsisi için en sık odak yerleri deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. E.coli sepsisinin en sık odak yeri ise üriner sistemdir (23). Enfeksiyon odağı ise toplum ve hastane kaynaklı sepsislerde farklıdır. Toplum kaynaklı sepsislerde en sık karşılaşılan odaklar pyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kolanjit-kolesistit, menenjit ve endokardit iken hastane kaynaklı sepsislerde ise en sık odaklar üriner sonda ilişkili pyelonefrit, ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyon (sekonder peritonit, abse) ve yabancı cisim enfeksiyonları sayılabilir. (24).

1.1.3. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsis patofizyolojisi son yıllarda yapılan araştırmalarla önemli oranda aydınlatılmış olmasına rağmen halen bu konuda açıklanamayan pek çok durum mevcuttur. Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve bunlara verilen inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Sepsis triadını ise sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizis oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar nedeni ile vücutta hümmoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Bunların sonucunda sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkmaktadır (25-27).

Mikroorganizmaların üzerindeki bazı antijenik yapılar ve toksinleri dolaşımdaki fagosit hücrelerine bağlanarak inflamasyonu başlatır (Tablo 7) (28). Gram negatif bakteride bulunan endotoksin lipopolisakkarid yapıdadır. Endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Gram pozitif bakterilerde hücre duvarı yapısındaki peptidoglikan ve teikoik asit, kapsül antijenleri ekzotoksinler (*S.aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri (TSST), *S.pyogenes*'in pirojenik toksinleri, *P.aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyon başlatır.

Tablo 6. Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar (28).

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün gram negatif bakteri	<i>E.coli</i> sepsisi Meningokoksemi
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik asit	Gram pozitif bakteri	
Ekzotoksinler	<i>S. aureus</i>	a-hemolizin
	<i>S. pyogenes</i>	Streptolizin-O
	<i>E.coli</i>	<i>E.coli</i> hemolizini
	<i>Aeromonas</i> spp.	Aerolizin
Süperantijenler	<i>S. aureus</i>	Toksik şok sendromu
	<i>S. pyogenes</i>	toksin-1
		Enterotoksin A-F
		Pirojenik ekzotoksin
Enzimler	<i>S. pyogenes</i>	IL-1b konvertaz
	<i>Clostridium perfringens</i>	Fosfolipaz C

Mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinleri dolaşımdaki dolaşımdaki mononukleer hücreleri, endotel hücrelerini ve diğer birçok hücreyi uyarak güçlü

mediyatörün salınmasına neden olurlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (platelet activating faktör, [PAF]) salınır. IL-1 ve IL6, T hücrelerini aktive ederek γ -interferon (IFN- γ), IL-2, IL-4, granulosit-monosit koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (Tablo 8) (25,26).

TNF- α ve IL-1'in birçok ortak biyolojik etkileri olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsiste sitokinler ateş, hipotansiyon ve şok patogeneğinde rol oynayan en önemli nedenlerdir (Şekil 2) (29). Mediyatörlerin salınması ile birlikte koagülasyon sistemi, kompleman sistemi, fibrinolizis ve kinin sistemi aktive olur (26). Sepsiste hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etki ederek damar endotelinde hasar oluşturur. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini arttıran mediyatörlerdir. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı oluşumuna neden olur. Endotelin zedelenmesi hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır.

Tablo 7. Sepsiste inflamatuvar mediyatörler

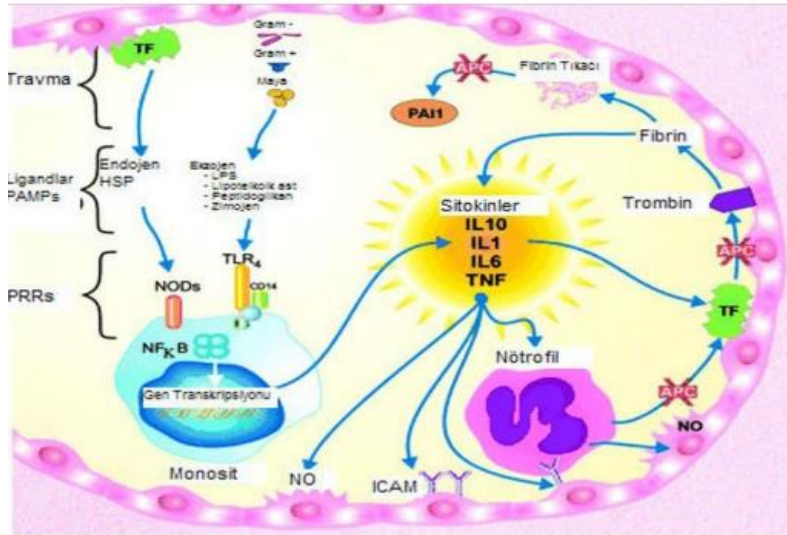
Konak hücre	Monosit/makrofaj	Nötrofil	Lenfosit	Endotel Hücresi	Trombosit	Plazma Komponentleri
Proinflamatuvar Mediyatörler	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostanooidler, lökotrienler, PAF, NO	İntegrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α , IL-1	TNF- α , IFN- γ	Selektin, VCAM, ICAM, NO, doku Faktörü	Serotonin, prostanooidler	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin
Düzenleyici Mediyatörler	L-6 IL-12		IL-12		PDGF	CRP, LBP
Antiinflamatuvar mediyatörler	IL-1Ra sTNFr TGF- β	BPI, defensinler	L-4, IL-10, sIL-2r			

TNF, Tumor necrosis factor; IL, interlökin; INF, interferon; PAF, platelet activating factor; NO, nitrik oksit; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; sTNFr, soluble tumor necrosis factor receptor; TGF, transforming growth factor; BPI, bactericidal permeability increasing protein; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; PDGF, platelet derived growth factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule; ICAM, intercelullular adhesion molecule; CRP, c-reaktif protein; LBP, lipopolisakkarit bağlayıcı protein

TNF- α , lökositlerin yüzeyindeki adhezyon moleküllerini uyarak nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına sebep olur. Aktive olmuş nötrofillerden salınan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotelde zedelenmeye yol açmaktadır. Endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin, lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması, kapiller permeabilitede artışa neden olmaktadır (28). Endotel hasarı, kapiller geçirgenlik artışı, kanın

mikrosirkülasyonda göllenmesi ve dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetmezliği ile sonuçlanmaktadır.

Enfeksiyona karşı konakçı doğal ve adaptif immün sistemleri ile cevap vermektedir. Antijenik moleküller doğal immün sistemi tetiklemesi için Toll-like reseptörleri (TLR) stimüle eder. İntraselüler, ekstraselüler, transmembranöz olmak üzere üç farklı alanda bulunabilen en az 13 farklı TLR bilinmektedir (26). TLR, bazı sinyal yollarını indükleyerek sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eder. TLR'lerin aktivasyonu TNF- α ve IL-12 gibi önemli inflamatuvar mediyatörlerin salınımına ve mikrobiyal öldürme mekanizmalarının arttırılmasına sebep olmaktadır (30). TLR'ler, sitozolik bir enzim olan nükleer faktör-kb'yi (NF-kb) aktive ederek bir sinyalleme kaskadını başlatırlar. Aktive NF-kb, sitoplazmadan çekirdeğe hareket ederek transkripsiyon alanlarına bağlanır ve inflamatuvar mediyatörlerin gen ekspresyonunu sağlar (26). Endotel hücreleri başlıca TLR-4 ve daha az olarak da TLR-2 eksprese etmektedirler. TLR-2 ve TLR-4 LPS ile TLR-2 Gram (+) bakteri, mantar ve mikrobakterilere karşı gelişen cevaba aracılık etmektedirler. Belli bir enfeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini TLR'lerdeki bu çeşitlilik açıklayabilir (26).



Şekil 2. Sepsis Patogenezi (29).

1.1.4. Sepsis Risk Faktörleri

Sepsis, septik şok ve buna bağlı çoklu organ yetmezliği ABD’de en sık görülen 10. ölüm nedenidir (31). Sepsisin spesifik bir tedavisi yoktur ve risk faktörlerini bilmek sepsisi önlemek için çok önemlidir. Risk faktörleri, hastanın hem enfeksiyon için eğilimini hem de enfeksiyon gelişirse çoklu organ yetmezliği gelişme riskini gösterir (32).

Sepsis risk faktörleri arasında yoğun bakım ünitesinde ve hastanede yatış öyküsü, ileri yaş (>65 yaş), bakteriyemi, immünsupresif durum, kronik hastalıklar, malignite, toplum kökenli pnömoni, genetik polimorfizm bulunur. Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %50'sinde hastane kaynaklı enfeksiyon gelişir ve bu da sepsis için yüksek risk oluşturmaktadır (33). Yaşlı hastalarda sepsis görülme sıklığı artmaktadır ve ileri yaş ile birlikte sepsise bağlı ölümler artmaktadır. Ayrıca hastaneye yatışı yapılan ileri yaş hastalarda daha erken ölüm görülmekte olup daha fazla sağlık hizmet alma ihtiyacı gerekmektedir (34). İmmünsupresyona neden olan ilaç kullanımı veya kronik hastalıklar (aspleni, AIDS, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, neoplazm...) sepsis ve septik şok riskini arttırmaktadır. Diyabet ve obezite immün sistemi etkilemekte ve sepsis riskini arttırmaktadır. Hem obezite hem de diyabet tekrarlayan sepsis, nazokomiyal ve sekonder enfeksiyon riskini artırır. Obez bireylerde özellikle toplum kökenli pnömoni, biliyer hastalıklar, cilt enfeksiyonları, aspirasyon pnömoni riski yüksektir. Obez hastalarda yoğun bakımda daha fazla komplikasyon görülmekte olup, normal ağırlıktaki hastalara göre daha fazla sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni, santral katater ilişkili enfeksiyon ve mortalite görülmektedir (35).

1.1.5. Sepsis Klinik Prezantasyon ve Yaklaşım

Sepsiste klinik belirtiler ve bulgular sepsisin şiddetine, enfeksiyon odağına ve mikrobiyolojik etkene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Ateş, hipotermi, taşikardi, takipne, periferik vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon bulguları, hipotansiyon, idrar çıkışında azalma, ajitasyon, konfüzyon ve koma benzeri bulgular görülebilmektedir. Benzer bulgular sepsis dışı durumlarda da görüldüğünden hikaye ve fizik muayene tanıda önemli bir yere sahiptir ve laboratuvar değerlerinin iyi yorumlanması gerekmektedir (36). Sepsisli hastaların kültürlerinde etken

organizmanın üretilmesi tanıyı kesinleştiririr ancak hastaların yaklaşık %50'sinde etken mikroorganizma üretilenmektedir(37).

Sepsis acil bir klinik tablodur ve hızlı, uygun ve yoğun tedavi ile mortalitesi azaltılabilir. Sepsis şüphesi varsa ilk olarak hasta stabil duruma getirilerek (sıvı replasmanı, oksijenizasyon, vs) klinik parametrelerle yeniden değerlendirilmelidir. İdrar çıkışı, mental durum, vital bulguların yakın takibi yapılmalıdır. Bu aşamada sıvı tedavisi ve vazoaaktif tedavi önem taşımaktadır. Mümkünse santral venöz kateter takılarak tedaviyi takip etmek en uygun yaklaşımdır. Hemen sonraki aşamada hasta yeniden değerlendirilerek olası sepsis odağını belirlemek ve mümkünse ortadan kaldırmak amaçlanmalıdır. Bu değerlendirme uygun antibiyoterapi için çok önemlidir. İlk aşama toplum kaynaklı ya da hastane kaynaklı sepsis ayrımı yapılmasıdır. Daha önceki girişimler ve kullandığı ilaçlar etkenin belirlenmesinde fayda sağlayabilir (38).

Enfeksiyon etkeni ve olası odağı belirleyebilmek için en önemli yaklaşımlardan biri ayrıntılı fizik muayenelerdir. Özellikle bazı cilt bulguları etkenin belirlenmesinde önemli olabilir. Meningokokseminde makül, peteşi, purpuralar, gonokokseminde ellerde peteşi, püstül ve papüller, S.aureus enfeksiyonlarında septik emboliler, P.aeruginosa sepsislerinde ektima gangrenosum, Candida sepsislerinde deride kırmızı-pembe nodüler lezyonlar izlenebilir. Yaralar, özellikle enfeksiyon bulguları olanlar odak olabilir (38).

Diğer sistemler hızla ve dikkatle gözden geçirilmelidir. Batın içi abse varlığı yönünden değerlendirme, perianal ve kadınlarda pelvik inceleme, osteomyelit olasılığı yönünden ekstremitelerin gözden geçirilmesi de unutulmamalıdır. Tüm bu incelemelerden sonra mutlaka hemokültür ve olası odaklardan örnekler alınmalı, bu örnekler etkenler açısından hızla incelenmeli (Gram boyama) ve olası etken belirlenmeye çalışılmalıdır. Özellikle–varsa-damar içi kateterler incelenmeli klinik yanıt yeterli değilse ya da bazı özel etkenler belirlendiyse (P.aeruginosa, Stenotrophomonas, C.jejkeium, Candida,...) klinik yanıt ne olursa olsun çıkarılmalıdır (38).

Laboratuvar parametreleri de hastanın izleminde yer almalı ve tedavinin izlenmesinde ihmal edilmemelidir. Hemokültür en az iki tüp olarak farklı yerlerden en az 10 ml olarak alınmalı; kateteri olan (SVK) bir hasta söz konusu ise hemokültürün biri kateterden alınmalı ve bu ilgili laboratuvara bildirilmelidir. Sepsis odağı olarak

düşünülen örnekler laboratuvara gönderilirken "acil değerlendirme (Gram)" isteği mutlaka bildirilmelidir. Periferik yayma ve lökosit sayımı sepsis tanısı için önemlidir. Arter kan gazları, laktik asit, karaciğer fonksiyonları, üre, kreatinin, fibrin yıkım ürünleri, fibrinojen gibi parametreleri izlemek klinik takiple beraber önemli parametrelerdir. İlk değerlendirmede tam idrar tetkiki ve akciğer grafisi de yer almalıdır (38).

C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin sepsis tanısında ve tedavinin izlenmesinde önemli parametreler olarak ortaya konulmuşlardır. Prokalsitonin, CRP'ye kıyasla daha çabuk yükselen ve nispeten inflamasyon gerilerken daha erken azalan bir göstergedir. Prokalsitonin seviyesi ile sepsisin ağırlığı ve mortalite arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Bilinen en önemli nokta tek bir ölçümün faydalı olmadığı, belirli aralıklarla ölçüm yapılmasının sepsis tanısı ve izlemi için daha faydalı olacağıdır. Prokalsitonini klasik inflamasyon yanıtını belirleyen CRP, TNF-alfa, İL-6, lökosit sayısı ve vücut sıcaklığına karşın daha üstün bulan çalışmalar da vardır. Bununla beraber diğer klinik tablolarda da yükselebilmesi, eşik değeri konusunda fikir birliği olmaması nedeniyle, prokalsitonin ölçümlerinin ancak klinik, diğer laboratuvar bulguları ve hastanın özellikleriyle birarada anlamlandırılması gerektiği unutulmamalıdır (38).

Tablo 8. Sepsiste Laboratuvar Bulguları

Lökositoz (WBC > 12.000) veya lökopeni (WBC < 4.000), %10 dan fazla immatür form
Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glukoz >140)
Plazma C-reaktif protein; normal değer iki standart sapma fazlası
Plazma prokalsitonin; normal değer iki standart sapma fazlası
Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ <300)
Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen son iki saatte idrar çıkışı < 0,5 ml/kg/saat) veya Kreatin artışı > 0,5 mg/dl
Trombositopeni (trombosit < 100.000)
Koagülasyon anomalileri (INR >1.5 veya Aptt > 60 saniye)
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dl)
Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)
Adrenal disfonksiyon (örn. hipernatremi, hipokalemi) veya ötroid hasta sendromu

1.1.6. Sepsiste Tedavi prensipleri

Sepsisli hastaların tedavisi için mevcut olan strateji enfeksiyon kaynağını tedavi etmeye veya ortadan kaldırmaya, antimikrobiyal ilaçların zamanında ve uygun kullanımına, hemodinamik optimizasyona ve diğer organ destekleyici fizyolojik

önlemlere dayanmaktadır. Spesifik proinflatuvar medyatörlere karşı geliştirilen yeni ilaçlarla proinflatuvar yanıtın baskılanmasına yönelik girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak aktive protein C ve glukokortikoidler (ılımlı dozda) gibi immünmodülatörlerin şiddetli sepsisteki hastaların sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (39).

Güncel kılavuzlar sepsisteki hastaya yaklaşımda zamanlamanın önemini vurgular nitelikte önerilerde bulunmuştur. Başvuruyu takip eden ilk 3 saatte serum laktat ölçümü yapılmalı, antibiyotik uygulanması öncesi kan kültürlerinin alınmalı, geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı, hipotansiyon ya da laktat yüksekliği (≥ 4 mmol/L) varlığında 30 ml/kg kristalloid başlanmalıdır (40, 41). Başvuruyu takip eden ilk 6 saatte sıvı tedavisine cevap vermeyen hipotansiyon varlığında ortalama arteriyel basınç 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopressör başlanmalı, sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyonda veya laktat yüksekliğinde (≥ 4 mmol/L) volüm durumunu ve doku perfüzyonunu yeniden değerlendirilmeli (fizik muayene, santral venöz basınç ölçümü, yatak başı kardiyak ultrason, pasif bacak kaldırmaya cevap), yükseklik durumundatekrarlayan laktat ölçümleri yapılmalıdır (40,41).

Kaynak kontrolü: Mümkün olan en kısa sürede enfeksiyon kaynağının saptanması ve ortadan kaldırılması sepsis tedavisinde çok önemlidir. Hastaların büyük çoğunluğunda enfeksiyon kaynağı olarak genellikle pulmoner, genitoüriner, intraabdominal veya intravenöz bir katater bulunur. Kaynağın ortadan kaldırılması enfekte kataterlerin çekilmesi, intraabdominal enfeksiyonlardaise gerekirse cerrahiveya perkütan drenajla mümkündür (39).

Antimikrobiyal tedavi: Sepsis ve septik şok tanısından sonraki ilk 1 saat içinde IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (10). Sepsiste enfeksiyon odağı ve etken organizmanın belirlenemediği zamanlar sıktır. Böyle durumlarda antimikrobiyal tedavi ampirik olarak başlanmalıdır. Başlangıç ampirik tedavi, fokal enfeksiyon odağına, hastanın yaş grubuna, risk faktörüne, o bölge ve hastanenin mikroorganizma profili ve antibiyotik direnç durumuna, enfeksiyonun kazanılış yolu ve antibiyotiğin doku penetrasyonu ve toksistesine göre planlanır. Ampirik antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kültür örnekleri alınmış ve duyarlılık testleri yapılmış olmalıdır (42). Özellikle nozokomiyal enfeksiyonlarda metisiline dirençli S.aureus'un (MRSA) etken olabileceği düşünülerek MRSA'yı kapsayan ilaçlar mutlaka akla gelmelidir. Mevcut

etkenimiz vankomisine dirençli enterokok (VRE) ise başlangıç tedavisi linezolidi içermeli ancak istenmeyen etkileri (trombositopeni, anemi, serotonin sendromu) göz önünde bulundurulmalıdır. Daptomisin alternatif bir ajan olarak akılda tutulmalıdır ancak pnömoni kaynaklı sepsislerde pulmoner surfaktan ile inhibe edilebileceğinden kullanılmamalıdır (43). Ampirik antifungal tedavi, invaziv kandidiyaz riski yüksek olan hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bu nedenle ampirik antifungal tedavilerden yararlanabilecek hastaları belirlemek için biyobelirteçler veya klinik risk algoritmaları kullanılmalıdır. Uygun hastalarda septik şok sonrası 24 saatte başlanılan antifungal tedavinin yeterli kaynak kontrolüyle birlikte uygulanmasının, kandidemi ilişkili mortaliteyi yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir (44). Nötropeni olan veya başka bir enfeksiyon kaynağı nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda gelişen sepsiste kandida türlerini kapsayan ampirik tedavi verilebilir (bu tür hastalarda gelişen sepsisin neredeyse %10'unda kandida türleri etkindir). Kalıcı kateteri olan olan sepsis hastalarında da antifungal tedavi düşünülmelidir (43). Sepsis ve septik şokla ilişkili enfeksiyon durumlarında toplam tedavi süresi 7- 10 gün olmalıdır. Ancak; klinik yanıt yavaş olan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, bazı fungal ve viral enfeksiyonları olan ve nötropeni gibi immün yetmezliği olan hastalarda daha uzun süre antimikrobiyal tedavi uygulanabilir. İntraabdominal veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolünü takiben veya anatomik olarak komplike olmayan piyelonefrit varlığında ise daha kısa süreli antimikrobiyal tedavi verilebilir. Antibiyotik azaltımı için antimikrobiyal rejim günlük olarak değerlendirilmelidir. Başlangıçta septik görünen, sonrasında enfeksiyon lehine kanıt olmayan hastalarda düşük prokalsitonin düzeyleri ve benzer biyobelirteçler klinisyene ampirik antibiyoterapiyi kesmesi için yardımcı olmalıdır.

Sıvı tedavisi: Sepsiste sıvı tedavisinin ilk amacı intravasküler sıvı açığının kapatılmasıdır (42). Bu açığın kapatılması kardiyak fonksiyonlarda ve sistemik oksijenlenmede belirgin düzelme sağlayarak doku perfüzyonunu artırır (39). Verilen sıvı miktarı ortalama arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve idrar debisi gibi klinik gözlemler dikkate alınarak ayarlanmalıdır, fakat verilmesi gereken sıvı seçilirken kristalloid veya kolloid olması halen tartışmalı bir konudur (42). İlk tercih kristalloidlerdir, en sık kullanılan da izotonik salındır. Ancak aşırı yüklenmelerde salin infüzyonunun hiperkloremik metabolik asidoz ve buna bağlı akut böbrek hasarını arttırdığı

görülmüştür. Kolloid sıvılar diğer bir seçenektir. Bu solüsyonlar büyük oranda intravasküler alanda kalırlar ve transfüzyondan sonra uzun bir süre ozmotik gradienti korurlar (39). Yüksek miktarda kristalloid ihtiyacı olan hastalarda albümin desteği de önerilmektedir (41).

Vazoaktif ajanlar: Yeterli sıvıya rağmen (en az 30 mL/kg) yanıt alınamayan hastalar sıvı tedavisine cevapsız kabul edilip vazopressör ajanlar başlanmalıdır. Sepsiste ilk seçilecek olan vazopressör norepinefrindir (0.05 µg/kg/dk. ile başlanır, maksimum doz 2 µg/kg/dk. (45). Noradrenalin desteğine rağmen hedef ortalama arteriyel basınç (≥ 65 mm Hg)'ye ulaşamadıysa tedaviye vazopressin (0.03 ünite/dk.'ya kadar) ve/veya adrenalin eklenmesi önerilmektedir. Norepinefrine kıyasla dopamin kullanan hastalarda mortalite oranı yüksek bulunduğundan günümüzde sepsis tedavisinde artık önerilmemektedir (10). Vazopressörler başlandığında ortalama arteriyel basınca göre doz titrasyonu sağlanmalı ve klinik stabilite sağlandıktan sonra da doz titrasyonu ile ilaç azaltılmalıdır.

Kortikosteroidler: Septik şoklu hastalarda yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamıyor ise, intravenöz hidrokortizon (200 mg/gün) tedavisi verilmesi önerilmektedir. Yaşlı septik hastalarda yüksek doz glukokortikoid kullanımı, immünsüpresyona, glukoz regülasyonunun bozulmasına ve myonöropatiye neden olabilir (41). 2012 sepsis kılavuzunda steroid ihtiyacı olan hastaları belirlemek için adrenokortikotropik hormon uyarı testi yapılmaması önerilmektedir. Ayrıca septik şok durumu yoksa sepsis tedavisinde steroid verilmemesi önerilmektedir (46).

Kan Ürünleri Desteği: Miyokardial iskemi, şiddetli hipoksemi, akut kanama ya da iskemik koroner arter hastalığı gibi problemler yoksa ve doku hipoperfüzyonu yoksakan transfüzyonu için hemoglobin konsantrasyonu 7 g/dL'nin altına düşünceye kadar beklenmelidir (hedef hemoglobin değeri: 7-9 g/dL). Platelet desteği $< 10\ 000/\text{mm}^3$ durumunda kanama olup olmamasına bakılmaksızın, $< 20\ 000/\text{mm}^3$ olduğu durumunda da ciddi kanama riski söz konusu ise uygulanmalıdır. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv girişimlerde $>50\ 000/\text{mm}^3$ platelet sayısı gerekmektedir (41).

Eritropoetinin ciddi sepsis durumundaki anemilerde etkin olmadığı gösterilmiştir. Ancak eritrosit üretimini baskılayan renal yetmezlik gibi durumda eritropoetin verilmelidir. Planlanmış invazif prosedürler ya da kanama olmadan

pıhtılaşma anormalliklerinde laboratuvar pıhtılaşma testleri doğrulanmadan TDP kullanılmamalıdır (46).

Glisemik kontrol: Serum glukoz düzeyinin artması apoptoz ve iskemiye artırmaktadır. Ayrıca yara iyileşmesini de geciktirmektedir. Bu yüzden glukoz düzeyi bu hastalarda kontrol altında tutulmalıdır (47). Hipogliseminin sonuçları ve hasta üzerindeki etkileri göz alınarak, kan şekeri müdahale değeri > 180 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Ardışık ölçülen iki kan glukoz düzeyinin > 180 mg/dL saptandığında insülin tedavisi başlanmalı, serum glukoz düzeyi kontrol altına alınana kadar her 1-2 saatte bir ve kan glukoz seviyesi stabil olduğunda ise her 4 saatte bir ölçüm yapılmalıdır (48). Kan şekerinin 140-180 mg/dL aralığında tutulması önerilir.

Venöz tromboemboli profilaksisi: Şiddetli sepsisteki hastalarda prokoagülan faktörlerin artışına bağlı olarak görülen derin ven trombozu riski artar, bunu önlemek için düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılarak derin ven trombozu profilaksisi önerilmektedir (41).

Stres ülseri profilaksisi: Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte sepsisli hastalarda, mideye ait koruyucu mekanizmaların bozulması, mide mukozası hipoperfüzyonu ve artan asit üretimi sonucunda mukozal hasar meydana gelmektedir. Bu hastalarda stres ülseri önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Mekanik ventilatöre bağlı septik hastalarda stres ülser profilaksisi için H2 reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü verilmesinin gastrointestinal kanama riskini azalttığı düşünülmektedir (49).

Nutrisyon: Sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda kontrendike olmadıkça (intraabdominal sepsis, batin cerrahisi veya travma geçirme gibi) tek başına erken enteral beslenme başlanmalıdır. Yeterli enteral beslenemiyorsa parenteral beslenme ve enteral beslenme kombine edilmesi önerilir (50).

Mekanik ventilasyon: Mekanik ventilatör modu özellikle ARDS'li hastalarda kritik önem arz etmektedir. ARDS hastalarına düşük tidal volüm (6 mL/kg) verilmesi, expirasyon sonunda fazla akciğer kollapsından sakınmak için yüksek PEEP uygulanması ve plato basıncının ≤ 30 cm H₂O tutulması önerilmektedir (51). Aspirasyon riskini azaltmak ve ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) gelişimini önlemek için hastalarının yataklarının başının 30-45° kaldırılması önerilir. Şiddetli hipoksemisi olan hastalarda kurtarıcı tedavi olarak pron pozisyonu önerilmektedir. Pron

pozisyonundan fayda görmeyen hastalarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tedavisi düşünülmelidir. ARDS hastalarında akciğer ödemi artırılmamak için kısıtlı sıvı replasmanı yapılmalıdır (51).

Sedasyon ve analjezi: Mekanik ventilasyondaki sepsisli kritik hastalarda sedasyon gerektiği zaman sedasyon protokollerinin uygulanması önerilmektedir. Mekanik olarak ventile edilen septik hastalar için sedasyon uygulamaları gerekli ise aralıklı bolus sedasyonu veya devamlı infüzyon şeklinde sedasyonu önerilmektedir. Ara vermeyi takiben uzamış nöromusküler blokajın risklerinden dolayı septik hastalarda mümkünse nöromusküler bloke edici ajanlardan kaçınılmasını tavsiye edilmektedir (46).

1.2. Sitokinler

İmmun/inflamatuvar yanıtta katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20–30 kD ağırlığına sahip peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (52).

Tablo 9. Sepsiste sitokinler

Proinflamatuvar	Antiinflamatuvar
TNF- α	IL-10
IL-1	IL-4
IL-6	sTNFR
IL-8	IL-1Ra
PAF	IL-13

1.2.1. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

Konak hücrelerin gram (-) bakterilere karşı esas mediatörüdür. Diğer infeksiyöz organizmalara karşı yanıtta da rol oynar. LPS ile aktive olan mononükleer fagositler TNF' in hücresel kaynağıdır. T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast

hücreleri de bu proteini salgılar. İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 kD'dır. İki çeşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- α (orjinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (Lenfotoksin)'dir (53).

TNF'nin enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri şunlardır (54);

1. TNF, IL-1 ile endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. 2. TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır. 3. TNF, hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, C reaktif protein, α 1-asid glikoprotein, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır. 4. TNF, damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek koagülasyon sistemini aktive eder. 5. TNF, kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immun yetmezliğe neden olur. 6. TNF, deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur. TNF lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. TNF'nin bizzat kendisi deney hayvanlarında kaşeksiye neden olurken, IL-1 gibi sitokinler Tbc ve kanser gibi kronik hastalıklarda kaşektik duruma katkıda bulunurlar.

Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir ve serum TNF yoğunluğu artar. Bu yoğunluktaki TNF, dolaşımda kollaps ve DİK'e neden olur. Yani TNF, septik ve endotoksik şokun önemli bir mediatörüdür. Yüksek düzeyde infüzyonu ölümcüldür ve şok benzeri bir sendrom oluşturur (53).

1.2.2. Interlokin-6

İnflamasyonun erken döneminde, doğal immünite tarafından yapılan pro-inflamatuvar bir sitokindir. İnflamatuvar stimulusa yanıt olarak monosit / makrofajlar, B hücreleri, T hücreleri, timusun stroma hücreleri, megakaryositler, endotelial hücreler, keratinositler ve fibroblastlar tarafından sentezlenmekte ve yaklaşık 26 kD ağırlığındadır. Hipotalamus, ön hipofiz ve böbreküstü bezi korteksi de IL-6 yapımında rol almaktadır. Yapımı IL-1, TNF α , IFN- γ , PDGF (Platelet Derive Growht Factor; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü) ve virüsler tarafından induklenirken sentez ve salınımı IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilmektedir (55).

Septik durumlarda IL-6 endotel ve monositler tarafından üretilerek organlarda lökosit birikmesini sağlar (56). İnterlökin-6 doğal immüniteyi başlattığı gibi kazanılmış immünitenin fonksiyonunda da görevi vardır (57). İnterlökin-6'nın biyobelirteç olarak kullanıma uygun olmasının nedeni erken dönemde yükselmesi ve deneysel koşullar altında 2 saat içinde pik düzeylere ulaşmasıdır. Böylece klinik bulguların başlangıcından önce bilgilendirme potansiyeline sahiptir (57). İnterlökin-6 düzeyleri hem bakteriyel sepsis, hem kandida sepsiste yükselmektedir (58). Organ disfonksiyonunun artmasıyla IL-6 düzeyi de artar. Ayrıca artmış IL-6 düzeyleri CRP ve liposakkarid bağlayıcı protein gibi akut faz reaktanlarının üretimini de artırır (59).

Yüksek IL-6 düzeyleri artmış mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur. Sepsis ve septik şok/ağır sepsis tanısında PCT'nin sensitivitesi yüksek iken, IL-6'nın spesifitesi en yüksektir (60). İnterlökin-6 ölçümlerinin bu başarısına ve FDA onaylı IL-6 testleri geliştirilmesine rağmen, plazma IL-6 ölçümleri klinik pratikte henüz kullanılmamaktadır. Ölçüm tekniklerinin geçerliliği kanıtlanmıştır; hatta araştırmalarda yatak başı yapılabilen, hızlı IL-6 testleri dahi kullanılmıştır. Klinik pratikte kullanımının kısıtlı olmasının nedeni, teknik olmaktan ziyade, sonuçların yorumlanması ve hali hazırda kullanılan biyobelirteçlerle karşılaştırmasıyla ilgilidir. Günümüzde, IL-6 primer olarak inflamatuvar cevabın ciddiyetini belirlemek için kullanılmaktadır ve çoğu klinisyen başka bir biyobelirteçe ihtiyaç olduğunu düşünmemektedir. Genel görüş, hali hazırda tanı yöntemleriyle total ve diferansiyel beyaz küre sayısı, CRP ve hastanın klinik durumunun inflamatuvar yanıtın ciddiyetine karar vermede yeterli olduğudur. Remick ve ark. (61) tarafından yapılan fare deneylerinde erken IL-6 düzeylerinin mortalite ve tedavi yanıtını belirlediğini göstermiştir. Benzer, prospektif insan çalışmaları ile hastaların gidişatı ile IL-6 ölçümleri veya tedavi yanıtları daha iyi tanımlanana kadar plazma IL-6 ölçümleri deneysel olarak kalacaktır.

1.3. Sirtuin-1 Proteini

Başlangıç noktası maya olan sirtuinlerin, protein deasetilaz ve adenosin difosfat (ADP)-ribozil transferaz faaliyeti içerisindeki protein ailelerinden olduğu anlaşılmıştır. Sirtuin ailesinde yedi farklı alt grupları bulunmaktadır (SIRT 1-7) (62). Sirtuinler, NAD⁺ bağımlı deasetilaz (DAC) olarak ve/veya mono-ADP-ribosil

transferaz (ART) şeklinde hareket edebilmektedirler (63). Sirtuinler arasında SIRT1 en dayanıklı deasetilaz faaliyetini göstermektedir. Memeli sirtuinleri; insan metabolizması, yaşlanma, kanser ve hücre yaşamı da dâhil olmak üzere birçok hücre fonksiyonu etkilemektedir (64).

Sirtuin-1'in gen susturulması çalışmalarında, hücre döngüsü, DNA hasar onarımı ve yaşam süresi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. SIRT1; p53'ü lizin amino asid kalıntılarından deasetilize ederek transkripsiyonel sinyal etkinliğini azaltır. Oksidatif strese ve DNA hasarlanmalarına karşı programlı hücre ölümünü baskılar (64). SIRT1'in inflamatuvar süreçlerde, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar mediatörleri modüle ederek inflamasyonun düzenlenmesinde, hücre büyümesi ve metabolizmasının modülasyonu gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rolü olduğu gösterilmiştir (65).

1.4. Malondialdehit (MDA)

Vücutta oksidatif ve antioksidatif sistemler arasında hassas bir denge bulunmaktadır (66). Normal hücre metabolizma sürekli serbest radikal üretir; bu serbest oksijen radikalleri sahip oldukları paylaşılmamış elektronlarından dolayı kimyasal olarak oldukça reaktif moleküllerdir. Serbest oksijen radikalleri üretimi ve antioksidatif savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda, serbest oksijen radikallerinde artış meydana gelir. Vücut oluşan serbest radikallerin % 95'ni metabolizma için kullanırken, % 5' ini de reaktif oksijen ürünlerine dönüştürür. Reaktif oksijen ürünleri çift yönlü çalışabilir; redoks işlemlerinde mesajcı olarak da çalışabilir, normal hücre sinyalleşmesini de zedeleyebilir. Oluşan fizyolojik serbest oksijen radikalleri esasen antioksidatif savunma mekanizmaları ile nötralize edilir (67). Ancak bazı patolojik durumlarda reaktif oksijen ürünleri yapımı ve detoksifikasyonu arasındaki denge bozulur (68). Reaktif oksijen ürünleri organizmanın normal homeostazis sürecinde meydana geldiği gibi çeşitli dış etkenler ile de oluşabilir. Dış etkenler arasında, enfeksiyonlar, inflamasyon, ateroskleroz, karsinogenez, diyabet, oksijen toksisitesi, post-iskemik reperfüzyon hasarı ve radyasyon sayılabilir.

Hücrenin antioksidan seviyesini aşan serbest radikallerdeki artış, lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipid hidroperoksiti, aldehitlere ve diğer karbonil

bileşimlerine dönüşümü ile ortadan kaldırılır. Lipid peroksidasyonu sağlıklı dokularda oldukça düşük düzeylerde seyredir. Lipid peroksidin dönüştüğü bileşiklerden biri de malondialdehittir. MDA lipid hidroperoksidin seviyesini ve dolayısıyla serbest radikallerin arttığını gösterir. Malondialdehit [MDA; CH₂(CHO)₂] membran doymamış yağ asitlerin peroksidasyonunun son ürünüdür. Serumda MDA düzeyinin ölçümü, in vivo olarak serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği doku hasarının ve oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (69).

1.5. Akut Böbrek Hasarı

1.5.1. Tanım ve epidemiyolojisi

Akut böbrek hasarı (ABH), günler ya da haftalar içerisinde gelişen, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasına bağlı olarak metabolitlerin birikimi, ekstrasellüler volüm regülasyonunun bozulması, asit-baz ve elektrolit bozukluklarının geliştiği bir tablodur (70). Destek tedavilerine ihtiyaç gösterecek kadar şiddetli organ disfonksiyonu gelişir ise akut böbrek yetmezliği (ABY) şeklinde tanımlanmaktadır (71). Genellikle geri dönüşümlü olmakla beraber, uzun vadede kronik böbrek yetmezliğinin de önemli bir sebebi olduğu gösterilmiştir (72).

İnsidansı kullanılan tanımlamalara göre ve popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Hastanedeki hastaların %5-7'sinde ve YBÜ'deki hastaların %30'unda başvuruda veya takipte ABH gelişmektedir. ABD'de 1980'lerden günümüze ABH insidansında yaklaşık 4 kat artış olduğu ve ABH insidansının 1 000 000 kişi başına yıllık 500 vaka olduğu tahmin edilmektedir (73). Yakın zamanda yayınlanan 154 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde hastaneden yatan yetişkin hastaların %21,6'sında ABH geliştiği ve ABH gelişen hastaların %23,9'unda mortalite geliştiği gösterilmiştir (74). ABH, yatan hastalarda özellikle de YBÜ'detakip edilen hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir. ABH'nın özellikle yaşlı popülasyonda sıklığı giderek artmaktadır. KBH gelişimini ve/veya kötüleşmesini ve diyaliz bağımlılığı gelişim riskini artırır. Tüm bu nedenlerle bir halk sağlığı sorunudur (73).

1.5.2. ABH tanı ve sınıflama kriterleri

Literatürde akut böbrek yetmezliğini tanımlamak için birçok farklı tanım kullanıldığı görülmüştür. Bu durum kavram karışıklığına neden olur ve karşılaştırmaları zorlaştırır. 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) grubu tarafından bu kavram kargaşası için bir fikir birliği sağlanması amacıyla ortak bir rapor sunulmuştur. ABY tanısında ve evrelemesinde kullanılmak üzere RIFLE sınıflaması önerilmiştir. Buna göre akut böbrek hasarı risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure), kayıp (Loss) ve son dönem böbrek yetmezliği (End stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur (Tablo 10). İlk üç evre risk, hasar ve yetmezliği ifade ederek ABH tanımını kapsarken; son iki evre ise kayıp ve son dönem böbrek yetmezliğini ifade ederek ABH seyrindeki klinik sonuçları kapsamaktadır (75).

Tablo 10. RIFLE kriterleri

Sınıf	GFH kriterleri	İdrar çıkış kriterleri
R-Risk	Kreatinin artışı X 1.5 ya da GFR azalması >%25	<0.5 ml/kg/sa X 6 sa
I-Injury	Kreatinin artışı X 2 ya da GFR azalması >%50	<0.5 ml/kg/sa X 12 sa
F-Failure	Kreatinin artışı X 3 ya da GFR azalması >%75 ya da kreatinin artışı >4 mg/dl (akut artış >0.5 mg)	<0.3 ml/kg/sa X 24 sa (oligüri) ya da anüri X 12 sa
L-Loss	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-ESRD	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

ADQI grubu, Amerikan Nefroloji Topluluğu (ASN), Uluslararası Nefroloji Topluluğu (ISN), Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) ve Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) temsilcileri 2004'te bir araya gelerek AKIN (Acute Kidney Injury Network) kurulmuştur. ABH, böbrek fonksiyonlarında akut bir düşüş olarak tanımlanmış ve ABY'nin yerine kullanımı önerilmiştir. Yine aynı grup 2007 yılında ABH evreleme kriterleri yayınlamıştır (Tablo 11) (76).

Tablo 11. AKIN kriterleri

Evre	Serum kreatinin kriteri	İdrar çıkışı kriteri
1	Kreatinin artışı X 1.5-2 ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/sa X 6 sa
2	Kreatinin artışı X 2-3	<0.5 ml/kg/sa X 12 sa
3	Kreatinin artışı X 3 ya da >4mg/dl (akut artış >0.5 mg/dl) ya da RRT	<0.3 ml/kg/sa X 24 sa ya da anüri X 12 sa

RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliğini temel alarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı çalışmaları için 2012 yılında “The Kidney Disease/Improving Global Outcomes” (Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme) (KDIGO) tek ve bir basit tanımlama geliştirilmiştir. RIFLE ve AKIN kriterlerinde olduğu gibi bu sınıflamada da tanıda serum kreatinin değerleri ve idrar çıkışı kullanılmıştır. AKIN kriterlerinden farklı olarak son 7 gün içinde gerçekleştiği bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin değerinde bazale göre 1,5 kat artış tanımlamalara eklenmiştir ve ABH 3 evreye ayrılmıştır (77).

Tablo 12. KDIGO Rehberine göre ABH tanı kriterleri

48 saat içinde serum kreatinin değerinde $\geq 0,3$ mg/dL artış olması,
Son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin değerinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış olması,
İdrar çıkışının son 6 saattir 0,5 mL/kg/saatten az olması

Tablo 13. KDIGO'ya göre ABH evrelemesi

Evre	Serum kreatini düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥ 0.3 mg/dl artış	6-12 saattir <0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saattir <0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin >4.0 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1.73 m ² azalma	≥ 24 saattir <0.3 ml/kg/saat ya da ≥ 12 saattir anüri

1.5.3. ABH sınıflandırma

ABH, patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. En sık görülen tipi prerenal ABH'dır ve vakaların %55-60'ını oluşturmaktadır. Renal (intrinsik) ABH görülme oranı %35-40

ve ürener sistemin tıkanıklığının neden olduğu postrenal ABH oranı ise vakaların %5'ini oluşturmaktadır (78).

Tablo 14. ABH nedenleri

<i>Prerenal Nedenler</i>	<i>Renal Nedenler</i>	<i>Postrenal Nedenler</i>
İntravasküler volüm kaybı (hipovolemi) -Kanamalar -Gastrointestinal sıvı kaybı -Renal kayıp -Yanık	Böbreğin arter ve venlerini tutan hastalıklar -Aort diseksiyonu -Trombolitik hastalıklar -Bası (tümör, apse vb.)	Ekstrinsik nedenler -Dışardan tümör, hematoma bağlı bası, prostat hipertrofisi
Kardiyovasküler nedenler -Kalp yetmezliği -Perikardiyal Hastalıklar -Aritmi -Pulmoner emboli -Pulmoner hipertansiyon	Akut Tübüler Nekroz -Nefrotoksik ilaç -Ağır metaller -İskemi (hipoksik nedenler sonucu)	İntrinsik nedenler -Taş, pıhtı, tümör
Sistemik vazodilatasyon/renal vasokonstriksiyon -Sepsis -Karaciğer yetmezliği -Anafilaksi -Hiperkalemi -İlaçlar (ACE inhibitörleri, siklosporin vb.)	Tübülointerstisyel hastalıklar -İnterstisyel nefrit -Piyelonefrit -İdiyopatik	
	Glomerüler hastalıklar -Glomerülonefrit -Vaskülitler -Malign hipertansiyon	

1.5.3.1. Prerenal azotemi

Prerenal azotemi ABH'nın en sık görülen şeklidir. Renal plazma akımının ve intraglomerüler hidrostatik basıncın normal glomerüler filtrasyonu sağlayacak şekilde olmaması nedeniyle serum kreatinin ve/veya BUN konsantrasyonunda artış meydana gelmesidir. Hipovolemi, kalp debisinde azalma, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve anjiyotensin II inhibitörleri prerenal azoteminin en sık sebepleridir. Tanım olarak, prerenal azotemi, böbrek parankimine zarar vermez. Parankimal kan akımı ve intraglomerüler hemodinamikler düzeltildiğinde geri dönüşümlüdür. Ancak uzun süren prerenal azotemi akut tübüler nekroz (ATN) olarak adlandırılan iskemik hasara yol açabilir (79).

1.5.3.2. Renal parankimal hastalık

Böbrek dokusundaki sorunlardan kaynaklanan ABH tablosudur. Glomerüller, tübüler ve intersitisyel, vasküler olmak üzere anatomik yapılara göre sınıflandırılmaktadır. En sık görülen formu %85 ile ATN'dir. ATN patogenezi genellikle multifaktöriyeldir ve iskemi, inflamasyon ve toksin üçlüsünün değişik oranlarda karışımı ile ortaya çıkar. İntrensek ABH'nın en sık sebepleri sepsis, iskemi ve nefrotoksinlerdir (endojen ve eksojen) (79).

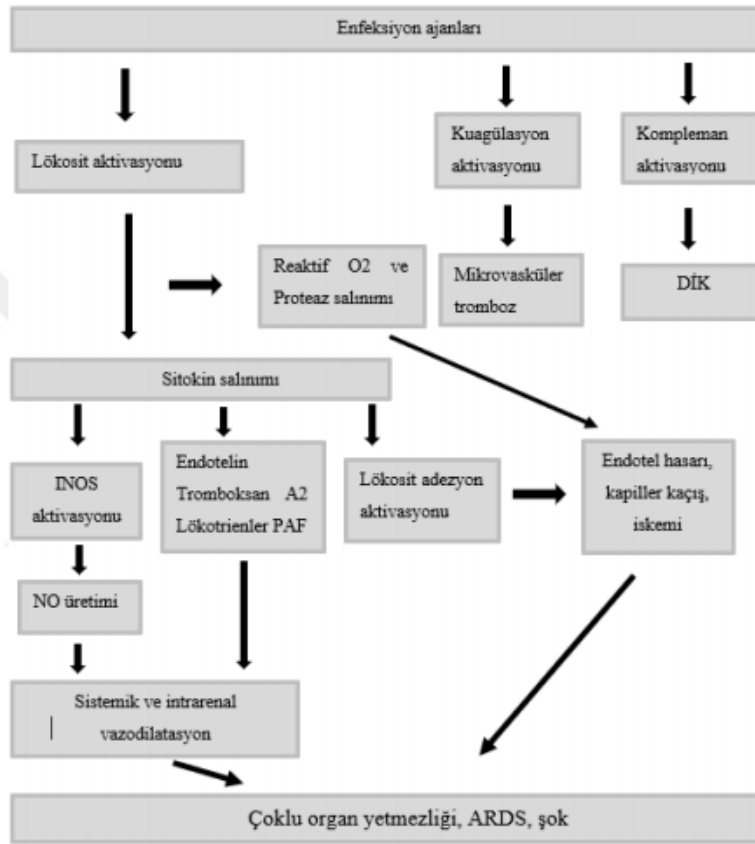
1.5.3.3. Postrenal obstrüksiyon

İdrarın akımının engellenmesi ile ortaya çıkan ABH'dır. Mesane çıkışı obstrüksiyonunda, bilateral üreter obstrüksiyonunda veya soliter böbreği olanlarda tek taraflı üreter obstrüksiyonunda görülür (79). Erkek üretrasının daha uzun olması ve prostat patolojilerinin görülebilmesi sebebiyle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Üriner sistem neoplastik hastalıkları ve üriner sistem taş hastalığı diğer nedenleridir (80). Obstrüksiyon saatler veya günler içinde üriner sistemin lümen içi basıncını yükseltir. Pelvis renalis ve toplayıcı tübüller aracılığı ile artan basınç glomerüllere yansır. Bunun sonucunda GFH azalır. Obstrüksiyonun erken döneminde böbrek kan akımı artarken, sonrasında arteriollerde vazokonstrüksiyon gelişimi ile GFH'nın daha da düşmesine neden olur (79).

1.6. Sepsis ve ABH

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde ABH görülür. ABH'nın %50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur. Sepsis ilişkili ABH varlığında mortalite septik hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir. Sepsisin şiddeti arttıkça akut böbrek hasarı görülme sıklığı artmaktadır. Sepsiste ABH görülme sıklığı %19 iken kan kültürü pozitif septik şokta ise %51'dir (81). Gözlemsel bir çalışmada ABH ve sepsis arasındaki ilişki incelendiğinde 611 ABH hastasından %28'inde ABH gelişiminden önce sepsis tanısı olduğu, %40'ında ABH sonrasında sepsis geliştiği, %32'sinde sepsis gelişmediği saptanmıştır. ABH sonrasında sepsis gelişenlerde mortalite %44 görülürken sepsis gelişmeyenlerde mortalite %21 saptanmıştır (82).

Sepsis jeneralize inflamatuvar ve prokoagulan yanıtı neden olarak diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetersizliğine yol açar (Şekil 3). Çoğu zaman sepsis ilişkili ABH, sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir. Diğer organların işlev yetersizliklerinden sorumlu patofizyolojik mekanizmaları paylaşmasına rağmen, nefronun yüksek derecede organize yapısı hasara karşı farklı yanıtı neden olur. Bununla birlikte yeni kanıtlar sepsis ilişkili ve sepsis dışı ABH'ların farkı patolojik mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir (83).

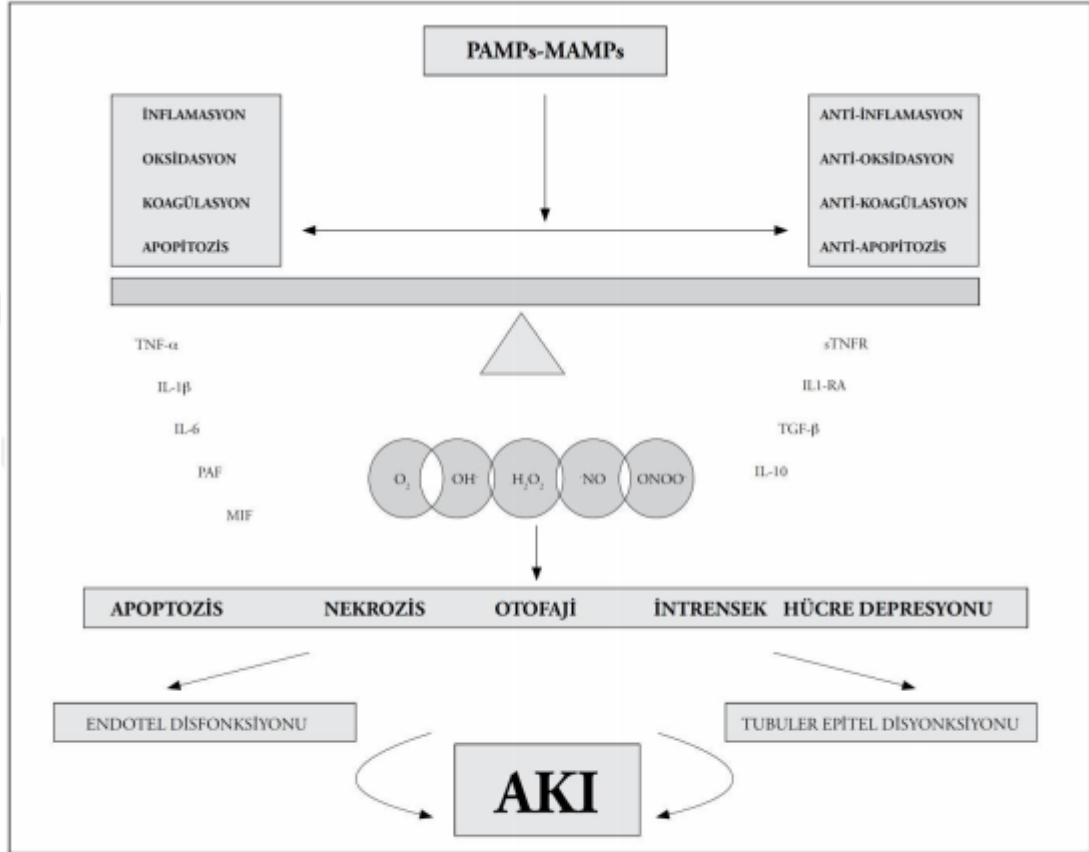


O2: Oksijen, **INOS:** Endojen NO sentezi, **NO:** Nitrik oksit, **PAF:** Proteaz aktive edici faktör, **DİK:** Dissemine intravasküler kuagülasyon, **ARDS:** Akut respiratuar distres sendromu

Şekil 3. Çoklu Organ Yetmezliği Patogenezi

Renal iskemi, akut tübüler nekroz, hücresel hasardan kaynaklanan mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak sepsis ilişkili akut böbrek hasarının geliştiği düşünülmektedir (84). Buna karşın AHB'nın renal perfüzyon bozukluğu olmadan da görülmesi patofizyolojinin tek başına mikrosirkülasyon bozukluğu olmadığını düşündürmektedir (85,86). Sepsis ilişkili ABH'na neden olan muhtemel

mekanizmalar; iskemi-reperfüzyon hasarı, doğrudan inflamatuvar hasar, koagulasyon ve endotel hücre disfonksiyonu ve apoptozdur (87). Kesin olarak bilinen bir şey var ki o da yüksek sitokin seviyeleri (IL-1,IL-6,TNF ...) ile ABH'nın kötüleştiğidir (88). Bu sitokin fırtınası neticesinde tübüler ve glomerüler hücreler, podositler fonksiyon kaybına uğramakta ve ömürleri kısalmaktadır (Şekil 4).



PAMPs, pathogen associated molecular patterns; MAMPs, microbial associated molecular patterns; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; PAF, platelet activating factor; MIF, migration inhibitory factor; sTNFr, solubl TNF receptor; AKI: akut kidney injury

Şekil 4. Sepsis ve Sepsis İlişkili-ABH Patofizyolojisi

Gram negatif bakteri ilişkili sepsislerde lipopolisakkaritin kan konsantrasyonundaki artışa bağlı sitokin ve nitrik oksit salınımı olmaktadır. LPS'in biyolojik olarak aktif bileşeni lipit A yoluyla LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlanır (89). LPS-LBP kompleksi yardımcı reseptör CD-14'e bağlanır ve monositler, makrofajlar ve nötrofiller üzerinde hücre yüzeyi TLR-4-MD-2 kompleksi ile etkileşime yol açar. Bu kompleks bahsedilen hücreler dışında böbrek tübül epitel hücresi dahil başka hücrelere de bağlanabilir (90). Bu hücreler daha sonra myeloid

farklılaşma primer yanıt geni (MyD88) bağımlı ve MyD88 bağımsız bir yol ile sitokinler üretmek için uyarılır (91).

Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinler LPS maruziyeti sonrası ortaya çıkar ve farklı hücrelerde spesifik reseptörlerine bağlanırlar (92). Böbrekte glomerüler endotel hücrelerinde TNF reseptörü 1'e bağlanırken tübüler epitel hücrelerinde ise TNF reseptörü 2'ye bağlanır (93). Bir çeşit reaksiyon zincirinden sonra indüklenebilir NO sentetaz (iNOS) geninin transkripsiyonu ve iNOS mRNA'sının translasyonu NO oluşumuna neden olur (94). Sepsis sırasında ortaya çıkan fazla miktarda NO vazodilatasyon yaparak septik şok oluşumundan sorumludur. Arteriyel volümdeki azalma, sempatik aktivite artışı ve anjiyotensin üretimi baroreseptörler tarafından algılanır. Sodyum ve suyun tutulması ile intrarenal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülür (95).

LPS'in hayvan modellerinde belirgin hipotansiyon yapmadan böbrek yetmezliği yaptığı gösterilmiştir (96). Hayvan modellerinde renal hiperperfüzyon ve intrarenal vazodilatasyona rağmen sepsiste akut böbrek hasarı oluşabileceği gösterilmiştir (97). Sistemik inflamasyon sırasında ortaya çıkan kortikal mikrovasküler perfüzyonun azalmasıyla sağlam bir böbrek kan akımı olsa bile mikrovasküler yataklarda yeterli perfüzyon sağlanamamaktadır (98, 99). Oluşan mikrovasküler şantlar ile hipoperfüzyon ve hipoksi bölgeleri oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda LPS kaynaklı endotel hasarında mikrodolaşım regülasyonunun bozulduğu saptanmıştır (100). Benzer şekilde endotel disfonksiyonu ile birlikte vasküler geçirgenliğin artışı ve intersitisyel ödemde artış olur. Sonuç olarak intersitisyel ödem artışına bağlı oksijenin hücrelere ulaşması için aşılması gereken difüzyon mesafesi artar ve hipoksi riski artar (101). Böbreğin kapsüllü bir organ olduğu göz önüne alındığında, doku ödemi, venöz çıkış basınçlarının artmasına, konjesyonun artmasına ve sonuç olarak mikrovasküler perfüzyon bozukluğunun devam etmesine katkıda bulunur (102, 103).

Sepsis ilişkili ABH renal kan akımının korunmasına ve bazı durumlarda artmasına rağmen azalmış GFH ile ilişkilidir. Böbrek kan akımının korunmasına rağmen efferent arteriolün afferent arteriole göre daha fazla dilate olması nedeniyle glomerül içindeki basıncın düşmesinin bu duruma yol açtığı öne sürülmektedir. Ancak insandaki sepsis ilişkili ABH tablosunda bu mekanizmanın ne kadar geçerli olduğu

henüz kesinlik kazanmamıştır. Sepsis ilişkili ABH'nın patogenezinde bu çoklu mekanizmaların rolünü ve zamanlamasını daha iyi anlamak ve bu hasta popülasyonundaki sonuçları iyileştirmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (104).

1.7. Glukokortikoidler

1.7.1. Glukokortikoidlerin immunolojik ve anti-inflamatuvar etkileri

İmmün hücrelerde glukokortikoidlere yüksek duyarlılıkta reseptörler bulunur. Glukokortikoidlerin immun ve inflamatuvar yanıtları in vitro olarak açıklanmış olmasına karşın klinik durum hala tartışmalıdır. Suprafizyolojik dozlarda anti inflamatuvar etkileri gözlenmiştir. Glukokortikoidler lenfositler, monositler, makrofajlar, eosinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve bazofilleri etkiler. Glukokortikoid verilmesi sonrasında dolaşımda lenfositler azalırken, karşıt olarak granülositler dolaşımda artar, inflamatuvar alanlara nötrofil göçü inhibe olur ve lokal inflamatuvar reaksiyon azalır. Makrofaj sekresyonu göçü inhibe edici faktör tarafından inhibe olur. Glukokortikoidler eosinofil apoptozunu uyarır (105).

Glukokortikoidler inflamasyon sırasında sitokin yanıtını düzenler. Bunun hücre düzeyindeki yansıması, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon- γ , TNF- α), kemokinler, ökasonoidler, bradikinin ve göçü inhibe edici faktörün inhibisyonudur. Aynı anda IL-1 reseptör agonisti, TNF reseptör, IL-10 ve transforming growth faktör - β gibi anti inflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır. Bu anti inflamatuvar aktivite siklooksijenaz-2 ve uyarılabilir nitrik oksid (NO) sentaz üretimi inhibisyonu ile tamamlanır. Glukokortikoidler lipokortin-1 üretimini uyarır, bu da lökotrienler ve fosfolipaz-A2 sentezini inhibe eder (105).

1.7.2. Glukokortikoidler ve sepsis

Katekolamine bağlı septik şokta yerine koyma tedavisinde belirsizlik halen devam etmektedir. Septik şok, gizli bir adrenal yetersizlik veya periferik glukokortikoid direnci gibi komplike durumlarla ortaya çıkabilir. Septik şok hastalarının %50' sinden fazlasında 250 μ g tetrakosaktrin verilmesine karşın maksimal artışın 9 μ g/dL' den az olması gizli bir adrenal yetersizliği göstermektedir. Bu

hastalarda noradrenaline dirençli hipotansiyon ve yüksek ölüm riski saptanmıştır. Septik şok gelişen hastalarda görülen periferik glukokortikoid direnci sendromunda, periferik mononükleer lökositlerde glukokortikoid reseptör duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Geçici adrenal yetersizlik sepsis ve septik şoku aktive edici faktör olup, glukokortikoid kullanımı ile düzelmektedir. Sepsiste çeşitli faktörler hipotalamohipofizer aks yanıtını etkiler. Altta yatan hipofiz ya da adrenal patoloji sepsis ile uyarılan akut adrenal yetersizliğe neden olur. Postmortem çalışmalarda septik şoktan ölenlerin %30' unda bilateral adrenal kanama görülmüştür (105).

Birçok çalışmada adrenal yetersizliğin sıklığı gösterilmiştir. Ağır sepsis sırasında hipotalamo hipofizer aks disfonksiyonu ortak ya da birbirinden ayrı nedenlerle ortaya çıkmakla birlikte, başlıca neden adrenal yetersizlik ve glukokortikoidlere periferik direnç gelişmesidir (105).

Septik şok sırasında ve sonrasında adrenal fonksiyonun çalışıldığı 20 hastanın 13' ünde adrenal yetersizlik görülmüştür. Başka bir çalışmada 59 septik hastanın %25' inde adrenal yetersizlik ve %17' sinde hipotalamo-hipofizer aks yetersizliği saptanmıştır. 189 ağır sepsis hastasının incelendiği bir başka çalışmada ise hastaların %10' unda adrenal yetersizlik gelişmiştir. Adrenal yetersizlik mortalitede belirgin artış ile birlikte (105).

1.7.3. Deksametazon

Güçlü antiinflamatuvar özelliği olan florinlenmiş bir prednizolon türevidir. Kimyasal yapısı, 9 α -fluoro-16 α metilprednizolon, kimyasal formülü ise C₂₂H₂₉FO₅ şeklindedir. (106). Farmakokinetik olarak İv/im. antiinflamatuvar etki birkaç dakikada başlar. Maksimum etkiyi 12- 24 saatte gösterir ve etkisi 36-54 saat sürer (107). Karaciğerde metabolize edilir. Metabolizmasında CYP3A4 enzimi görev alır. Metabolitleri böbreklerden atılır (107).

Antiinflamatuvar etkilerini fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek gösterirler. Böylece arasıdonik asit oluşumunu inhibe ederek hem sikloksilenaz hem de lipoksijenaz yolunu bloke ederler. Böylece bütün eikazanoidlerin (prostaglandinlerin, prostasiklinin, tromboksanların, lökotrienlerin ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar. Bu eikazonoidlerin hepsi inflamasyon oluşumunda değişik derecede rol

oyunlar (108). Ayrıca antiinflatuvar hücrelerin sayısını ve aktivitelerini azaltırlar (106).

Deksametazon ilk olarak kemoterapi alan kanserli hastalarda antiemetik olarak etkili bir şekilde kullanılmış, erişkinlerde laparoskopik ve jinekolojik cerrahide ve çocuklarda tonsillektomi ve şaşılık cerrahisinde postoperatif bulantı ve kusmanın profilaksisinde etkinliği gösterilmiştir (86). Ayrıca beyin ödemi tedavisinde, spinal kord basılarında, hematolojik malignitelerde, alerjik şokta tedavi edici amaçla kullanılır (106).

Tablo 15. Glukokortikoidlerin başlıca anti-inflatuvar etkileri (105)

Anti enflatuvar etki	Ayrıntı
Proinflatuvar sitokin üretimi	IL-2,IL-3,IL-4(?),IL-5;IFN- γ ,GM-CSF sentezi inhibisyonu IL-1,TNF- α ,IL-6,IL-8,IL-12,MIF sentezi IL-8 sentezi inhibisyonu
Anti-enflatuvar sitokin üretimi	IL-10, TGF- β , IL-1 reseptör antagonistleri sentezinde artma
Enflatuvar hücre göçü	Kemokin üretiminde baskılanma MIF ve lipokortin-1 üretimini uyarma
Enflatuvar mediyatör ekspresyonu	Çözünabilir PLA2 inhibisyonu, COX-2 ve NOS sentezini baskılar
Hücre membranı marker ekspresyonu	Makrofaj ve monositlerde CD14 ekspresyonu inhibisyonu Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu
Apoptoz	Eosinofil ve olgun T lenfositleri apoptozu aktivasyonu

Tablo 16. Steroidlerin etkinlikleri (105)

Bileşik	Anti enflatuvar güç	Na tutuş gücü
Hidrokortizon	1	1
Prednison	4	0.8
9 α florokortizon	10	125
Metilprednisolon	5	0.5
Betametazon	25	0
Deksametazon	25	0

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi bünyesinde bulunan Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (FÜHADEK) onayı alındıktan sonra (Tarih: 01/10/2020, Toplantı: 2020/13, Protokol No:2020/88) etik ilkelerine riayet edilerek ve hayvan refahı göz önünde bulundurularak yapıldı. Çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM)’den temin edilen 21 adet erkek BALB-c farenin (yaş:8 haftalık) böbrek dokuları kullanıldı. Hayvanlar rastgele 3 gruba ayrıldı ve kontrol, sepsis ve sepsis+dex grupları oluşturuldu. Hayvanlar kontrollü bir ortamda, 12:12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde, 22 ± 2 °C’de, altlıkların günlük olarak değiştirildiği, havalandırma sistemine sahip bir ortamda, özel olarak üretilen kafeslerde barındırıldı. Hayvanlara yem ve su ad libitum olarak verildi.

2.2. Laboratuvar Analizleri

2.2.1. Biyokimyasal Parametreler

Elde edilen serumlardan aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), BUN, kreatin parametrelerinin ölçümleri Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim dalında bulunan otomatik biyokimyasal analizör (Samsung Labgeo PT10V, Samsung Electronics Co., Suwon, Güney Kore) cihazında yapıldı.

2.2.2. Böbrek MDA Analizi

Böbrek malondialdehit düzeyleri (Sahin ve ark. (109)’nin bildirdiği yöntemle göre belirlendi. Böbrek örneklerinden 0,5 g alınarak, 1 ml ultra saf su, 100 µl butil hidroksi tolüen (500 µg/ml; 2,6-di t-butyl-p-kresol, BHT) ve 1 ml 0.5 M perklorik asit (HClO₄, % 60, Riedel, Almanya) ile ultratürax mekanik homojenizatör yardımıyla parçalandı. Örnekler kapaklı polipropilen santrifüj tüplerine alındı ve vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra 5000 rpm devirde 4 °C’de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant dikkatlice viallere alınarak dokularda ekstraksiyon işlemi tamamlandı.

Kalibrasyon grafiği oluşturulmak ve hesaplamalarda kullanmak üzere MDA (1,1,3,3-tetraethoksi-propan, Sigma-Aldrich, Almanya) standartları hazırlandı. MDA standardı için tetraethoksi-propandan 10 µl hacimde alınarak 10 ml'lik kapaklı bir cam tüpe alındı. Hacim 0.1 M hidroklorik asit (HCl, %37, Merck, Almanya) ile 10 ml hacme tamamlandı. Benmaride (Memmert, Almanya) 100 °C'de 5 dk kapak kapalı şekilde muamele edildikten sonra soğutuldu ve ultra saf su ile 100 ml hacme tamamlandı. Elde edilen solüsyon 2.92 µg/ml MDA içermektedir (110).

MDA analizlerinde kolon olarak C18 (ODS-3, 5 µm, 4.6 x 250 mm, Inertsil, GL Sciences, Japonya), hareketli faz olarak ise pH: 3.6 olarak ayarlanan 30 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄, Merck, Almanya) – metanol (CH₄O, Sigma-Aldrich, Almanya) karışımı (% 82.5–17.5; v/v) kullanıldı. Analiz şartları; kolon fırını sıcaklığı 30 °C, hareketli faz akış hızı 1 ml/dk, enjeksiyon hacmi 30 µl, dalga boyu 250 nm ve analiz süresi 10 dk olacak şekilde ayarlandı. Örneklerde MDA için alıkonma süreleri sırasıyla yaklaşık 5 ve 3.4 dakika olarak belirlendi. Böbrek örneklerinin MDA düzeyleri (3.43, 8.08, 5.39) nmol/mg protein olarak bulundu.

2.2.3. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ve Western Blot Analizleri İçin Örneklerin Hazırlanması

Böbrek doku örneklerinin homojenizasyon işlemi Orhan ve arkadaşlarının çalışması baz alınarak yapıldı (111). Hazırlanan homojenatlar +4 °C de 60 dakika süre zarfında 15.000 x g'de santrifüj işlemine tabi tutuldu. Elde edilen bu ilk süpernatantlar eppendorf tüplerine alındı. Pelletler, aynı hacimde eklenen homojenizasyon solusyonunda [25 mM Tris-HCl (pH= 7.4), 0.1mM PMSF, % 2'lik TritonX –100 ve % 1'lik SDS] tekrar süspanse edildi. Yapılan bu işlemden sonra +4 °C'de 2 saat inkübasyon için bekletildi ve homojenatlar soğutmalı santrifüjde 4 °C'de 60 dakika süreyle 15.000 x g'de santrifüj işlemine tabi tutularak bu süpernatantlar, mikrosantrifüj tüplerine alındı.

2.2.4. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) Analizleri

SDS-PAGE elektroforez jel çalışma sisteminde akrilamid monomerlerinden faydalanılmaktadır. Jel sistemde kullanılan güç kaynağından gelen elektrik akımından dolayı protein molekülleri negatif (-) kutuptan pozitif (+) kutuba doğru hareket ederler.

Çalışmada kullanılan protein molekülleri, 0-43 kDa arasında ise akrilamidin konsantrasyonu % 15, protein molekülleri 40 kDa'dan daha fazla ise akrilamidin konsantrasyonu % 10'na ya da daha aşağıya çekilmektedir. Protein molekülünün ağırlığı ile akrilamidin konsantrasyonu ters orantılıdır, ağırlık artıkça, konsantrasyon düşürülmektedir. Akrilamid konsantrasyonundaki artış jelin içerisinde var olan boşlukların daha fazla sıklaşmasına neden olmaktadır, bu nedenden dolayı protein molekülleri daha yavaş hareket ederler.

Kullanılan Çözeltiler

- 1- 1.5 M Tris-HCl (pH 8.8)
- 2- 0,5 M Tris-HCl (pH 6.8)
- 3- % 10 Sodyum dodesilsülfat çözeltisi (SDS)
- 4- %30 Akrilamid/Bisakrilamid çözeltisi
- 5- %10 Amonyum persülfat çözeltisi (APS)
- 6- N, N, N, N, -tetrametil-etilendiamin (TEMED)
- 7- Gliserin
- 8- 2-β-merkaptoethanol
- 9- %0,05 Bromofenol blue çözeltisi
- 10- Boyama çözeltisi (Stain solusyon/100 ml):
- 11- %0,1 Coomassie blue R-250
- 12- %45 Metanol
- 13- %10 Glasiyal asetik asit
- 14- %45 Distile su
- 15- Boya çıkarma çözeltisi (Destain solusyon/100ml):
- 16- %45 Metanol
- 17- %10 Glasiyal asetik asit
- 18- %45 Distile su
- 19- Tank solusyonu (Running buffer, pH 8.3):
- 20- Tris base 9,0 gr
- 21- Glisin 43,0 gr
- 22- Distile su 600 ml

SDS-PAGE için Jellerin Hazırlanması

<u>Ayırma jelinin hazırlanması (%12)</u>	<u>Miktar</u>
Distile su	3.35 ml
1,5 M Tris-HCl (pH 8,8)	2.5 ml
% 10 SDS	100 µl
Akrilamid /Bis (%30)	4.0 ml
Amonyum persülfat (%10)	50 µl
TEMED	5µl
Toplam	10.0 ml

<u>Yükleme jelinin hazırlanması (%4)</u>	<u>Miktar</u>
Distile su	6.1 ml
0.5 M Tris-HCl (pH 6.8)	2.5 ml
SDS (%10)	100 µl
Akrilamid-Bis (%30)	1.3 ml
Amonyum persülfat (%10)	50 µl
TEMED	10 µl
Toplam	10.0 ml

<u>Örnek solusyonların hazırlanması</u>	<u>Miktar</u>	<u>Son konsantrasyon</u>
1 M Tris-HCl (pH6.8)	1.25ml	0.125M
% 10 SDS	1.6ml	%4
%0.05 bromofenol blue	0.2 ml	%0.002
Gliserol	0.8 ml	% 20
2-β-merkaptoethanol	0.4 ml	%10
Distile su	3.75 ml	-
Toplam	8.0 ml	-

2.2.5. Western Blot Analizleri

Böbrek dokularına ait ekstraktlar, proteaz inhibitörü kokteyli eklenmiş fosfat tamponu tuzu (PBS) içerisinde homojenize edildi ve nano drop cihazı ile toplam protein oranları belirlendi (MaestroGen, Las Vegas, NV, USA). Spesifik proteinlerin aktarılacağı nitrosellülöz membranlar (Schleicher and Schuell Inc., Keene, NH, USA), PBS solüsyonu ile yıkanarak, primer antikorların uygulanmasından 1 saat öncesine kadar % 1'lik sığır serum albumini (BSA) içeren kaplarda bekletildi. Membranlar bir gece boyunca TNF ALFA, IL-6 VE SIRT1 primer antikorları (Abcam, Cambridge, UK) ile buzdolabında +4°C'de inkübe edildi. Sonraki gün, membranlar uygun oranda seyreltilmiş olan (1:1000) konjuge sekonder antikor ile laboratuvar ortamında 1'er saat

muamele edildi. Proteinlerin yüklenme oranları β -aktin'espesifik bir monoklonal antikor ile kontrol edildi (A5316; Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Spesifik bağlanma düzeyleri, di-amino-benzidin (DAB) ve H_2O_2 substratları kullanılarak daha önceden bildirilen yöntemdeki gibi saptandı (112). Nitroselüloz membranların kuruması beklendikten sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların göreceli yoğunlukları Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ Standart sapma, sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan ikiden fazla verilerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA kullanılmıştır. Anlamlılığın nereden kaynaklandığını bulabilmek için Post Hoc testi olarak Tukey HSD analizi yapılmıştır. İki ölçümsel verinin karşılaştırılması için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya bazal diyetle beslenen ve septik şok indüklenmeyen 7 fare, LPS ve Galaktozamin ile septik şok indüklenen ve DMSO uygulanan 7 fare ve LPS ve Galaktozamin ile septik şok indüklenen ve deksametazon (DEX) uygulanan 7 fare dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki farelerin ALT değeri ortalaması $35,14 \pm 5,40$ IU/L, sepsis grubunun ALT değeri ortalaması $1047,71 \pm 87,48$ IU/L ve DEX grubunun ALT değeri ortalaması ise $453,00 \pm 35,47$ IU/L olarak bulunmuştur. Sepsis grubunun ALT değerinin kontrol grubunun ALT değerinden 29,8 kat, DEX grubunun ALT değerinin kontrol grubunun ALT değerinden 12,9 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında ALT açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). Buna göre sepsis ve DEX grubunun ALT değerinin kontrol grubunun ALT değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). DEX verilen grupta ALT değerinin sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0,0001$).

Bazal diyetle beslenen ama septik şok uygulanmayan kontrol grubunun AST değeri $53,57 \pm 11,43$ IU/L, sepsis grubunun AST değeri $1644,29 \pm 73,40$ IU/L ve DEX uygulanan grubun AST değeri $500,57 \pm 37,67$ IU/L şeklinde olduğu görülmüştür. Sepsis grubunun AST değerinin kontrol grubunun AST değerinden 30,7 kat, DEX grubunun AST değerinin kontrol grubunun AST değerinden 9,3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu üç fare grubu arasında AST açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). Sepsis ve DEX grubunun AST değeri kontrol grubunun AST değerinden anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,0001$). Aynı zamanda DEX verilen gruptaki farelerin AST değeri ortalamasının sepsis grubundaki farelerin ortalamasından anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0001$).

Septik şok uygulanmayan kontrol grubunun BUN değeri ortalaması $15,24 \pm 0,86$ mg/dl, sepsis grubunun BUN değeri ortalaması $23,89 \pm 2,04$ mg/dl ve DEX verilen grubun BUN değeri ortalaması $18,87 \pm 1,19$ mg/dl olarak belirlenmiştir (Şekil 5). Sepsis grubunun BUN değerinin kontrol grubunun BUN değerinden 1,6 kat, DEX grubunun BUN değerinin kontrol grubunun BUN değerinden 1,2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol grubu, sepsis grubu ve DEX grubu arasında BUN değeri

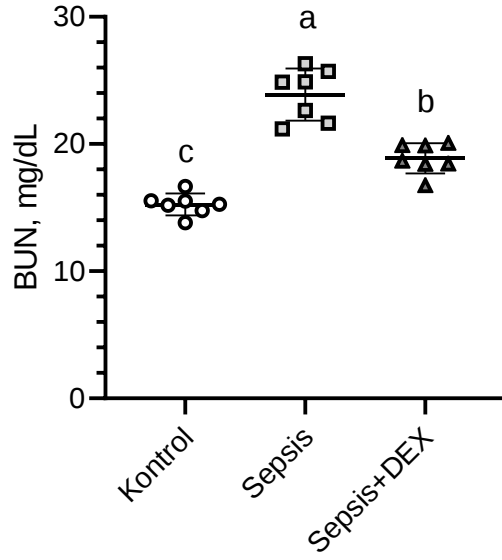
açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.0001$ ve $p=0,001$). Bu teste göre sepsis grubu ve DEX verilen gruptaki BUN değerinin ortalaması kontrol grubunun BUN değerinin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.0001$ ve $p=0,001$). Sepsis grubunun BUN değerinin DEX grubunun BUN değerinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,0001$).

Grupların serum kreatinin düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubunda $0,39\pm0,04$ mg/dl, sepsis grubunda $0,68\pm0,05$ mg/dl ve DEX grubunda ise $0,47\pm0,04$ mg/dl olarak bulunmuştur (Şekil 6). Sepsis grubunun kreatinin değerinin kontrol grubunun kreatinin değerinden 1,7 kat, DEX grubunun kreatinin değerinin kontrol grubunun kreatinin değerinden 1,2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur Üç grup arasında kreatinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Sepsis ve DEX grubunun kreatinin değeri, kontrol grubunun kreatinin değerinden anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,0001$ ve $p=0.003$). DEX grubunun kreatinin değeri sepsis grubunun değerinden anlamlı şekilde düşüktür (Tablo 17; $p<0,0001$).

Tablo 17. Deksametazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde ALT, AST, BUN ve kreatinin düzeyleri üzerine etkisi

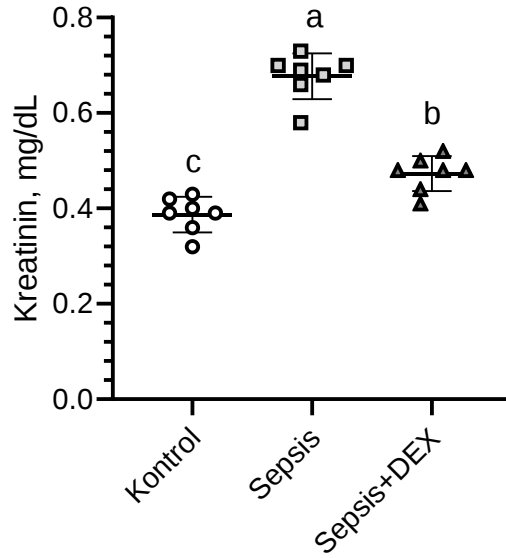
	Kontrol	Sepsis	DEX	P
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
ALT (IU/L)	35,14 $\pm$ 5,40 ^c	1047,71 $\pm$ 87,48 ^a	453,00 $\pm$ 35,47 ^b	<0,0001
AST (IU/L)	53,57 $\pm$ 11,43 ^c	1644,29 $\pm$ 73,40 ^a	500,57 $\pm$ 37,67 ^b	<0,0001
BUN (mg/dl)	15,24 $\pm$ 0,86 ^c	23,89 $\pm$ 2,04 ^a	18,87 $\pm$ 1,19 ^b	<0,0001
Kreatinin (mg/dl)	0,39 $\pm$ 0,04 ^c	0,68 $\pm$ 0,05 ^a	0,47 $\pm$ 0,04 ^b	<0,0001

^{a-c} Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası karşılaştırmalar istatistiki olarak anlamlıdır (ANOVA, post hoc Tukey, $p<0.05$). Veriler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu (n=7).



[a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (ANOVA post hoc Tukey, $P < 0.05$)].

Şekil 5. Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde serum BUN düzeyleri üzerine etkisi.



[a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (ANOVA post hoc Tukey, $P < 0.05$)].

Şekil 6. Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde serum kreatinin düzeyleri üzerine etkisi.

Kontrol grubunun MDA değeri $3,44 \pm 0,34$ nmol/ml, sepsis grubunun MDA değeri $8,08 \pm 0,53$ nmol/ml ve DEX grubunun MDA değeri $5,39 \pm 0,45$ nmol/ml olarak bulunmuştur (Şekil 7). Sepsis grubunun MDA değerinin kontrol grubunun MDA değerinden 2,3 kat, DEX grubunun MDA değerinin kontrol grubunun MDA değerinden 1,6 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında MDA açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). Buna göre sepsis ve DEX grubunun MDA değerinin kontrol grubunun MDA değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). DEX verilen grupta MDA değerinin sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0,0001$).

IL-6 proteini düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) (Şekil 8). Sepsis grubunun protein düzeyi, kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %95,92'lik bir artış göstermiştir ($p < 0,0001$). Kontrol grubu ile DEX grubu karşılaştırıldığında IL-6 protein düzeylerinde %62,79'luk bir artış olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). DEX sonrası ölçülen IL-6 düzeyi sepsis grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$).

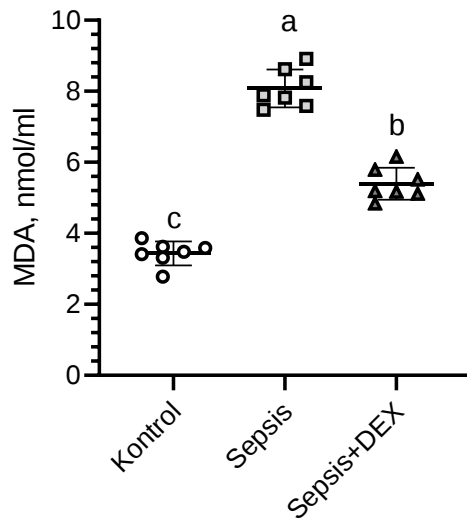
TNF-a proteini seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0,0001$) (Şekil 9). Sepsis grubundaki farelerin protein düzeyi ortalamasının, kontrol grubunun protein düzeyi ortalamasına göre yaklaşık olarak %152,82'lik bir artış gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,0001$). DEX grubunun TNF-a protein düzeylerinde kontrol grubuna göre %99,62'lik bir artış gösterdiği hesaplanmıştır ($p < 0,0001$). DEX uygulanan grubun TNF-a seviyesi sepsis grubunun TNF-a seviyesine göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Gruplar SIRT-1 proteini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında bu protein değeri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$) (Şekil 10). Sepsis grubunun protein düzeyi, referans noktası olarak kabul edilen kontrol grubuna göre %39,26'lık bir azalma göstermiştir ($p < 0,0001$). Kontrol grubu ile DEX grubu mukayese edildiğinde; DEX grubunda SIRT-1 protein düzeylerinde %30,00'lık bir düşme görülmüştür ($p < 0,0001$). DEX grubundaki SIRT-1 düzeyi sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 18; $p < 0,0001$).

Tablo 18. Deksametazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde MDA, IL-6, TNF-a ve SIRT-1 düzeyleri üzerine etkisi

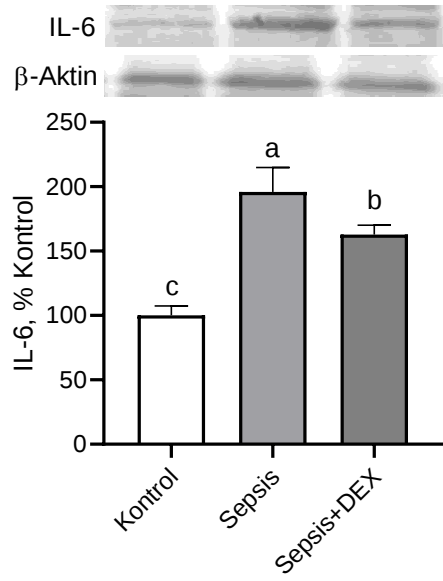
	Kontrol	Sepsis	Sepsis+DEX	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
MDA (nmol/ml)	3,44±0,34 ^c	8,08±0,53 ^a	5,39±0,45 ^b	<0,0001
IL-6 (%)	100,00±7,32 ^c	195,92±18,91 ^a	162,79±7,25 ^b	<0,0001
TNF-a (%)	100,00±16,70 ^c	252,82±24,10 ^a	199,62±17,45 ^b	<0,0001
SIRT-1 (%)	100,00±6,41 ^a	60,74±3,36 ^c	70,00±3,74 ^b	<0,0001

^{a-c} Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası karşılaştırmalar istatistiki olarak anlamlıdır (ANOVA, post hoc Tukey, p<0.05). Veriler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu (n=7).



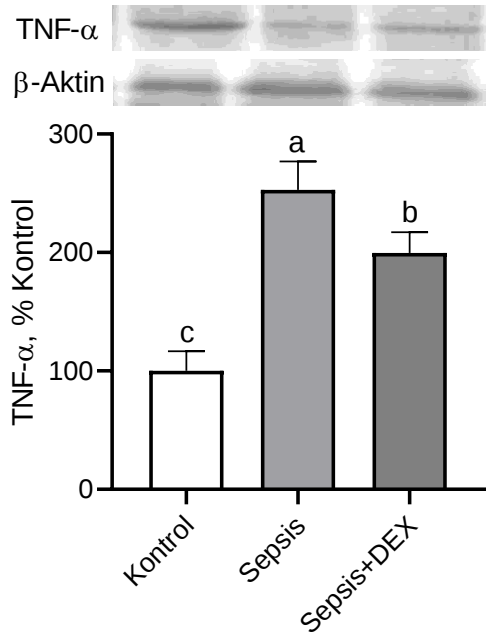
[a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (ANOVA post hoc Tukey, P <0.05)].

Şekil 7. Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu MDA düzeyleri üzerine etkisi.



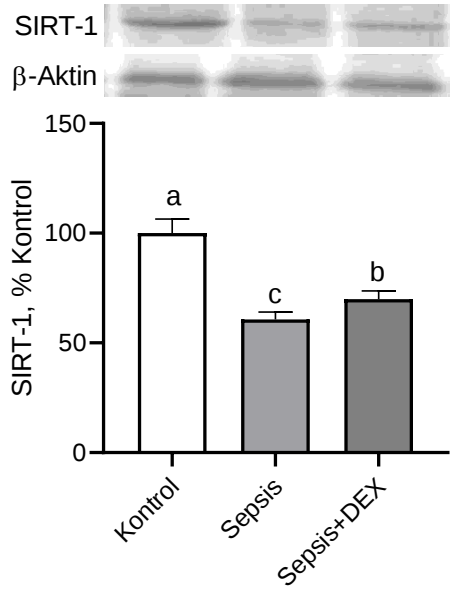
[a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (ANOVA post hoc Tukey, $P < 0.05$)].

Şekil 8. Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu IL-6 düzeyleri üzerine etkisi.



[a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (ANOVA post hoc Tukey, $P < 0.05$)].

Şekil 9. Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu TNF-a düzeyleri üzerine etkisi.



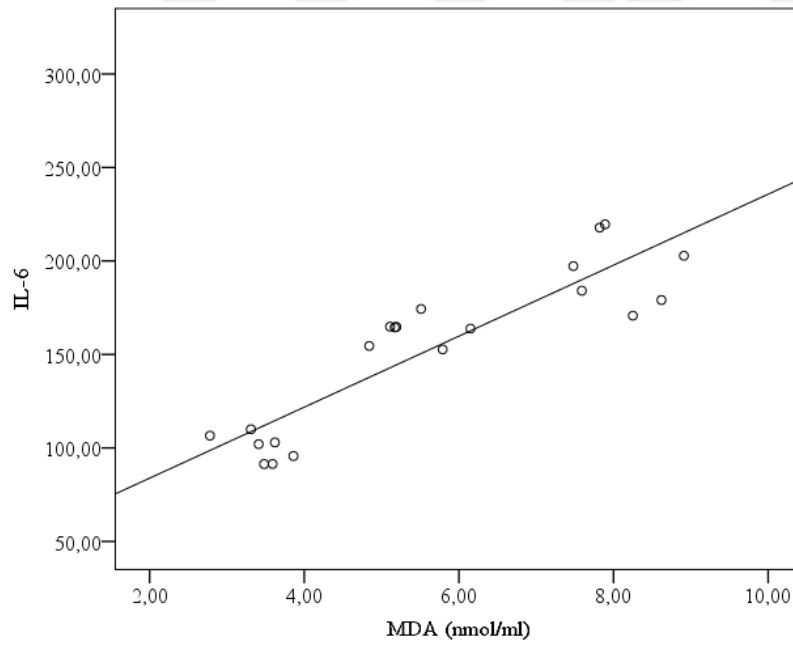
[a-c: farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel bakımdan önemlidir (ANOVA post hoc Tukey, $P < 0.05$)].

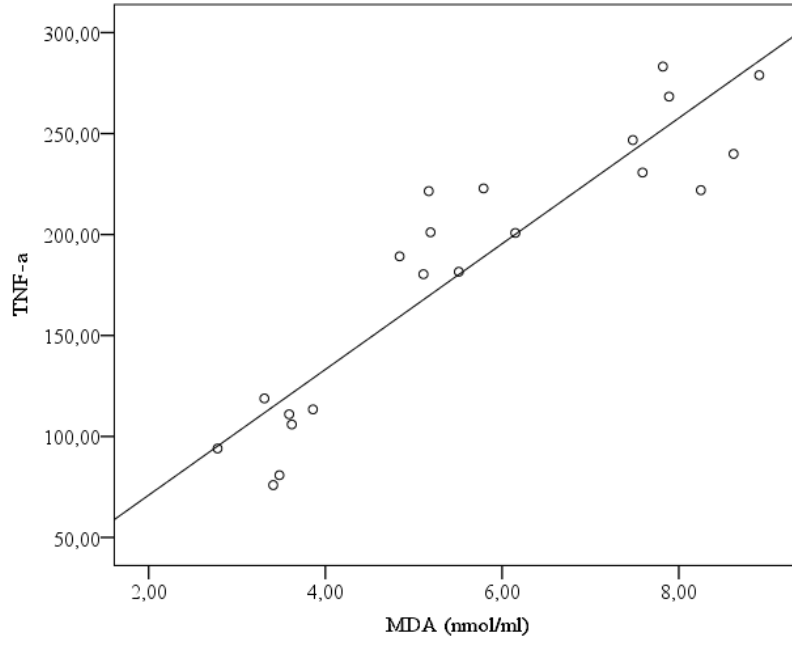
Şekil 10. Deksemetazon (DEX) uygulamasının, lipopolisakkarit ile sepsis modeli oluşturulan farelerde böbrek dokusu SIRT-1 düzeyleri üzerine etkisi.

ALT ile AST, BUN, Kreatinin, MDA, IL-6 ve TNF-a arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. AST ile BUN, Kreatinin, MDA, IL-6 ve TNF-a arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. BUN ile Kreatinin, MDA, IL-6 ve TNF-a arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. Kreatinin ile MDA, IL-6 ve TNF-a arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. MDA ile IL-6 ve TNF-a arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. IL-6 ile TNF-a arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. SIRT-1 ile ALT, AST, BUN, Kreatinin, MDA, IL-6 ve TNF-a arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 19, Şekil 11-16).

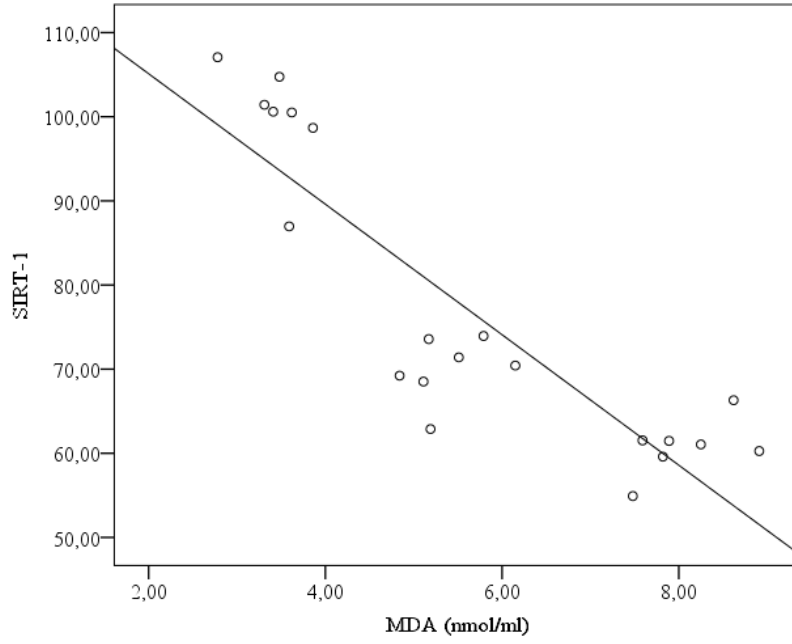
Tablo 19. Bakılan parametrelerin korelasyonu

		ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	MDA (nmol/ml)	IL-6	TNF-a
AST (IU/L)	r	0,875						
	p	<0,001						
BUN (mg/dl)	r	0,899	0,895					
	p	<0,001	<0,001					
Kreatinin (mg/dl)	r	0,845	0,840	0,925				
	p	<0,001	<0,001	<0,001				
MDA (nmol/ml)	r	0,880	0,878	0,943	0,933			
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001			
IL-6	r	0,883	0,901	0,856	0,798	0,852		
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
TNF-a	r	0,829	0,863	0,873	0,899	0,909	0,895	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
SIRT-1	r	-0,891	-0,899	-0,857	-0,858	-0,879	-0,890	-0,884
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

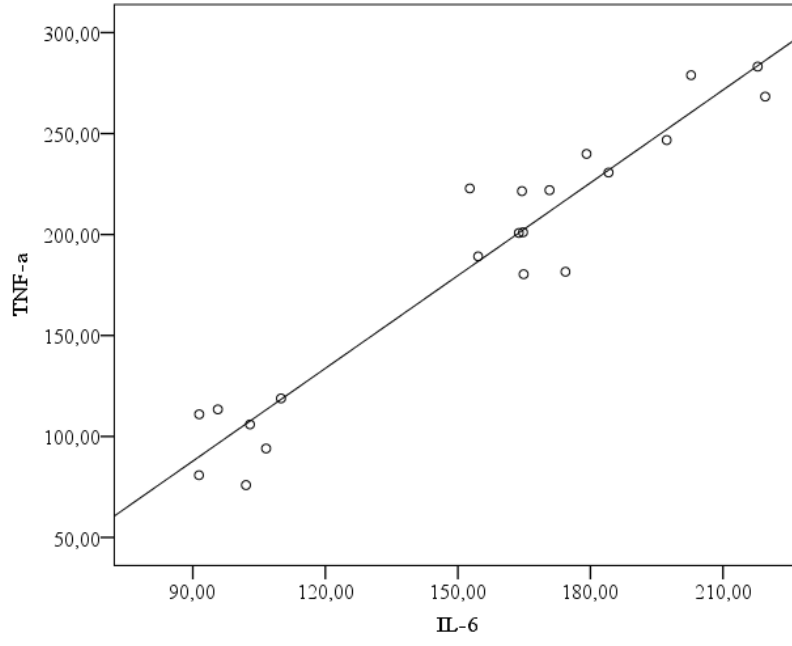
**Şekil 11.** MDA ile IL-6 korelasyonu



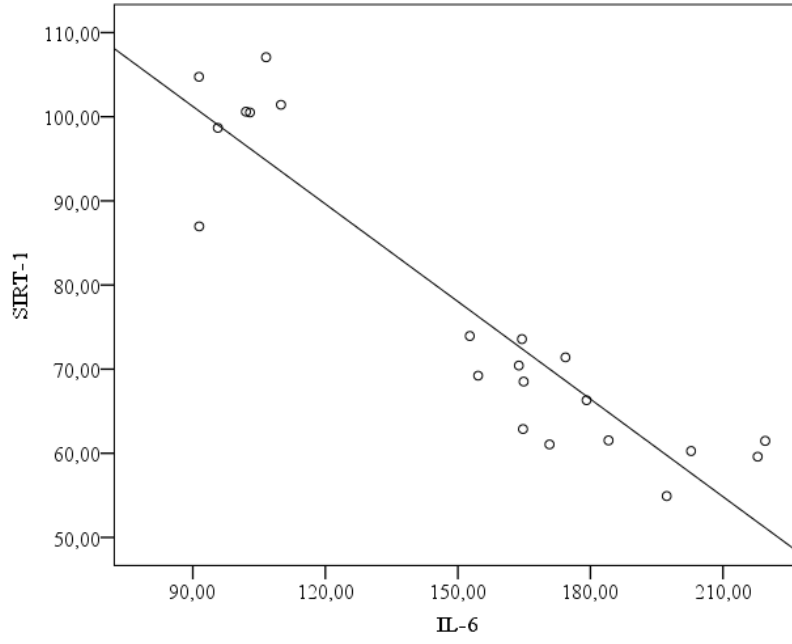
Şekil 12. MDA ile TNF-a korelasyonu



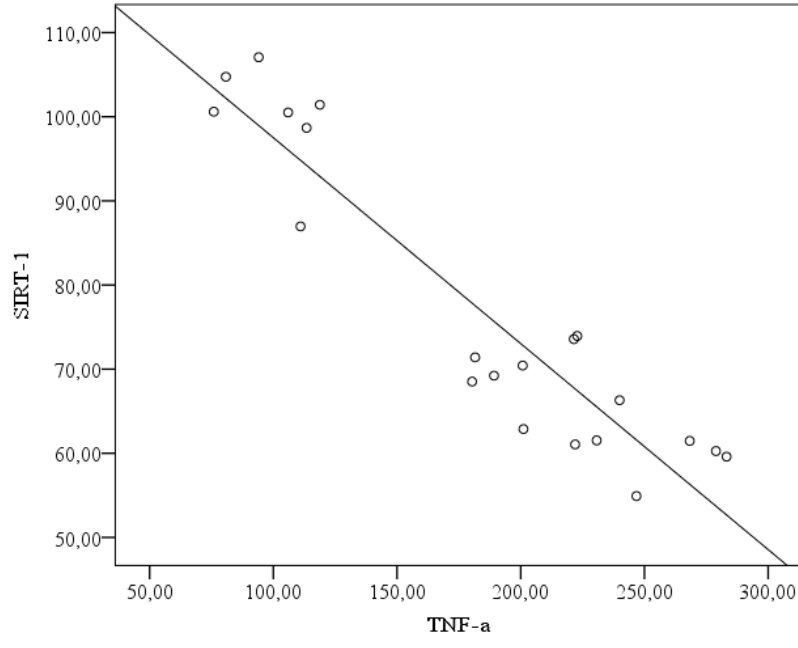
Şekil 13. MDA ile SIRT-1 korelasyonu



Şekil 14. IL-6 ile TNF-a korelasyonu



Şekil 15. IL-6 ile SIRT-1 korelasyonu



Şekil 16. TNF-a ile SIRT-1 korelasyonu

4. TARTIŞMA

Sepsis tanısı ve tedavisi zor olup yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin en sık nedenleri arasındadır. Dünya nüfusunun gittikçe yaşlandığı bugünlerde ölüm nedenleri arasında 10. sırada olan sepsis çeşitli risk faktörlerinin artması nedeniyle muhtemelen ilerleyen yıllarda daha öncelikli ölüm nedenlerinden biri olacaktır. Ciddi sepsiste prognoz sepsisin indüklediği çoklu organ yetersizliği-MODS ile ilişkilidir. Sitotoksik olaylar toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve böbrek başta olmak üzere diğer birçok organı etkileyerek çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır. Sepsisin birçok faktörden oluşan birbirini tetikleyen fizyopatolojik yolağında herhangi bir basamağı engelleyerek sürecin ilerlemesine müdahale edilebilir. Biz de, bu süreçlerde rol oynayan inflamatuvar sitokinler ve böbrek fonksiyonları üzerinden antiinflamatuvar etkisi olan dexametazonun etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bakterilerden endotoksin serbestlenmesi sepsis gelişimindeki ilk basamaktır. Endotoksin inflamatuvar hücreleri aktive ederek inflamatuvar yanıtın daha da şiddetlenmesine yol açan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6 gibi) serbestlenmesine neden olmaktadır. Lee ve ark. (113) lökositlerin ve endotelial hücrelerin inflamasyonun aktivitelerine bağlı olarak inflamatuvar ya da antiinflamatuvar sitokinler ürettiklerini bildirmişlerdir. TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli roller oynadıklarını belirtmişlerdir. Bu inflamatuvar kaskad çeşitli organların infiltrasyonuna ve buna bağlı olarak vasküler ve parankimal hücre disfonksiyonuna yol açtığı belirtilmektedir. Özellikle endotoksik şok durumlarında bu sitokinlerin düzeylerinin çok yükseldiği ve mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Literatürde birçok çalışmada sepsis ciddiyeti ile TNF- α seviyeleri arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Başka bir deyişle ciddi sepsisli olgularda TNF- α seviyeleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (114). Gao ve ark. (115) LPS kaynaklı sepsiste inflamatuvar yanıt olarak IL-6 ve TNF- α üretiminin artış gösterdiği belirtilmişlerdir. Bu sitokinler bakteriyel antijenlere cevap olarak makrofajlar tarafından salgılanarak septik şok tablosunun ilk adımını oluştururlar. Damas ve ark. (116) yoğun bakım ünitesinde yatan 40 hasta ile yaptığı çalışmada septik şok sırasında IL-6 tepe serum seviyesi ile TNF alfa tepe serum seviyesi arasında ve IL-6 serum seviyesi ile C-reaktif protein serum seviyesi arasında doğrudan bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Dahası,

IL-6 serum seviyesinin APACHE II skoru ile korelasyon gösterdiği ve 1000 pg / mL'nin üzerinde IL-6 serum seviyesi ile başvuran hasta grubunda mortalitenin önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir. 2016 yılında Klagve arkadaşları 20 şiddetli bakteriyel sepsis hastası üzerinde çalışmış ve IL-6 konsantrasyonunun 24-48 saat sonra başlangıç değerine veya daha altına düşmesinin başarılı ampirik antibiyotik tedavisinin kanıtı ve bir sağkalım öngörücüsü olduğunu göstermiştir (117). Çalışmamızda deneysel sepsis modelini başarılı bir şekilde oluşturup oluşturamadığımızı gözlemlemek amacıyla TNF- α ve IL-6 parametrelerini araştırdık. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde LPS ile sepsis oluşturduğumuz grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla bu değerler anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sepsis grubunda TNF- α ve IL-6 değerlerinin her birinin yaklaşık 2-2,5 kat artış gösterdiği saptandı. Bu da sepsis modelini başarılı bir şekilde oluşturduğumuzu göstermektedir.

Oksidatif hasar, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizliğin bir sonucudur ve hücrel makromoleküllerin oksidatif modifikasyonunu, apoptoz veya nekroz ile hücre ölümünün indüksiyonunu ve yapısal doku hasarını içerir. MDA, çoklu doymamış yağ asitlerine serbest radikal saldırılarından kaynaklanan düşük moleküler ağırlıklı bir aldehittir. MDA ölçümü, oksidatif hasarın bir biyobelirteci olarak değerli bir tarama aracı olarak düşünülebilir (118). Lorente ve ark. (119) yaptığı çalışmada şiddetli septik hastaların kontrollere göre daha yüksek serum MDA seviyelerine sahip olduğu ve hayatta kalmayan septik hastaların hayatta kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek MDA serum seviyelerine tespit edilmiştir. Bu çalışma ile MDA serum düzeylerinin septik hastaların klinik sonuçlarını tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtilmiştir. Gölcük ve arkadaşlarının 60 rat kullanarak yaptığı bir başka çalışmada sepsis oluşturulan grupların tamamında MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (120). Crimi ve ark. (121) sepsisli hastalarda MDA düzeylerinin arttığını, bununla ters ilişkili olarak antioksidan sistemin zayıfladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da oksidatif hasarın belirteci olarak farelerde serum MDA düzeyine bakıldı. Literatür ile uyumlu olarak; sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oksidan parametre olan MDA düzeyinde çok belirgin bir artış gözlemlendi. Sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin yaklaşık 2,5 kat artış gösterdiği saptandı.

NAD⁺ bağımlı bir sınıf III histon deasetilaz olan SIRT1, esas olarak çekirdekte lokalizedir ve birden fazla organdaki inflamatuvar hasarı kontrol etmek ve nihayetinde çoklu organ işlev bozukluğuna karşı koruma sağlamak için sepsisin immün ve inflamatuvar yanıtlarını modüle eder. Jia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SIRT1 ve sepsiste inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki incelenmiştir. Sepsiste akut hipergliseminin SIRT1'in transkripsiyonunu ve translasyonunu baskıladığı ve ardından TNF- α ve IL-1 β 'nin transkripsiyonunu ve translasyonunu desteklediği görülmüştür (122). Khader ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spesifik ve güçlü bir SIRT1 aktivatörü olan SRT1720 ile yapılan tedavinin, sepsisli farelerde sistemik inflamasyonu azaltarak karaciğer ve böbrek organ hasarını iyileştirdiği görülmüştür. Bu nedenle, farmakolojik SIRT1 aktivasyonu, polimikrobiyal sepsis için potansiyel bir tedavi olabilir şeklinde yorum yapılmıştır (123). Cheng ve ark. (124) yaptığı çalışmada ise SIRT1 düzeyinin sepsis hastalarında kontrol grubuna kıyasla azaldığını ve SIRT1 düzeyinin serum kreatin düzeyi, WBC, CRP, SOFA skoru ve APACHE II skoru ile negatif korelasyon gösterirken, serum albümin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada SIRT1 düzeyinin 28 günlük mortalite oranı ile negatif korelasyon gösterdiği ve SIRT1'in sepsis hastalarında 28 günlük mortaliteyi öngördüğü belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda sepsis grubunda SIRT1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığını ve diğer çalışmalara benzer şekilde sepsis belirteçleri ile SIRT1 düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık.

Yoğun bakımlarda gelişen ABH genellikle birden çok nedene bağlı olup sıklıkla sepsis ve diğer sistemik inflamatuvar durumlara bağlı olarak gelişir. Rangel ve arkadaşlarının araştırma sonuçlarına göre; sepsiste ABH görülme oranı %19, septik şokta ise %51 olarak saptanmıştır (125). Bagshaw ve ark. (126) septik şok tablosundaki 4.532 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 64.4'ünde hipotansiyon gelişmesinden sonraki 24 saat içinde ABH geliştiği tespit edilmiştir. ABH septik olgularda görülen ciddi bir komplikasyondur. Sepsiste gelişen akut böbrek yetersizliğimeydana gelen renal hasarın durumuna göre göre mortaliteyi %20'den %50'lere çıkarabilmektedir (127). Kellum ve ark. (128) yaptığı septik şoklu 1243 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların 859'unda (% 69.1) KDIGO kriterlerine göre ABH geliştiği tespit edilmiş. Bu hastaların 626'sında (% 72.9) kayıt sırasında zaten

klirik olarak ABH tablosu varmış ve geri kalan hastaların üçte ikisinde renal hasarın hastaneye yatmadan önce meydana geldiğini düşündürecek şekilde 24 saat içinde ABH gelişmiş. Bu nedenle sepsise bağlı böbrek hasarın için verilen tedavilerin, hasar meydana geldikten saatler veya günler sonra etkili olması gerekecektir. Lipopolisakkarid (LPS) ilişkili sistemik vasküler rezistans azalması hipotansiyon/şok gelişimine neden olur. Sistemik vasküler rezistans düşüşü paradoksal olarak renal vazokonstrüksiyon ile sonuçlanır. Sepsisin başlattığı inflamatuvar kaskadın spesifik komponentleri akut tübüler nekroz ve intrarenal inflamasyonu modüle ederek iskemik ABH'ı iyice kötüleştirir (129).

Çalışmamızda sepsis oluşturulan fare gruplarının BUN ve kreatin ölçüm sonuçları sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldığında her iki parametrede de yaklaşık 1,5-2 kat artış olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar sepsis modeli oluşturduğumuz farelerde sepsis ilişkili ABH geliştiğini göstermekte idi.

Glukokortikoidler, en güçlü antiinflamatuvar ve immünosupresif ajanlar arasındadır. Ana işlevlerinden biri, immünolojik sistemin aşırı ekspresyonunu sınırlandırmaktır. Glukokortikoidler inflamasyon sırasında sitokin yanıtını düzenler. Bunun hücre düzeyindeki yansıması, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon- γ , TNF- α), kemokinler, ökasonoidler, bradikinin ve göçü inhibe edici faktörün inhibisyonudur. Aynı anda IL-1 reseptör agonisti, TNF reseptör, IL-10 ve transforming growth faktör - β gibi antiinflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır. (105). Bu etkilerin yanı sıra, deksametazonun nötrofillerde kemotaksiyi inhibe ederek, makrofaj fonksiyonunu azaltarak ve kompleman aktivasyonunu bozarak bağışıklık sisteminde güçlü bir baskılayıcı olduğu da bilinmektedir. Ayrıca glukokortikoidler, araşidonik asidin siklooksijenaz-2 (COX-2) ile prostaglandinlere dönüşümünü de bloke eder ve çeşitli diğer inflamatuvar aracılarn üretimini baskılar (130). Böylece farelerin deksametazon ile tedavisi böbrekte araşidonik asit ile indüklenen vazodilatasyonun inhibisyonu ve LPS modülasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır (131). Bu nedenle, iNOS indüksiyonunun inhibisyonu, deksametazonun sepsise bağlı böbrek hasarından koruma mekanizmalarındanbiri olabilir.

Septik şokun hayvan modellerinde, adrenalektomi daha fazla inflamasyon ve daha fazla mortalite ile ilişkilidir (132). Briegel ve ark. (133) yaptığı çalışmada septik şok sırasında ve sonrasında adrenal fonksiyon düzeyi çalışılan 20 hastanın 13'ünde

adrenal yetersizlik görülmüştür. Başka bir çalışmada 59 septik hastanın %25' inde adrenal yetersizlik ve %17' sinde hipotalamo-hipofizer aks yetersizliği saptanmıştır (134). 189 ağır sepsis hastasının incelendiği bir başka çalışmada ise hastaların %10'unda adrenal yetersizlik gelişmiştir (135). Klinik çalışmalar, fonksiyonel adrenal yetmezliğin septik şok hastaları arasında yaygın olduğunu ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir (135). Yapılan çalışmalar, orta doz glukokortikoid tedavisinin septik şok hastalarında sağkalımı artırabileceğini göstermiştir (136). Aytaç ve ark. (137) adaşlarının septik farelerde vasküler akış ve organ hasarı üzerine deksametazonun etkilerini araştırmak için yaptığı çalışmada farelerde sepsis sonrası meydana gelen mezenterik kan akışındaki önemli düşüşün, deksametazon tedavisi ile 48 ve 72. saatlerde düzeldiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada deksametazonun sepsis sonrası oluşan organ hasarının bir göstergesi olan malonil dialdehit seviyesini karaciğer, akciğer ve periton örneklerinde 24. saatte düşürdüğü tespit edilmiştir. Septik şok tablosunda olan 29 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada uygulanmasından sonraki ilk gün içinde deksametazonun vazopresör ilaçların etkilerini artırdığı ve solunum sisteminde iyileşmeler (daha iyi PaO₂ / FiO₂ oranı) sağladığı ve deksametazon ile yapılan erken tedavinin septik şoklu hastalarda yedi günlük mortaliteyi azalttığı ve 28 günlük mortalitede azalma yönünde bir eğilim sağladığı belirtilmiştir (138). Tsao ve ark. (139) yaptığı bir çalışmada LPS enjekte edilerek böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturulan farelerde düşük doz deksametazonun böbrek fonksiyonu üzerindeki etkilerini incelenmiş ve düşük doz deksametazonun (0.1 mg / kg) böbrek fonksiyon bozukluğunu koruduğunu, elektrolit dengesizliğini iyileştirdiğini ve metabolik asidozu hafiflettiğini tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, deksametazonun sepsis ilişkili böbrek hasarında böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Çalışmamız, TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar serum sitokinlerinin, sepsis tablosundaki farelerde yapılan önceki çalışmalarla tutarlı olarak deksametazon tarafından inhibe edildiğini gösterdi. Çalışmamızda deksametazon tedavisi sonrası sepsis grubuna kıyasla böbrek fonksiyonlarının anlamlı ölçüde düzeldiği görülmüştür. Deksametazon önceki çalışmalar ile benzer olarak sepsisin başlattığı inflamatuvar kaskadı anti-inflamatuvar etkisi ile baskılayarak böbrek fonksiyonlarına olumlu etki etmiştir.

5. KAYNAKLAR

1. Abraham E. Sepsis: rapidly expanding horizons. New Horizons 1993; 1: 1-2.
2. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, Williams TW Jr, Young EJ. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med. 1987 Nov;147(11):1895-906.
3. Irwin RS, Rippe JM. Sepsis yönetimi (Çev: Çakar Turhan S.). Tulunay M, Cuhruk H (Ed.) Yoğun Bakım Tıbbı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014; 163:1855-1869.
4. Medzhitov R, Janeway CJr: Innate immunity. N Engl J Med 2000; 343:338-344.
5. Nash, Kevin, Abdul Hafeez, and Susan Hou. "Hospital-acquired renal insufficiency." American Journal of Kidney Diseases 39.5 (2002): 930-936.
6. Ukai N, Lu Y, Etoh H. Photosensitized oxygenation of lycopene. Biosci Biotechnol Biochem; 1994; 58: 1718–1719.
7. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Antioxidant properties and clinical applications of alpha-hpoic acid and dihydrohpoic acid In Handbook of Antioxidants (Eds E Cadenas and L Packer) 1996; 545-591.
8. Li L, Whiteman M, Moore PK. Dexamethasone inhibits lipopolysaccharide-induced hydrogen sulphide biosynthesis in intact cells and in an animal model of endotoxic shock. J Cell Mol Med 2009; 13(8): 2684-2692.
9. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". Intensive Care Med 2006; 32(12): 2077-2078.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med 2017; 43(3): 304-377.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644-1655

12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637.
13. Levy, Mitchell M., et al. "2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference." *Intensive care medicine* 2003; 29(4): 530-538.
14. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74.
15. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 7: 906–911.
16. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10219): 200-211.
17. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11): 495-512.
18. Rhee, C. Prevalence, underlying causes, and preventability of sepsis-associated mortality in US acute care hospitals. *JAMA* (2019; 2: 187571.
19. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35(2): 410–415.
20. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15(5): 866-873.
21. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 1992; 14(6): 1213-1228.

22. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 14-30
23. Köksaldı MV, Tutanç M, Arıca V, Arıca S, Ay B. Üropatojen escherichia coli suşlarının üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibakteriyel ajanlara duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 2010; 24(4): 198-201.
24. Kurt C. Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik. Güncel bilgiler ışığında sepsis. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2006; 51: 17-26
25. Bone RC. The patogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457.
26. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885- 891.
27. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348/2:138-150.
28. Karaalı, R, Tabak, F. Sepsis patogenezi. *Klinik Gelişim*, 2009; 22: 71-76.
29. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
30. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2001; 1(2):135-145.
31. Vincent, JL. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Critical Care* 2002; 6 (3): 1-18.
32. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(9):840-51.
33. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoïn MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274(8): 639-644.
34. Martin GS, David MM, Marc M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(1): 15-21.

35. Falagas, ME, Maria K. Obesity and infection. *The Lancet infectious* 2006; 6(7): 438-446.
36. Lynn WA, Cohen J. Microbiological requirements for studies of sepsis. *Clinical Trials for the Treatment of Sepsis* 1995: 71–85.
37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 2013, 39(2): 165-228.
38. Aygün G. Sepsis ve Septik Şok. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2002; 37: 131-140.
39. Irwin RS, Rippe JM. Sepsis yönetimi (Çev: Turhan SÇ). Tulunay M, Cuhruk H (Ed.) Yoğun Bakım Tıbbı Ankara: Güneş tıp kitabevleri 2014; 163:1855-1869.
40. Rhodes, Andrew, et al. "The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the international multicentre prevalence study on sepsis (the IMPReSS study)." *Intensive care medicine* 2015; 41(9): 1620-1628.
41. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580–637
42. Bertsen AD, Soni N. Oh's Intensive Care Manual. A Raffaele De Gaudio (Ed.) Severe Sepsis 7th ed. Elsevier London, United. 2014; 69: 716-723.
43. Bennett, JE, Raphael D, Martin JB. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-volume set. Elsevier Health Sciences, 2014; 30(1): 377-401.
44. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infec Dis* 2012; 54(12):1739-46.
45. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9(6): 764-770.

46. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34(1): 17-60.
47. GAUER, Robert. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physic* 2013, 88(1): 44-53.
48. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012, 40.12: 3251-3276.
49. Somme D, Maillet JM, Gisselbrecht M, Novara A, Ract C, Fagon JY. Critically ill old and the oldest-old patients in intensive care: short- and long-term outcomes. *Intensive Care Med* 2003; 29(12): 2137-2143.
50. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 354(17): 1775-1786.
51. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801-810.
52. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775-786.
53. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci* 1997; 17: 65-74.
54. Demir Kuş A, Sepsisli hastalarda mortalite belirteçleri. *Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, , 2010.*
55. Abbas AK, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai. *Cellular and molecular immunology* E-book. Elsevier Health Sciences, 2014; 4: 92-103.
56. Shin HS, Xu F, Bagchi A, Herrup E, Prakash A, Valentine C, et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *J Immunol*. 2011; 186(2): 1119-1130.
57. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 253-278.

58. Presterl E, Lassnigg A, Mueller-Uri P, El-Menyawi I, Graninger W. Cytokines in sepsis due to *Candida albicans* and in bacterial sepsis. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10(3): 423-430.
59. Grube BJ, Cochane CG, Ye RD, Green CE, McPhail ME, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *J Biol Chem* 1994; 269(11): 8477-8882.
60. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75(4): 342-347.
61. Gentile LF, Cuenca AG, Vanzant EL, Efron PA, McKinley B, Moore F, Moldawer LL. Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? *Methods*. 2013; 61(1): 3-9.
62. Sanders BD, Jackson B, Marmorstein R. Structural basis for sirtuin function: what we know and what we don't. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804(8): 1604-1616.
63. Papadimitriou A, Silva KC, Peixoto EB, Borges CM, Lopes de Faria JM, Lopes de Faria JB. Theobromine increases NAD(+)/Sirt-1 activity and protects the kidney under diabetic conditions. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308(3): 209-225.
64. Bayram A, İğci M. Sirtuin Genleri ve İşlevleri. *Fırat Medical Journal* 2013; 18(3): 136-140.
65. Sharma M, Mohapatra J, Wagh A, Patel HM, Pandey D, Kadam S, et al. Involvement of TACE in colon inflammation: a novel mechanism of regulation via SIRT-1 activation. *Cytokine* 2014; 66(1): 30-39.
66. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illnesses. Some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1097-1104.
67. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91.3:23-30.
68. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*, 2016

69. Aktaş M, Değirmenci U, Ercan SK, Tamer L, Atik U. Redükte glutatyon ölçümünde HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005;(3)3: 95-99.
70. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114(1): 5-14. .
71. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*, 2005; 365(9457): 417–430.
72. Levey AS, James MT. Acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2017; 167(9): 63–66.
73. Waikar, SS, Joseph VB. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury." *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20(3): 672-679.
74. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1482-1493.
75. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4): 204-212.
76. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11(2): 31-32.
77. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012; 2(1): 130-138
78. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365(9457): 417–430.

79. Waikar SS, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018; 273(12): 1752-1761
80. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Alan S, Brenner BM. Brenner and Rector's *The Kidney E-Book*: Elsevier Health Sciences, 2011; 37(1): 1383-1411
81. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
82. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, Himmelfarb J. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011; 37(2): 241-248.
83. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2007; 33(9): 1614-1618.
84. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Eng J Med* 2004; 351:159-69.
85. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014; 41(1): 3-11.
86. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 503.
87. Pelte CH, Chawla LS. Novel therapeutic targets for prevention and therapy of sepsis associated acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 1205-1211.
88. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with increased immune response and lower survival. *Kidney Inter* 2010; 77: 527-35.

89. de Haas CJ, van Leeuwen HJ, Verhoef J, van Kessel KP, van Strijp JA. Analysis of lipopolysaccharide (LPS)-binding characteristics of serum components using gel filtration of FITC-labeled LPS. *J Immunol Methods* 2000; 242(1-2): 79-89.
90. Chowdhury PS, Sacks H, Sheerin NS. Toll- like receptors TLR2 and TLR4 initiate the innate immune response of the renal tubular epithelium to bacterial products. *Clinical & Experimental Immunology* 2006; 145(2): 346-356.
91. Lopez-Bojorquez LN, Dehesa AZ, Reyes-Teran G. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Arch Med Res* 2004; 35: 465-79.
92. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
93. Al-Lamki RS, Wang J, Skepper JN, Thiru S, Pober JS, Bradley JR. Expressions of tumor necrosis faktor receptors in normal kidney And rejecting renal transplants. *Lab Invest* 2001; 81: 1503-1515.
94. Thiernemann C. Nitric oxide and septic shock. *Gen Pharmacol* 1997; 29: 159-166.
95. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Eng J Med.* 2004; 351:159-69
96. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Ecder T, Melnikov V, Gengaro PE, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int* 2001; 59: 2243-2249
97. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferatoractivated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148.
98. Millar CG, Thiernemann C, Intrarenal haemodynamics and renal dysfunction in endotoemia: Effects of nitric oxide synthase inhibition. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1824-1830.
99. Chvojka J. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Critical care* 2008;12(6): 1-8.
100. Tyml K, Wang X, Lidington D, Ouellette Y. Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *Am J Physiol Heart and Circulat Physiol* 2001; 281(3): 1397-1406.

101. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Critical Care Medicine* 2004; 32(9): 1928-1948.
102. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* 2014; 10(1): 37-47.
103. Rajendram R, Prowle JR. Venous congestion: are we adding insult to kidney injury in sepsis? *Critical Care* 2014; 18(1): 104-105.
104. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Nephrol.* Elsevier, 2019: 524-33.
105. Demirkıran, Oktay, and Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi. "Sepsiste Glukokortikoid Kullanımı." 2006: 1-16.
106. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taç Yayıncılık 2002: 818-843.
107. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Klinik Anestezi El Kitabı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1999: 115-188.
108. Romundstad L, Breivik H, Niemi G, Helle A, Stubhaug A. Methylprednisolone intravenously 1 day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48(10): 1223-1231.
109. Sahin K, Orhan C, Kucuk O, Sahin N, Tuzcu M, Er B, et al. A Dose-Dependent Effect of Carnipure® Tartrate Supplementation on Endurance Capacity, Recovery, and Body Composition in an Exercise Rat Model. *Nutrients* 2020; 12(5): 1519.
110. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, Tennenbaum T, Lichti U, Yee D, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995; 269(5221): 230-234.
111. Orhan C, Er B, Deeh PBD, Bilgic AA, Ojalvo SP, Komorowski JR, Sahin K. Different Sources of Dietary Magnesium Supplementation Reduces Oxidative Stress by Regulation Nrf2 and NF-κB Signaling Pathways in High-Fat Diet Rats. *Biol Trace Elem Res* 2021: 1-9.

112. Erten F, Orhan C, Tuzcu M, Er B, Defo Deeh PB, Sahin N, Özercan IH, Juturu V, Sahin K. *Salacia chinensis* exerts its antidiabetic effect by modulating glucose-regulated proteins and transcription factors in high-fat diet fed-streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Food Biochem* 2020; 44(12): 13513.
113. Lee DC, Lau AS. Effects of *Panax ginseng* on tumor necrosis factor- α -mediated inflammation: a mini-review. *Molecules* 2011; 16(4): 2802-2816.
114. Fijen JW, Kobold AC, de Boer P, Jones CR, van der Werf TS, Tervaert JW, et al. Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia. *Eur J Intern Med* 2000; 11(2): 89-95
115. Gao R, Chen J, Hu Y, Li Z, Wang S, Shetty S, Fu J. Sirt1 Deletion Leads to Enhanced Inflammation and Aggravates Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury, *PLoS One* 2014; 9(6): 1-7.
116. Fijen JW, Kobold AC, de Boer P, Jones CR, van der Werf TS, Tervaert JW, et al. Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia. *Eur J Intern Med* 2000; 11(2): 89-95.
117. Klag T, Cantara G, Sechtem U, Athanasiadis A. Interleukin-6 Kinetics can be Useful for Early Treatment Monitoring of Severe Bacterial Sepsis and Septic Shock. *Infect Dis Rep* 2016; 8(1): 6213-6215.
118. Moustafa AH, Ali EM, Mohamed TM, Abdou HI. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *Eur J Intern Med* 2009; 20(7): 703-708.
119. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Domínguez-Rodríguez A, Labarta L, Díaz C, et al. Prognostic value of malondialdehyde serum levels in severe sepsis: a multicenter study. *PLoS One* 2013; 8(1): e53741.
120. Gölcül M. Sepsiste İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörü (İnos) Ve Antioksidanların Doku Hasarı Ve Organ Fonksiyonlarına Etkileri. (Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi) Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya. 2002
121. Crimi E, The role of oxidative stress in adult critical care." *Free Radical Biology and Medicine* 2006;40(3): 398-406.

122. Jia Y, Zheng Z, Wang Y, Zhou Q, Cai W, Jia W, et al. SIRT1 is a regulator in high glucose-induced inflammatory response in RAW264.7 cells. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120849.
123. Khader A, Yang WL, Hansen LW, Rajayer SR, Prince JM, Nicastro JM, Coppa GF, Wang P. SRT1720, a sirtuin 1 activator, attenuates organ injury and inflammation in sepsis. *J Surg Res* 2017; 219: 288-295.
124. Cheng X, Zhang S, Wen Y, Shi Z. Clinical significance of sirtuin 1 level in sepsis: correlation with disease risk, severity, and mortality risk. *Braz J Med Biol Res* 2020; 54(2): e10271.
125. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome(SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-123.
126. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009; 35(5): 871-881.
127. Feriozzi S, Muda AO, Massimetti C, Costantini S, Ancarani E. Sepsis-induced acute renal failure: unusual clinical presentation. *J Nephrol* 1998; 11(5): 261-265
128. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL et al. ProCESS and ProGRESS-AKI Investigators. The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3): 281-287.
129. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(6): 1453-1462
130. Wu CC, Croxtall JD, Perretti M, Bryant CE, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Lipocortin 1 mediates the inhibition by dexamethasone of the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(8): 3473-3477.

131. Oyekan AO. The suppression by lipopolysaccharide of cytochrome P450-dependent renal vasodilation in the rat is mediated by nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1995; 277: 123-132.
132. Hinshaw LB, Beller BK, Chang AC, Murray CK, Flournoy DJ, Passey RB, Archer LT: Corticosteroid/antibiotic treatment of adrenalectomized dogs challenged with lethal *E. coli*. *Circ Shock* 1985;16: 265-277.
133. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 894-899.
134. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 141-145.
135. Annane D. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283(8): 1038-1045.
136. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-871.
137. Aytac HO, Iskit AB, Sayek I. Dexamethasone effects on vascular flow and organ injury in septic mice. *Journal of Surgical Research* 2014; 188(2): 496-502.
138. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007; 125(4): 237-241.
139. Tsao CM, Ho ST, Chen A, Wang JJ, Li CY, Tsai SK, Wu CC. Low-dose dexamethasone ameliorates circulatory failure and renal dysfunction in conscious rats with endotoxemia. *Shock* 2004; 21(5): 484-491

6. ÖZGEÇMİŞ

Mersin’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Mersin’de tamamladım. 2010 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2016 yılında mezun oldum. 2016-2017 yılları arasında Mersin’in Bozyazı ilçesinde Sağlık Bakanlığı’na bağlı toplum sağlığı merkezinde görev yaptım. 2017 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım, uzmanlık eğitiminin 6. Ayından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

