



**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA ÇEKAL LİGASYON VE DELME İLE
OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE BARİCİTİNİN
BÖBREK HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

BETÜL TARAKÇI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇAKIR

AĞUSTOS – 2024

YOZGAT

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA ÇEKAL LİGASYON VE DELME İLE
OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE BARİCİTİNİN
BÖBREK HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

BETÜL TARAKÇI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇAKIR

AĞUSTOS – 2024

YOZGAT



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ONAY FORMU

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Fizyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Betül TARAKÇI'nın hazırladığı “Sıçanlarda Çekal Ligasyon ve Delme ile Oluşturulan Sepsis Modelinde Baricitinibin Böbrek Hasarı Üzerine Etkisi” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 15./08/2024 perşembe günü saat 15:00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Ersen ERASLAN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Murat ÇAKIR

(Danışman)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ali AYDIN

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Ümit BUDAK

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğini beyan ederim.

Betül TARAKÇI

15/08/2024

ÖN SÖZ

Tez araştırmamı destekleyen, çalışmalarına katkı ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat ÇAKIR' a, fizyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim bölümümüz tüm öğretim üyelerine, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ersen ERASLAN'a, tez çalışmamda histopatolojik incelemelerde yardımlarını esirgemeyen Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ali AYDIN'a, çalışmamın deneysel bölümünü yürüttüğüm İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde çalışmalarım sırasında büyük katkıları olan İnönü üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı doktora öğrencilerine, Yozgat Bozok Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans arkadaşlarıma, hayatım boyunca beni destekleyip bugünlere gelmemde büyük fedakarlık gösteren sevgili aileme ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi beni destekleyip, anlayış gösteren sevgili eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Betül TARAKÇI

15/08/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SIÇANLARDA ÇEKAL LİGASYON VE DELME İLE OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE BARİCİTİNİBİN BÖBREK HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

BETÜL TARAKÇI

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. MURAT ÇAKIR

Enfeksiyona karşı kontrolsüz bir konak yanıtının neden olduğu sepsis, organ disfonksiyonuna ve ölüme neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Sepsis yoğun bakım ünitesinde akut böbrek hasarının en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sinyalini düzenleyen JAK/STAT sinyal yolağının inflamasyon ve bağışıklığı düzenleme üzerindeki etkileri birçok farklı çalışmada ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda sepsis kaynaklı böbrek hasarında JAK2/STAT3 sinyal yolağının rolü olduğu anlaşılmıştır. Bu tez çalışmamızda sıçanlarda çekal ligasyon ve delme (CLP) ile oluşturulan sepsis modelinde böbrek hasarına, JAK1 ve JAK2 inhibitörü baricitinibin etkilerini araştırdık. Çalışmamızda 40 adet erkek Straque Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grup 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı (Grup1: Sham, Grup 2: CLP, Grup 3: CLP +3 mg/kg Baricitinib, Grup 4: CLP + 10 mg/kg Baricitinib). CLP uygulanan grupların çekumu iplikle bağlanarak 21 gauge iğne ile delinip fekal içeriğin karın boşluğuna yayılması sağlandı. Karın bölgesi dikilerek kapatıldıktan 24 saat sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Tedavi gruplarına baricitinibin 2 farklı dozu, CLP modeli oluşturmadan 45 dakika önce oral gavaj ile verildi. Kan örnekleri alınarak serumlar elde edildi. Hayvanların serumlarından BUN, sCr, TNF- α , IL-1 β , IL-18 seviyeleri ELISA yöntemiyle incelendi. Hayvanların böbrekleri histopatolojik inceleme yapılmak üzere alındı. Serum BUN, sCr, TNF- α , IL-1 β , IL-18 seviyeleri kontrol grubuna göre CLP grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$). CLP grubunda artan serum BUN, sCr, TNF- α , IL-1 β , IL-18 seviyeleri hem 3 mg/kg, hem de 10 mg/kg baricitib uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0,05$). Histopatolojik incelemelerde kontrol grubuna göre CLP grubunda böbrek hasarı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). CLP grubundaki böbrek dokusundaki histopatolojik hasar baricitib 3 mg/kg ve 10 mg/kg uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0,05$). Biz bu tez çalışmada baricitinibin 2 farklı dozunun (3 mg/kg ve 10 mg/kg) CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde inflamasyonu ve böbrek hasarını azaltarak koruyucu özellik gösterdiğini bulduk.

2024, xvi + 68 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Akut böbrek hasarı, JAK/STAT, Baricitinib, CLP

ABSTRACT

MASTER THESIS

EFFECT OF BARICITINIB ON RENAL INJURY IN THE SEPSIS MODEL INDUCED BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE IN RATS

BETÜL TARAKÇI

**YOZGAT BOZOK UNIVERSITY
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES
PHYSIOLOGY DEPARTMENT**

SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. MURAT ÇAKIR

Sepsis, caused by an uncontrolled host response to infection, is a viüböl health problem leading to organ dysfunction and death. Sepsis remains the most important cause of acute kidney injury in the intensive care unit. The effects of the JAK/STAT signaling pathway, which regulates the signaling of various cytokines and growth factors, on inflammation and viübölle regulation have been demonstrated in many different studies. As a result of the studies, it has been understood that JAK2/STAT3 signaling pathway plays a role in sepsisinduced kidney injury. In this thesis, we investigated the effects of JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib on kidney damage in sepsis model induced by cecal ligation and puncture (CLP) in rats. 40 male Straque Dawley rats were used in our study. The rats were divided into 4 groups of 10 animals per group (Group 1: Sham, Group 2: CLP, Group 3: CLP + 3 mg/kg Baricitinib, Group 4: CLP + 10 mg/kg Baricitinib). The cecum of the CLP-treated groups was tied with a thread and punctured with a 21 gauge needle to spread the fecal contents into the abdominal cavity. The animals were sacrificed 24 hours after the abdominal region was sutured closed. The treatment groups received 2 different doses of baricitinib by oral gavage 45 minutes before the CLP model was established. Blood samples were taken and sera were obtained. BUN, sCr, TNF- α , IL-1 β , IL-18 levels were analyzed by ELISA method. Kidneys of the animals were removed for histopathologic examination. Serum BUN, sCr, TNF- α , IL-1 β , IL-18 levels showed a statistically significant increase in the CLP group compared to the control group ($p<0,05$). Increased serum BUN, sCr, TNF- α , IL-1 β , IL-18 levels in CLP group showed a statistically significant decrease in both 3 mg/kg and 10 mg/kg baricitib treated groups ($p<0,05$). Histopathologic examinations showed that kidney damage occurred in the CLP group compared to the control group ($p<0,05$). Histopathologic damage in the kidney tissue in the CLP group showed a statistically significant decrease in the baricitinib 3 mg/kg and 10 mg/kg groups ($p<0,05$). In this thesis, we found that 2 different doses of baricitinib (3 mg/kg and 10 mg/kg) showed protective properties by reducing inflammation and kidney damage in CLP-induced experimental sepsis model.

2024, xvi + 68 Pages

Keywords: Sepsis, Acute kidney injury, JAK/STAT, Baricitinib, CLP

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
TEZ BEYANI.....	iii
ÖN SÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
RESİMLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Konunun Tanımı.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	3
1.3. Araştırmanın Önemi.....	3
1.4. Araştırmanın Hipotezleri.....	4
1.5. Sınırlılıklar.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Sepsisin Tanımı.....	5
2.1.1. Sepsisin Epidemiyolojisi.....	7
2.1.2. Sepsisin Etiyolojisi.....	8
2.1.3. Sepsisin Patofizyolojisi.....	9
2.1.4. Sepsiste Sinyal Yolakları.....	11
2.1.5. Sepsiste Sitokinler.....	13
2.1.6. Sepsiste Akut Böbrek Hasarı.....	14

2.2. Böbrek Anatomi ve Fizyolojisi.....	18
2.3. JAK/STAT Sinyal Yolu.....	20
2.4. Baricitinib.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Merkezler.....	26
3.2. Deney Hayvanları.....	26
3.3. Deneyin Yapılması.....	27
3.4. Serumlardan Biyokimyasal Analizlerin Yapılması.....	31
3.5. Histolojik Analizler.....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	34
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	68
Ek-1.....	68

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Baricitinibin kullanıldığı çeşitli hastalıklar	24
Tablo 4.1. Serumdaki sCr ve BUN değerleri.....	35
Tablo 4.2. TNF- α , IL-1 β , IL-18 ELISA analiz değerleri.....	38
Tablo 4.3. Histopatolojik Skor.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Sepsis ve septik şok tanılarının SOFA ve qSOFA ile değerlendirilmesi.....	6
Şekil 2.2. Sepsisin organlara etkisi	11
Şekil 2.3. RIFLE sınıflaması	16
Şekil 2.4. Sepsis sonrası ABH'nin patofizyolojisi.....	17
Şekil 2.5. Sepsisin böbrek mikro dolaşımını etkilemesi	18
Şekil 2.6. JAK'ın ve STAT'ın alanları.....	21
Şekil 2.7. JAK/STAT Sinyal İletimi.....	21
Şekil 2.8. JAK komplekslerinin barisitinib inhibisyonunu gösteren JAK/STAT yolu.....	25
Şekil 4.1. Gruplardaki serum BUN seviyeleri.....	34
Şekil 4.2. Gruplardaki serum sCr seviyeleri.....	34
Şekil 4.3. Gruplardaki serum TNF- α seviyeleri.....	36
Şekil 4.4. Gruplardaki serum IL-1 β seviyeleri.....	36
Şekil 4.5. Gruplardaki serum IL-18 seviyeleri.....	37
Şekil 4.6. Böbrek dokusundak histopatolojik görüntüler.....	40

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 3.1. İnsizyon yapıldıktan sonra karın kasları ve periton geçilerek çekuma ulaşılması.....	28
Resim 3.2. Çekum dışarı alınarak 2 cm ilerisinden 4.0 ipek sütür ile bağlanması	29
Resim 3.3. Bağlanan çekumun distal alanına 21 kalibrelik bir iğne ile toplamda 4 adet delik açılması.....	30
Resim 3.4. Çekum içindeki fekal içeriğin dışarıya çıkmasının sağlanması.....	31

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
°C	: Santigrat Derece
cm	: Santimetre
Da	: Dalton
Dk	: Dakika
HgCl ₂	: Civa-2 Klorür
kg	: Kilogram
L	: Litre
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm ³	: Milimetreküp
mmHg	: Milimetre Civa
ng/ml	: Nanogram/mililitre
pg/ml	:Pikogram/mililitre
yy.	: Yüzyıl

Kısaltmalar	Açıklamalar
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AKIN	: Akut Böbrek Hasarı Ağı
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP-1	: Adaptör Protein-1
APC	: Aktive edilmiş Protein C
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Transaminaz
Bar	: Baricitinib
BUN	: Böbrek Üre Nitrojeni
CCD	: N Terminal Sarmal-Sarmal Alan
CK	: Kreatine Kinaz
CLP	: Çekal Ligasyon ve Perforasyon
CLR	: C tipi Lektin Resepörleri
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
COX-2	: Siklooksijenaz-2
Cre	: Kreatinin
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Kalıp
DBH	: Diyabetik Böbrek Hastalığı
DC	: Dentrik Hücre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSS	: Dekstran Sülfat Sodyum
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
ERK1/2	: Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz1/2
ETC	: Elektron Transfer Zinciri
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FERM	: N-terminal alanı, Ezrin, Radiksin, Moesin

H&E	: Hematoksilen & Eozin
HLA-DR	: İnsan Lökosit Antijeni-DR
HMBG-1	: Yüksek Mobiliteli Grup Kutusu-1
HRP	: Horseradish Peroksidaz
IFN	: İnterferon
IKK	: İκB Kinaz
IL-	: İnterlökın-
IL-18R	: İnterlökın -18 Reseptörü
IL-1R	: İnterlökın-1 Reseptörü
IRAK	: IL-1R İlişkili Kinaz
IRF7	: Düzenleyici Faktör 7
I-κB	: İnhibitör κB
İNOS	: Nitrikoksit Sentaz
JAK	: Janus Kinaz
JNK	: c- Jun N-Terminal Kinaz
Kaspaz-	: Sistein Aspartat-Spesifik Kinaz-
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDİGO	: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
KIM-1	: Böbrek Hasar Molekülü-1
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
Mal	: MyD88 Adaptör Benzeri
MAP	: Mitojenle Aktifleşen Protein
MAPK	: Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz
MODS	: Çoklu Organ Bozukluğu Sendromu

mTOR	: Ramapisin Memeli Hedefi
MyD88	: Miyeloid Farklılaşma Birincil Yanıt Geni
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NLRP3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NK	: Doğal Katil Hücreler
NLR	: Nod Benzeri Reseptörler
NO	: Nitrik Oksit
OD	: Optik Densite
PaCO₂	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Patern
PGE₂	: Prostoglandin E ₂
PIAS	: Aktif STAT İnhibitör Proteini
pIκB	: Fosforile IκB
PRR	: Kalıp Tanıma Reseptörleri
PTK	: Protein Tirozin Kinaz
qSOFA	: Hızlı SOFA
RIFLE	: Risk, Yaralanma ,Başarısızlık, Kayıp, Son dönem
RLR	: RIG-1 Benzeri Reseptörler
RNA	: Ribonükleik Asit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
S-ABH	: Septik Akut Böbrek Hasarı
sCr	: Serum Kreatin
Ser536	: Fosfo NFκB-p-65

SH2	: Src-Homoloji2
SIRS	: Sistemin İnflamatuar Yanıt Sendromu
SOCS	: Sitokin Sinyal Baskılayıcıları
SOFA	: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
Spp.	: Türleri
Src	: Proto-onkojenik Tirozin Kinaz
TAD	: Transkripsiyonel Aktivasyon Alanı
TEC	: Tübüler Epitel Hücre
Th1	: T yardımcı
TIR	: Toll benzeri IL-1 Reseptörü
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
TRAM	: TRIF ilişkili Adaptör Molekül
TRIF	: Destek Membran Proteini IFN β
TYK2	: Tirozin Kinaz 2
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

1.1. Konunun Tanımı

Sepsis; enfeksiyona karşı karmaşık konak tepkisinin neden olduğu ölümle sonuçlanabilen organ fonksiyon bozukluğudur (Singer vd., 2016). Sepsis tıp dünyasında uzun yıllardır araştırılmakta olup, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkisi, anlaşılmasının karmaşıklığı, uygun tedavi yönteminin bulunması için yapılan araştırmalar nedeniyle de güncelliğini korumaktadır. 2017 yılındaki verilere göre tüm dünya nüfusunun 48,9 milyonu sepsise yakalanmış 11 milyon kişi ise sepsisten dolayı hayatını kaybetmiştir (Rudd vd., 2020).

Sepsis bakteriyemi, fungemi, parazitemi, viremi gibi enfeksiyonlar nedeniyle veya travma, yanık, pankreatit, immün baskılama, kanser gibi nedenlerle oluşabilir ve vücudun endojen mediatörlerinin aktivasyonu ile hematolojik, inflamatuvar ve metabolik olaylar meydana gelir (Koç, 2005). Konakta oluşan inflamatuvar reaksiyonlara karşı homeostasisin sağlanamaması (Deutschman vd., 2014) sonucu ensefalopati, ARDS (Akut respiratuvar distres sendromu), miyokard iskemisi, aritmi, toksik megakolon, iskemik hepatit, prerenal azotemi ve interstisyel nefrit, damar içi pıhtılaşma, myopati, sürrenal yetmezlik gibi hastalıklara (Alpay ve Tekel" t.y.) çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (MODS)'na ve ölüme neden olur (Akıncı, 2022).

Yoğun bakıma yatan hastaların yaklaşık %45' inde akut böbrek hasarı (ABH) meydana gelmektedir (Li vd., 2013). YBH'de en kritik nedeni sepsis ve septik şok olan ABH, üre ve kreatin gibi atık ürünlerin birikimi, ekstrasellüler sıvı hacmi ve elektrolit dengesinin bozulması gibi işlevsel bozukluklara neden olan ani gelişen bir hastalıktır (Bilgili ve ark., 2014). 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) %47.5'inin septik şokla ilişkili olduğu ve yoğun bakımdaki ABY'lı hastaların %5-6'sı Renal Replasman Tedavisi(RRT) aldığı bildirilmiştir(Uchino vd., 2005). Sepsis ilişkili ABH'li hastalarda ise mortalitenin 6-8 kat arttığı görülmektedir (Gómez vd., 2019).

Sepsisten organ disfonksiyonuna giden süreçte Patojenle İlgili Moleküler Patern (PAMP) ve Hasar İlişkili Moleküler Patern (DAMP)'lerin sitoplazmik veya membrana bağlı olan, monositler, makrofajlar, dentritik hücreler ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerden eksprese edilen, kalıp tanıma reseptörleri (PRR) olarak bilinen Toll benzeri reseptörler (TLR) ve NOD benzeri reseptörler (NLR) aracılığı ile tanınması ile proinflamatuvar

mediatörler olan Tümör nekroz edici faktör alfa (TNF)- α , İnterlökin-6 (IL-6) ve İnterlökin-1 (IL-1) salınmasından sonra etkilenen endotel hücrelerdeki değişiklik; pıhtılaşmaya, vazodilatasyona, endotelden sıvı sızmasına, nötrofillerin ve inflamatuvar mediatörlerin ekstrasvazasyonuna neden olan olaylar dizisi görülür (Angus vd., 2013; Şaker vd., 2022).

Sitoplazmik protein kinaz ailesi, janus kinaz 1 (JAK1), janus kinaz 2 (JAK2), janus kinaz 3 (JAK3) ve tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere dört janus kinaz (JAK) proteininden oluşur. JAK1, JAK2 ve TYK2 memelilerde neredeyse her hücrede bulunurken, JAK3 hematopoietik ve lenfoid dokularda bulunur. Sinyal Dönüştürücüleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri (STAT) ise JAK-STAT sinyal iletim yolağındaki bir transkripsiyon faktörüdür ve yedi tane türevi (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6) vardır (Welsch vd., 2017). JAK/STAT yolu, sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar gibi hücre dışı uyaranlardan hücre çekirdeğine sinyal iletiminde görev alır. Ayrıca sitokinler tarafından kullanılan baskın sinyal yoludur ve doğuştan gelen bağışıklığın başlatılması, adaptif bağışıklık mekanizmalarının düzenlenmesi dolayısıyla inflamatuvar tepkilerinin azaltılması için önemi kritiktir (Qin vd., 2016). Örneğin IL-6 ve anti inflamatuvar sitokinlerden olan İnterlökin-10 (IL-10) üretiminin uyarılmasında JAK1, JAK2 ve TYK2 protein kinazları aracılık eder. PAMP ve DAMP' ların uyarısıyla üretilen TNF- α inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın salgılanmasını nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) ilişkili JAK/STAT yolunu temel olarak kullandığı ve JAK/STAT yolu inhibe edildiğinde IL-6 ekspresyonunda ciddi azalma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (C. Lee vd., 2013). Bu çalışmaya ek olarak yapılan bir başka araştırmada STAT3'ün renal interstisyel fibroblast aktivasyonunun baskılanması ve lökosit infiltrasyonunun ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla böbrek fibrozuna aracılık ettiği gösterilmiştir (Chuang vd., 2010). JAK/STAT yolu sitokin ve kemokin sinyallerini böbrekteki lenfoid hücrelere, podositlere, mezengial hücrelere ve tübüler hücrelere iletmede görev alırlar (Tuttle vd., 2018).

Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib ve oclacitinib gibi inflamatuvar bozuklukların tedavisinde kullanılan JAK inhibitörlerindendir. Baricitinib molekülünün kimyasal formülü C₁₆H₁₇N₇O₂S, eski adı LY3009104 dür (Grasselli vd., 2020; Jin vd., 2020; P. Mehta vd., 2020). Orta ve şiddetli romatoid artritli (RA) yetişkinlerin tedavisi için 65'ten fazla ülkede kullanılan Baricitinib, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış JAK1 ve JAK2'nin seçici inhibitörüdür ve yapılan çalışmalarda STAT3 aktivasyonun baskılayarak IL-6 ve interlökin (IL-23) başta olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin hücre içi sinyalini inhibe ettiği belirtilmiştir (Fridman vd., 2010).

1.2. Araştırmanın Amacı

Sepsis kaynaklı yoğun bakıma yatışın ve mortalite oranlarının artması, geçmişten günümüze önemini korumaktadır. Sepsis patofizyolojisinin anlaşılması, yeni tedavi yöntemlerinin araştırılması konusunda araştırmalar halen sürmektedir. Sepsis tedavisi için net bir protokol belirlenememiştir. Sepsis hastalarının %19'unda ABH görülürken, ağır sepsis hastalarının %23'ünde, septik şok hastalarının ise %51-64'ünde ABH görülür (Bilgili vd., 2014). İnflamasyon ve mikrovasküler disfonksiyon süreciyle gelişen sepsis ilişkili akut böbrek hasarı (S-ABH)'nda hastalar hastaneye başvurduğunda ABH çoktan geliştiği için önleyici tedavi mümkün değildir. Hasara ilişkin biyobelirteçler, mevcut tanı kriterleri erken teşhisi sınırlamaktadır (Peerapornratana vd., 2019). Bu açıdan bakıldığında sepsisin yüksek yoğun bakım ve hastane maliyetlerini de göz önünde bulundurarak, S-ABH'nin karmaşık patofizyolojisini daha iyi anlamak, patofizyolojiye ilişkin bulguları potansiyel tedavi stratejilerine dönüştürmek ve klinik deneyler sonucunda umut verici farmakolojik yaklaşımlarla tedaviye katkıda bulunmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Jakiniblerden olan Baricitinib sepsis için önemli sitokinlerin sinyalizasyonunda ve üretiminde görev aldığı yukarıda da belirtilmiştir. Fakat literatürde sepsis ilişkili böbrek hasarında Baricitinib'in rolünü inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu tez çalışmamızda literatürdeki bu boşluğu doldurmayı amaçladık. Çalışmamızda sepsis için altın model olarak adlandırılan polimikrobiyal sepsis için kullanılan (Schabbauer, 2012) Çekal Ligasyon ve delme yöntemi ile sepsis mekanizmasında sitokin üretiminde ve patogeneizde rol alan sitokin düzeylerini TNF- α , Interlökin-1beta (IL-1 β) seviyelerini böbrek hasarı için önemli parametrelerden olan Interlökin-18 (IL-18) Enzim bağlı immüno sorbent testi (ELISA) ile belirlemeyi ve ek olarak serumlardan kolorimetrik yöntemle otoanalizatörlerde kan üre azotu (BUN) ve kreatin seviyeleri ölçmeyi amaçladık.

1.3. Araştırmanın Önemi

Sepsis ile ilişkili ABH' dan kaynaklanan ölüm yalnızca böbrek fonksiyon kaybıyla açıklanamaz; komorbidit olarak gelişen akciğer, kalp, beyin, karaciğer ve bağırsak fonksiyonlarının da bozulduğu çoklu organ fonksiyon bozukluğu mortaliteye ABH'nin yanında eşlik eden etmenlerdir (Lee vd., 2018).

Bu tez çalışmasından elde edilen veriler hem proje ekibinin hem de başka araştırmacılar tarafından yeni çalışmaların ortaya çıkmasına öncülük edeceği sepsisin daha iyi anlaşılması için JAK/STAT yollarıyla ilgili çalışmaların artacağı öngörülmektedir. Araştırma

sonuçlarından elde edilen veriler Baricitinib'in rolünün daha detaylı açıklanmasına olanak sağlayarak literatüre yeni ve kapsamlı bilgilerin kazandıracaktır.

1.4. Araştırmanın Hipotezleri

JAK1-2/STAT3 inhibitörü baricitinib, CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde böbrek hasarını iyileştirir mi?

1.5. Sınırlılıklar

Bu tez çalışmamız in-vivo bir ön çalışma olup elde edeceğimiz veriler daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir. Uyguladığımız ajanın sistemik etkilerinin in-vivo koşullarda değerlendirildikten sonra kapsamlı moleküler incelenmelerin yapılması gerekmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamız bir ön çalışma özelliği taşımaktadır.

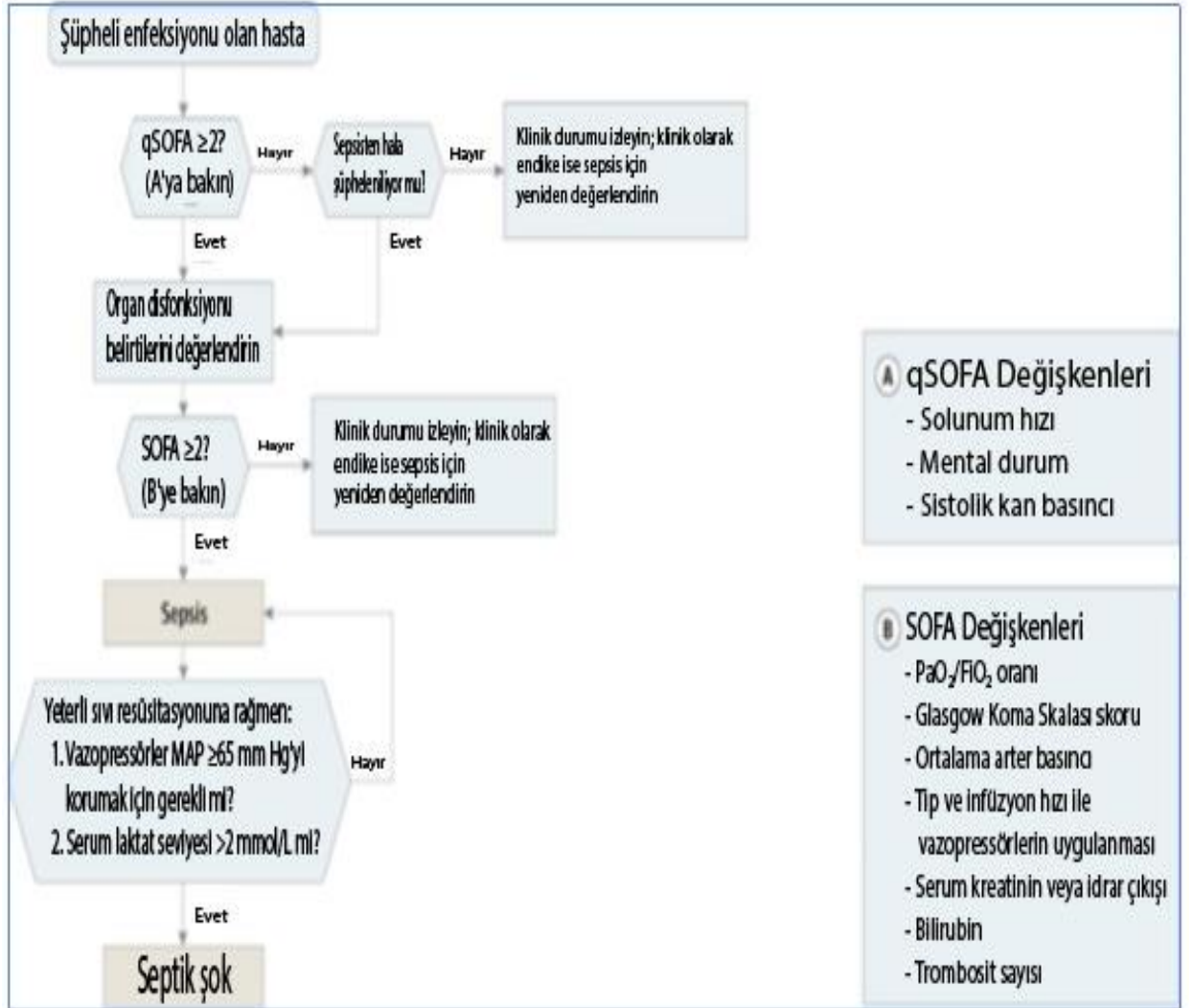
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsisin Tanımı

Sepsis, enfeksiyonun indüklediği sistemik ve kontrolsüz inflamasyonun neden olduğu organ fonksiyon bozukluğu ve septik şoka neden olan hayatı tehdit eden sendromdur (Liao vd., 2016; Schmid vd., 2004). Geçmişte de büyük salgınlar sonucu ciddi ölümler görülmüş olup, bunların başında 14.yy.'da Avrupa'da nüfusun üçte birinin hayatını kaybettiği veba salgını gelmektedir (Salomão vd., 2019). Bu olaylar inflamatuvar hastalıkların net olarak anlaşılmadığı dönemlerde gerçekleşmiştir. Mikroskobun keşfedilmesinden sonra Antony Van Leeuwenhoek koklar, basiller gibi bakteri türlerini çizmesi ile mikrop teorisi desteklendi. Ebelerin ellerini yıkamadığı için hastanede doğum yapan annelerde gelişen enfeksiyonun bulaşıcılığını fark eden Ignaz Semmelweis'in fikirlerini izleyen Lister, Pasteur ve Koch tarafından 19.yy. sonlarında konu daha kapsamlı olarak anlaşılmaya başlanmıştır (Funk vd., 2009). Antibiyotiklerin yaygın kullanılması ile enfeksiyona neden olan etken tamamen ortadan kalksa bile hastaların ölmeye devam etmesi, konakçı tepkilerinin sepsise neden olduğu teorilerini desteklemiştir (Angus vd., 2013). Patogenezinin anlaşılması için günümüzde de halen çalışmaların sürmekte olduğu sepsise; M.Ö. 400' de Hipokrat vücudun tehlikeli, kokulu, biyolojik çürümesi demiştir. Galen M.S. 200' de çürümenin kendiliğinden gerçekleştiğini öne sürmüştür; fakat 1684'te Francisco Redi'nin et ve sineklerle yaptığı çalışmada çürümenin başka organizmalar tarafından kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu çalışmayla eş zamanlı olarak mikroskobun keşfedilmesi ile mikroorganizmaların çürümeye neden olabileceği gösterilmiştir. Eski Yunanca kaynaklarda sepsis çürüme anlamında kullanılmıştır. Romalılar sepsisi [miasmata] olarak isimlendirmiş kokuşmuş dumanlar yayan görünmez yaratıkların oluşturduğuna inanmışlardır (Funk vd., 2009). Patolojik, düzensiz konak yanıtı olarak günümüzde kullanılan sepsis ifadesi Lewis Thomas tarafından ortaya konmuştur (Kuwabara vd., 2022).

Sepsisi tanımlamak ve tanı kriterleri belirlemek amacıyla 1991 yılında düzenlenen toplantıda bir konsensusa varılmıştır. Bu konsensusa göre sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)'na enfeksiyonun eşlik ettiği durum sepsis olarak tanımlanmıştır. Akut organ fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği durumlara ciddi sepsis, sıvı resüsitasyonuna dirençli hipotansiyon veya hiperlaktemi görülen sepsis durumları septik şok olarak tanımlanmıştır (Angus vd., 2013). SIRS kriterleri olarak vücut sıcaklığının 36°C'nin altına düşmesi veya 38°C'nin üstüne çıkması, kalp atış hızının 90/dk'dan fazla olması, solunum hızının

20/dk'dan fazla olması veya parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO_2) 32mmHg'dan az olması, beyaz kan hücre sayımının $12000/\text{mm}^3$ 'ten yüksek veya $4000/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması veya %10'dan fazla olgunlaşmamış bantlar görülmesi kriterlerinden iki veya daha fazlasının varlığı olarak belirtilmiştir (Bone vd., 1992). 2001 yılındaki panelde sepsis tanımı revize edilmiş SIRS kriterleri sepsis için spesifik olmadığı ve duyarlılığının az olması, enfeksiyonun fazla göz önünde bulundurulması ve septik şok, ağır sepsis tanımlarının sınırlarının net belli olmaması nedeniyle tanıda yaşanan zorluklar bildirilmiştir. 2016 yılında sepsis tanımı olarak enfeksiyona karşı oluşturulan düzensiz konak tepkisinden kaynaklanan hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu tanımı bildirilmiş, tanıyı kolaylaştırmak için Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirilmesi (SOFA) kriterleri ve acil servislerde hızlı tanımlama için quickSOFA (qSOFA) kriterleri tayin edilmiş, ciddi sepsis tanımı literatürden kaldırılmıştır (Türkmen, 2017).



Şekil 2.1. Sepsis ve septik şok tanımlarının SOFA ve qSOFA ile değerlendirilmesi (Kaynak:Singer vd., 2016)

2.1.1. Sepsisin Epidemiyolojisi

2017 yılında küresel Hastalıklar, yaralanmalar ve risk faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada 195 ülkenin verilerinden yaralanarak bütün dünyada sepsise yakalanan hasta sayısı ölçülmüş ve 48.9 milyon vaka olduğu, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla sepsis görüldüğü, ölümlerin %19.7'sinin sepsise bağlı olduğu ve 11 milyon ölüm gerçekleştiği tespit edilmiştir (Ramos vd., 2021). Hastanede gerçekleşen ölümlerin %12.5'i sepsis nedeniyle, %34.3'ü ise septik şok nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu veriler sepsisin şiddeti ile mortalite oranı arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Paoli vd., 2018).

Gelişmekte olan ülkelerde, sepsis kaynaklı mortalite oranını etkileyen faktörler arasında yetersiz ve az sayıda yoğun bakım ünitesi ve sepsis vakalarının tanınmasının geç yapılması yer almaktadır. Erken teşhisin önemini vurgulamak açısından da her yıl 1,7 milyon sepsis vakasının 270 bininin ölümle sonuçlandığı Amerika'da hastaların hastaneye ilk başvuruda tanılanan sepsis vakalarının mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yoğun bakımda geçirdikleri sürelerin geç tanılanan hastalara göre azaldığı ve geç tanılanan sepsis hastalarının maliyeti erken tanılanan hasta maliyetinin üç katı olması örnek olarak gösterilebilir (Alyat vd., 2022). Ülkemizde de sepsis şiddeti ile mortalite arasındaki ilişki 132 YBÜ'nde yapılan incelemede 1499 hasta içerisinde enfeksiyon bulunan %57,5 hasta varken, sepsis ilişkili ölüm oranı %31,2, septik şoktan ölenlerin oranı ise %75,9 olarak belirtilmiştir (Baykara vd., 2018). Sepsis tedavisi sonrası ilk bir yıl hastaların %60 'ı çoklu ilaca dirençli patojenler, *Escherichia coli* (*E. Coli* spp.) ve *Bacteroides* spp. enfeksiyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu ve *E Coli* spp. kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu gibi nedenlerle tekrar hastaneye başvurur ve bu hastalar içinde mortalite oranı altıda birdir. Sepsis tedavisi sonrası hastaneye yeniden yatış, kardiyovasküler hastalık, bilişsel bozukluk ve ölüm gibi risklerin varlığı ortaya çıkar. Akut olarak tedavi edilen sepsis sonrası meydana gelen mortalitenin ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden hastalıkların varlığı ve sepsisten önce bir hastalığın varlığı ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası tekrar hastaneye yatışta en sık neden pnömoni iken sepsis geçirmeyip sadece enfeksiyon geçiren ve tedavi olan hastalarda ise en sık neden ürosepsistir (Shankar vd., 2016). Türkiye'de sepsis için toplam tedavi maliyeti günlük 221,83 dolardır ve %30.2'si antibiyotik tedavisi için harcanmaktadır (Hakkı vd., 2018). Sepsis maliyetinin en yüksek olduğu ülke ise 2017 yılında yapılan bir çalışmada 38,2 milyar dolarlık harcama ile Amerika Birleşik Devleti (ABD)'dir. Sepsisi takiben osteoartrit, yenidoğan bakımı ve miyokard enfarktüsü sıralanmaktadır (Liang vd., 2006).

2.1.2. Sepsisin Etiyolojisi

Ülkemizde erişkin YBÜ’de yapılan bir araştırmada, sepsisin en sık nedeni %48,1 oranla solunum yolu enfeksiyonları olduğu gösterilmiştir (Hakkı vd., 2018). Amerika’da yapılan büyük bir araştırmada ise idrar yolu (%36,7), alt solunum yolu (%36,6) ve sistemik mantar enfeksiyonları (%9,2) enfeksiyonun görüldüğü bölgeler olarak gösterilmiş ayrıca en yüksek mortalitenin sırasıyla karın içi enfeksiyonlarında %30,7, alt solunum yolu enfeksiyonunda %27,7 ve safra yolu enfeksiyonlarında %25,5 oranında ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Chou vd., 2020). Japonya’da 59 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir araştırmada ise en yaygın odaklar; %31 akciğerde, %26,3 oranıyla midede, idrar yolunda %18,4 ve yumuşak dokuda %10,9 olarak görülmüştür. Septik şokun karın içi enfeksiyonda %72,2 ve genitoüriner sistem enfeksiyonunda %70,2 oranlarında ölçülmesiyle diğer bölgelere göre daha sık görüldüğü farkedilmiştir (Abe vd., 2019).

Sepsis mantar, bakteri, parazitler ve virüslerden kaynaklanabileceği gibi ciddi yaralanmalar, zatürre, pankreatit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi bulaşıcı olmayan karın içi olaylar gibi diğer olaylardan da kaynaklanabilir. Çin’de Yeni koronavirüs hastalığıyla (COVID-19)’la ilgili toplanan verilerde 72.314 hasta arasından %5’inin septik şok ve beraberinde MODS veya solunum yetmezliği yaşadığı rapor edilmiştir. COVID-19 viral enfeksiyonunda sepsis görülme sıklığı YBÜ’de %77,9; servislerde %33,3 olarak değerlendirilmiştir (Alyat vd., 2022). Escherichiacoli, streptococcus pneumonia ve staphylococcus aureus sepsise neden olan gram pozitif bakteriler arasında sayılırken, antibiyotiklerin yaygınlaşmasıyla gram pozitif bakterilerin sepsisteki izolasyonu %27-74 iken sepsis vakalarında izolasyonu artan E. Coli, Enterobacter, Pseudomonas, Proteus, Acinetobacter, Klebsiella gibi gram negatif bakterilerin izolasyonu %20-64 olarak ölçülmüştür. Bakteriyel kaynaklı ölüm oranlarının, gram negatif bakteriler nedeni ile gelişen sepsiste %45-50, gram pozitif bakterilerle gelişen sepsiste ise %20-30 olduğu görülmüştür (Polat vd., 2017).

13 binden fazla çalışma arasından 51 çalışmanın seçildiği bir araştırmada tedavi edilen sepsis vakalarının %23,6’sının hastane kökenli olduğu, yoğun bakımdaki organ fonksiyon bozukluğu olan sepsis vakalarının %24,4’ü yoğun bakımda; %48,7’si ise hastanede yatarken gerçekleştiği tespit edilmiştir. ABD merkezli 170.000’den fazla sepsis vakasının yer aldığı bir çalışmada, tüm sepsis vakalarının %55’inin yoğun bakım ünitesine kabulü gerektirdiğini

bildirmiştir. (Markwart vd., 2020). Amerika’da yapılan bir araştırmada ise sepsis vakalarının %87’sinde enfeksiyon hastane dışında oluşmuştur (Machado vd., 2017).

2.1.3. Sepsisin Patofizyolojisi

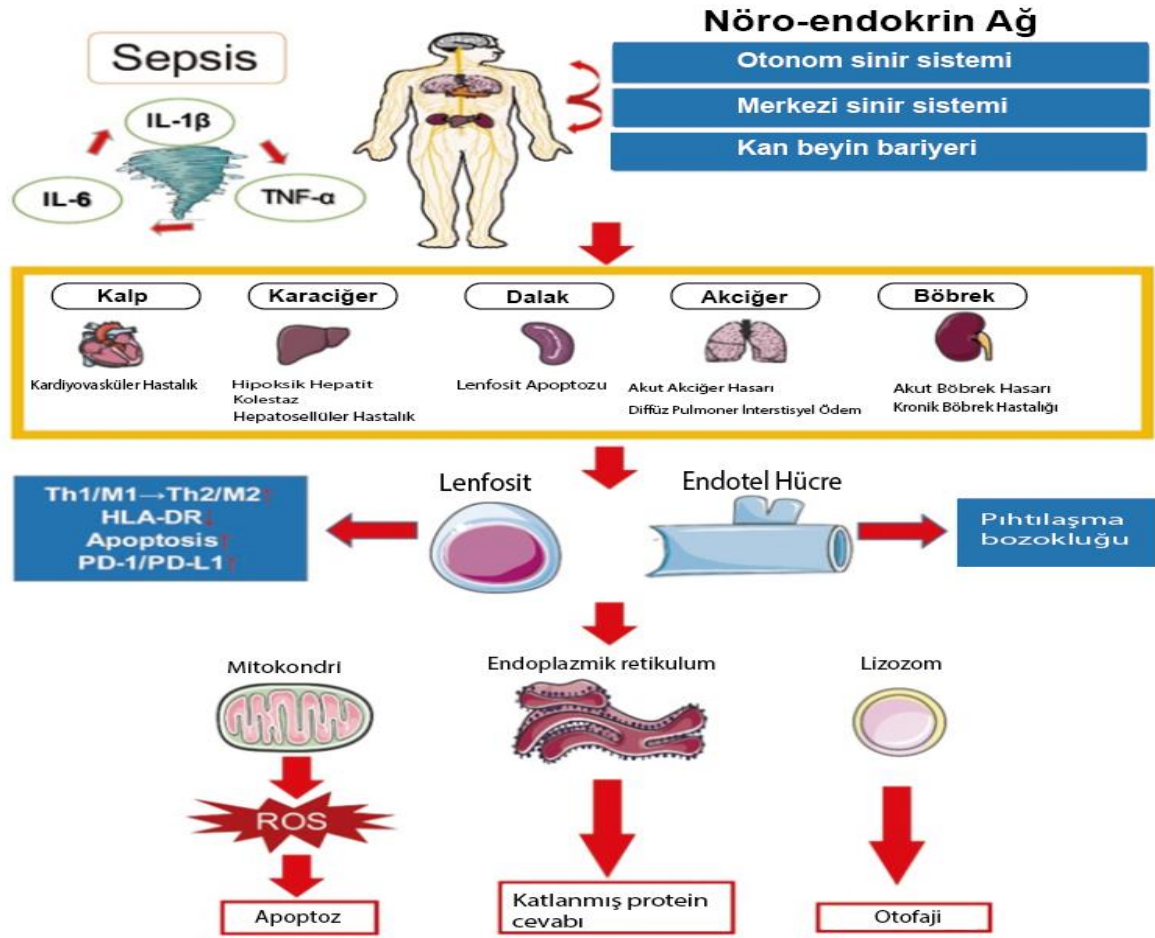
Sepsisin karmaşık patolojisini anlamak için birçok çalışma yapılmakta ve hastalığın giderek anlaşılan patolojisi, yeni tedavi stratejilerine yön vermektedir. Bu açıdan tedavi stratejilerinin iyi anlaşılması önemini korumaktadır. Sepsis patolojisinin temelinde hücresel ve moleküler olaylar arasında inflamatuvar yanıtta dengesizlik, immün fonksiyon bozukluğu, mitokondriyal hasar, koagülopati, nöroendokrin immün ağ anormallikleri, endoplazmik retikulum stresi, otofaji ve gelişen patofizyolojik olaylar sonucunda organ fonksiyon bozukluğu yer almaktadır.

Bakteri, mantar, virüs gibi patojenler ve travma gibi etkenler nedeniyle oluşan sepsiste kritik süreçte makrofajların patojenleri yutması ve proinflamatuvar sitokinlerin salınarak sitokin fırtınalarının gerçekleşmesi, doğal bağışıklığın aktive olduğu inflamasyon dengesizliği görülmektedir (D’Elia vd., 2013; Takeuchi vd., 2010). İmmün yanıtın başlaması TLR, C tipi lektin reseptörleri (CLR), RIG-I benzeri reseptörler (RLR), NLR gibi PRR’lerin yüksek mobiliteli grup kutusu-1 (HMBG-1) proteini, steril travmalı hücrelerden yayılan alarminler (Chan vd., 2012), ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) gibi endojen moleküllerin yaralı hücrelerden salınan veya lipopolisakkarit (LPS) gibi patojenden salınan hasarla ilişkili moleküler paternlerin (DAMP) ve patojenle ilişkili moleküler paternlerin (PAMP) reseptörlerin toll like/Interleukin 1 (TIR) bölgelerine bağlanıp aktive ederek myeloid diferansiyasyon faktör 88 bağımlı yoluyla, c-Jun N-terminal kinaz (JNK), ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz $\frac{1}{2}$ (ERK1/2), p38 mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) ve NF- κ B sinyal yollarını aktive eder. Bu olaylar, IL-1, IL-6, TNF- α , interferon (IFN), düzenleyici faktör 7 (IRF7) ve adaptör protein 1 (AP-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile sonuçlanır (Kawai ve ark., 2010). İnflamatuvar süreç sonucu aktive olan aktif kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18 sitokinlerinin üretimini uyarır (Qiu vd., 2019). İnflamatuvar alandan salgılanan kemokinler sayesinde, nötrofiller endotel hücreleri ile etkileşime girerek inflamasyonlu bölgeye göç edip patojenleri tanıyıp fagosite ederler (Shen vd., 2017). Ayrıca sepsis süresinde etkisi azalan dentritik hücre (DC) aktivasyonu; monositler, doğal katil hücreler (NK), granülositler inflamasyon bölgesine birikmesini yavaşlatır böylece glikoliz, yağ asidi oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon gibi metabolik süreçler inhibe olarak immün baskılanma görülür. T yardımcı-1(Th1)’de meydana gelen azalmayla birlikte NK

hücre aktivasyonu da etkilenir ve bakteriyel enfeksiyonun temizlenmesi için yüksek seviyelerde salgılanan interferon gama (IFN- γ) üretimi desteklenemez hale gelir (Huang vd., 2019). Öte yandan insan lökosit antijeni-DR (HLA-DR)'de bir azalma, lenfosit replikasyonu, apoptoz indüksiyonu, anti-inflamatuar moleküllerin ekspresyonunun artması nedeniyle bağışıklık sistemi etkilenerek sepsiste immünosupresyon oluşturur (Venet vd., 2018).

Sepsis sırasında mitokondride enerji üretim mekanizması bozulur ve sınırlı oksijen kaynağı ve tamamlanmamış oksidatif reaksiyon ve hipoksi nedeniyle serbest radikal üretimi önemli ölçüde artarken antioksidan sistemin işleyişi aksar (Rocha vd., 2012). Lökositler DAMP'lere veya PAMP'lere maruz kaldıklarında, Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz ekspresyonunu tetikleyen inflammatuar sitokinleri salgırlar (Quoilin vd.,). Sitokinler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesini teşvik ederek reaktif nitrojen türlerinin (RNS) ve nitrik oksit (NO)'in fazlaca üretimine sebep olur. NO, RNS oluşturmak için reaktif oksijen türleri (ROS) peroksitlerine bağlanabilir ve bu elektron transfer zinciri (ETC) aktivitesinin geri dönüşü olmayan bir şekilde engellenmesine neden olur. ETC'nin bu fonksiyon bozukluğu göz önüne alındığında, mitokondri sepsis sırasında ek bir ROS üretimi yaparak ETC aktivitesinin inhibisyonu ve mitokondriyal DNA hasarı gibi hasarlara yol açar (Singer, 2014). Sonuç olarak mitokondriyal matris şişer, mitokondriyal membran yırtılarak apoptoz başlar. Sepsis varlığında dalak lenfositleri ve diğer organların hücreleri arasında yüksek oranda apoptoz meydana gelir (Hotchkiss vd., 1999).

Pıhtılaşma sepsis patogenezinin bir diğer anahtar noktaları arasındadır. Sağlıklı bireylerde pıhtılaşmanın aktivasyonu, doku faktörü yolu inhibitör sistemi, aktive edilmiş protein C (APC) sistemi ve pıhtılaşma aktivasyonunu düzenleyen antitrombotik sistemi ile kontrol edilir (Levi vd., 2010). Sepsis sırasında bu fizyolojik antikoagülan sistem bozulan protein sentezi nedeniyle bozulur. İnflamatuar koşullar altında protein C'nin APC'ye dönüşümüyle Trombomodulin ve endotelial protein C reseptörü ekspresyonu azalır (Levi vd., 2015).



Şekil 2.2. Sepsisin organlara etkisi (Kaynak: Huang ve ark., 2019)

2.1.4. Sepsiste Sinyal Yolakları

TLR'nin hücre dışı kısmının aktivasyonu, TIR'ın dimerizasyonuna ve miyeloid farklılaşma birincil yanıt geninin (MyD88), MyD88 adaptör benzeri (Mal)'ın TIR ile ilişkili destek membran proteini IFN β (TRIF) ve TRIF ile ilişkili adaptör molekül (TRAM)'ın bağlanması için konformasyonel değişiklikler meydana gelir. Bu kompleks yapıların kombinasyonu interlökin-1 reseptörü (IL-1R) ile ilişkili kinaz (IRAK) ve TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6'nın (TRAF6) fosforilasyonunu aktive eder. TRAF6'nın aktive olması, NF- κ B ile ilişkili kinazın (NIK) ve I- κ B kinazın (IKK) aktivasyonuna yol açar. Bu olayların neticesinde NF- κ B çekirdeğe göç eder ve NF- κ B'ya bağımlı genlerin aktivasyonu gerçekleşir. Bu genler kazanılmış bağışıklık sisteminin proinflatuar sitokinler ve diğer inflammatuar ve immün yanıt araçları ile aktivasyonunu mümkün kılan moleküllerin gen ekspresyonuna neden olur. Bu olaylar sonucunda kazanılmış bağışıklık

aktive olur. İnflamatuvar süreçte bir Toll benzeri reseptör türü olan TLR4'ün artan ekspresyonuna NF- κ B aktivasyonunun eşlik etmesi ve buna bağlı olarak artan sitokin üretimi yapılan bir çok çalışmayla desteklemektedir (Kundakci vd., 2012). NF- κ B aktivasyonu ile üretilen ve etkilerini sinyal yollarını aktifleştirerek gösteren sitokinler mitojenle aktifleşen protein (MAP) kinaz enzimleri yolunu kullanarak hücre onarımına, NF- κ B'yi tekrar uyatarak gen ekspresyonuyla hücre ölümüne, özellikle paraziter enfeksiyonda daha sık kullanılan JAK/STAT yolunu aktive ederek gen ekspresyonu yoluyla hücre çoğalmasına veya ölümüne yol açarlar (Yılmaz vd., 2009). NF- κ B ve MAP kinaz (MAPK) kaskadı, MyD88, IRAK, TNF, TRAF6 arasında oluşturulan bir kompleks tarafından aktive edilir (Kundakci ve Pirat, 2012). ERK, JNK ve p38 olmak üzere üç alt grubu olan MAPK yolu inflamasyon, apoptoz, hücre büyümesi ve farklılaşmasında görev alır. İnflamasyonda prostaglandin E2(PGE2)'nin üretiminden büyük miktarda sorumlu olduğunu bilinen Siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin ekspresyonunu düzenleyen yollardan biri de MAPK yoludur (Cargnello vd., 2011). Sitokinler MAPK yolağını aktifleştirmek için tirozin kinaz aktivasyonu ile çalışan reseptörlerden olan serin/treonin kinaz reseptörüne bağlanırken JAK/STAT yolağını aktive etmek için JAK'ların Tip I ve Tip II (kinaz aktivitesi olmayan reseptörler) reseptörlerine bağlanırlar ve tirozin kinazları uyatarak hücre içindeki sinyal iletimini başlatırlar ve STAT'lar dimerize olarak çekirdekte gen prometer bölgesine bağlanır ve hematopoez, sitokinlerin çoğaltılması, bağışıklığın düzenlemesi ve onkogenez olaylarını gerçekleştirmek için gen ekspresyonunu sağlarlar (Yılmaz vd., 2009). Sitokinler ayrıca iskelet kasındaki protein metabolizmasını düzenleyen bir protein kinaz olan rapamisinin memeli hedefi (mTOR) yolunu etkileyerek kas atrofisine neden olur (Frost vd., 2011).

2.1.5. Sepsiste Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından salınan, hücreler arası etkileşimi ve iletişimin sağlanmasında, bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde, görülmeyen ajanlara karşı koruyucu bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde, inflamatuvar yanıtta ve onarımda rolü olan düşük molekül ağırlığına sahip çözünür proteinlerdir. Otokrin ve parakrin haberleşme ile etki gösteren sitokinler uyararla oluştuğu için depolanmazlar (Yücel vd., 2020). Yapı ve fonksiyonlarına göre sitokinler dört- α -heliks içermesine ve etki ettiği reseptöre göre Tip 1 ve Tip 2 sitokinler olarak sınıflandırılır. Tip 1 sitokinler interlökinlerin birçoğunu içerir ve başta B ve T lenfositleri olmak üzere alyuvarların, lökositlerin gelişim süreçlerine etki ettikleri için hematopoietinler olarak adlandırılır. Tip 2 sitokinler ise

viral enfeksiyonlara karşı hücre aracılı bağışıklık tepkilerini arttırarak ve ayrıca makrofaj aktivasyonunu arttırarak etki gösteren interferonlardan (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) oluşur (Janeway vd., 2001). Dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), IL-1, IL-10, IL-12 ve IL-18 bu iki gruba da dahil olmayan proteinlerdir. Sitokinler üretilme yerlerine göre de TH1 ve TH2 olarak sınıflandırılırlar. TH1 sitokinler, proinflamatuvar özellik gösteren sitokinlerdir ve bağışıklığın düzenlenmesinde görev alırlar. Anti-inflamatuvar özellik gösteren TH2 sitokinler ise humoral immün etkilerin düzenlenmesinde rol oynarlar ve antienflamatuvar etki gösterirler. Dokuda oluşan fiziksel şiddet ve hasarla monosit ve makrofajlarda üretilen glikoprotein yapılı bir sitokin olan TNF- α , gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda virüslerin ve mantarların neden olduğu enfeksiyonlara göre daha çok artış gösteren bir sitokindir (Çayakar, 2018). Anti-inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin metabolizması antagonist bir ritim ile çalışır ve ritim bozulursa doku-organ hasarına giden sonuçların meydana geldiği gözlemlenmektedir. Bu düzenlemenin doğrudan JAK/STAT aktivasyonu ile veya p38MAPK tarafından sağlandığı birkaç çalışmada belirtilmiştir. Cerrahi operasyon sırasında IL-12 seviyelerinde artış enfeksiyon hastalarında ölümle ilişkilendirilirken; IL-12 seviyesinin düşük olduğu durumlarda IFN- γ seviyelerinin de az olduğu gözlemlenmiştir (Magram vd., 1996). IFN- γ seviyeleri TH1 aktivasyonunu gerçekleştirerek anti inflamatuvar yanıtı etki eder ve yaralanan monosit hücrelerinin yanıtı olan HLA-DR aktivasyonuna pozitif yönde etki eder (Hershman vd., 1989). Anti-inflamatuvar sitokin olan IL10'un sepsis sırasında artması makrofajların inflamatuvar yanıtlarını baskıladığı için prognozu kötü etkileyebilmektedir (Scott vd., 2002). IL-18, börek tübüler epitel hücreleri de dahil olmak üzere çok çeşitli hücreler tarafından üretilir. Spesifik reseptörü olan IL-18R'ye bağlanarak, MyD88'in interlökin-18 reseptörü (IL-18R)'nin sitozolik alanında bulunan Toll/IL-1R (TIR) alanına toplanmasını sağlar. Bu da NF- κ B, p38 mitojenle aktifleşen protein kinaz ve AP-1'in aktivasyonuna neden olan sinyalleşme kaskadını aktive eder. Bu mekanizma aracılığıyla IL-18, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler (Matsui vd., 2013).

2.1.6. Sepsiste Akut Böbrek Hasarı

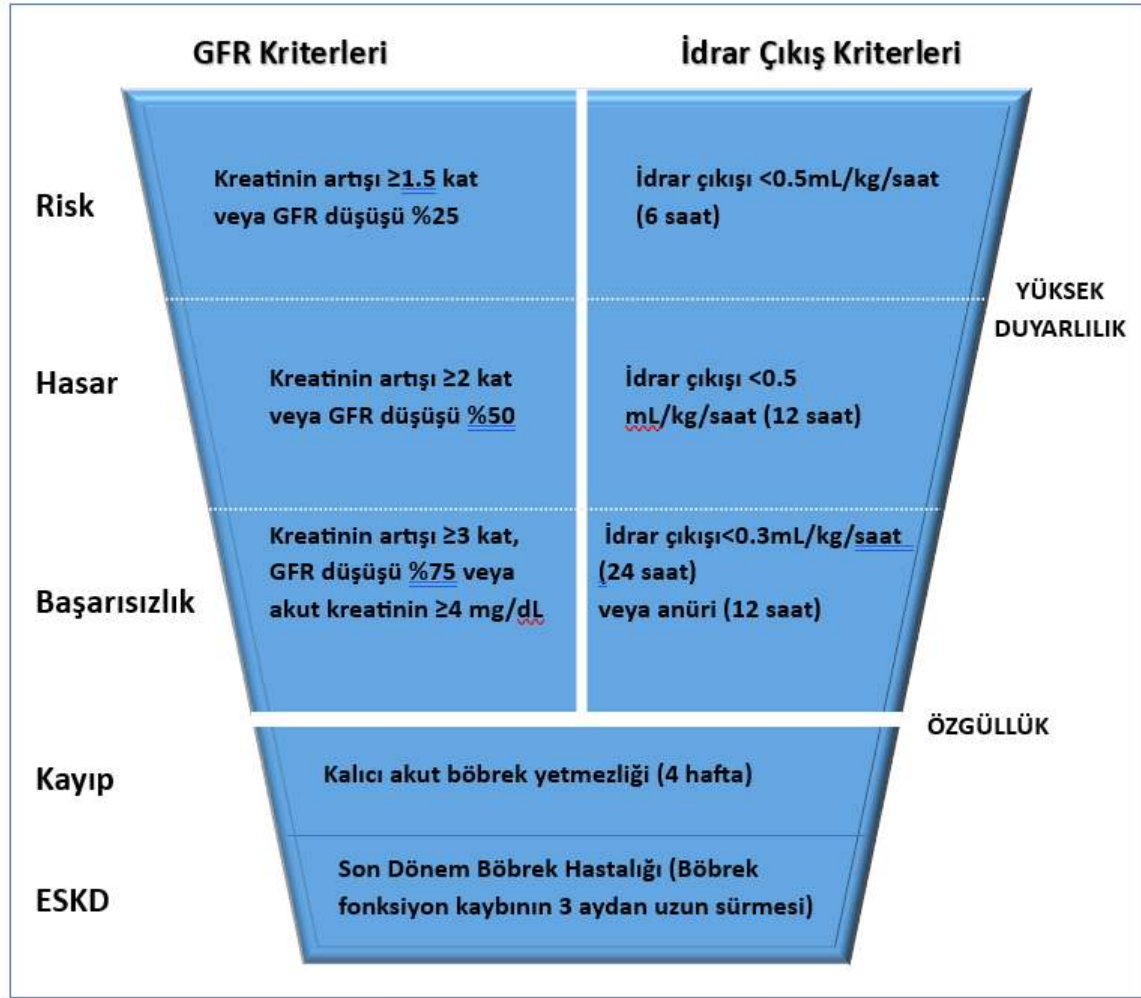
Sepsis ve septik şok, genellikle ABH ile komplike olan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının sonuçlarıdır. ABH, yoğun bakıma ihtiyaç duyan birçok hastada sık görülen bir organ fonksiyon bozukluğudur. Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı (S-ABH), %46-65'e varan mortalite oranları bildirmiştir (Olinder vd., 2024). Ayrıca, S-ABH'den sağ kurtulanlar

arasında kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleme riski oldukça yüksektir (Murugan vd., 2011).

Böbrekler retroperitoneal bölgede yer alır ve her biri 100-150 gramdır. Böbreğin glomerüler filtrasyon, tübüler yeniden emilim ve sekresyon yaparak atık ürünlerin kandan uzaklaştırılması, su-tuz ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi gibi birçok esas işlevi vardır. Böbrek hastalıklarından biri olan ABH, glomerüler filtrasyon hızında ivmeli bir azalma, üre ve kreatinin gibi azotlu atık ürünlerin birikmesi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesindeki bozukluklarla kendini gösteren klinik bir sendromdur (Negi vd., 2018). İlerlemiş ABH hastaları sıklıkla bulantı, kusma, ödem, nefes darlığı, anoreksi, ensefalopati ve hipertansiyon gibi semptomlarla acil servise başvurur. ABH için yaş ana risk faktörüdür. Yaşın yanı sıra diğer risk faktörleri arasında diyabet, yüksek ve/veya tekrarlanan dozlarda kontrast madde kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi veya revaskülarizasyon hastalığı yer alır. Ayrıca nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve vazodilatörlerin kullanımı da ABH için risk faktörü olabilir (Bellomo vd., 2004). Hastane kaynaklı ABH'nin en yaygın nedenleri ise sepsis, majör cerrahi prosedürler, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve nefrotoksik ilaçlardır. 24 Avrupa ülkesinde 198 YBÜ'de kritik hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada septik hastalar arasında %54 oranında ABH insidansı bildirilmiştir (Vincent vd., 2006). Kritik hastalarda ABH'nin en sık nedeni (%40-50) olan sepsis, kronik böbrek yetmezliği (KBY)'ye neden olur mortalite oranını ise 6-8 kat artırır (Gómez ve Kellum, 2019). Sepsiste Çoklu Organ Disfonksiyon Bozukluğunun (MODS) bir parçası olarak görülen S-ABH mortalite oranı etkilenebilirlik düzeyine bağlı olarak %20,9-%56,8 arasındadır (Parmar vd., 2009). Sepsiste ABH görülmesi, sepsisin seyrini kötüleştirir ve böbrekte gelişebilecek komplikasyonların önünü açar (Levy vd., 1996). Böbrekte proinflamatuar ve anti-inflamatuar süreçler; hemodinamik değişikliklere, endotel hücrelerdeki fonksiyon bozukluğuna, böbrek parankimine inflammatuar hücre geçişine, glomerüllerde tromboz oluşumuna, nekrotik hücre döküntüleriyle tübüler tıkanmaya neden olur. Böylelikle sıvı tedavisi uygulansa bile günlük atılan idrar miktarının 400 ml/gün'den az olmasına neden olur. Sıvı tedavisine yanıt vermeyen oliguri sonucunda hastane enfeksiyonları ve sepsis riski artması, yara iyileşmesi gecikmesi, interstisyel ödem nedeniyle organ disfonksiyonunun kötüleşmesi ve organ fonksiyonu normal işlevlerine dönüşünün gecikmesi gibi ardışık olaylar görülür. Ayrıca biriken üremik toksinler inflammatuar etkilerin artmasına, oksidatif

strese ve toksik etkilerle oluşan insülin direncine neden olarak sepsise bağlı morbidite ve mortalitesi artışı ortaya çıkar (Bilgili vd., 2014). Ayrıca böbreğe giden kan akışı da etkilenecek efferent arteriyel vazodilatasyon ve intrarenal şant, makrovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu durum renal kan akışını medulladan kortekse yönlendirerek medullar perfüzyon ve oksijenasyonun azalmasına yol açarak böbrek fonksiyonunu daha da tehlikeye sokabilir. Sepsiste proinflatuar sitokinlerin ve aktive edilmiş lökositlerin artması, renal kapillerlerde mikrotrombüs oluşumuna yol açar. Mikrotrombüs oluşumu dokuda kan akışını ve difüzyonu azaltır (Post vd., 2017). Bu vasküler fonksiyon bozuklukları aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açarak epitel bariyerine daha fazla zarar vererek endotel sızıntısına neden olur (Chang vd., 2022).

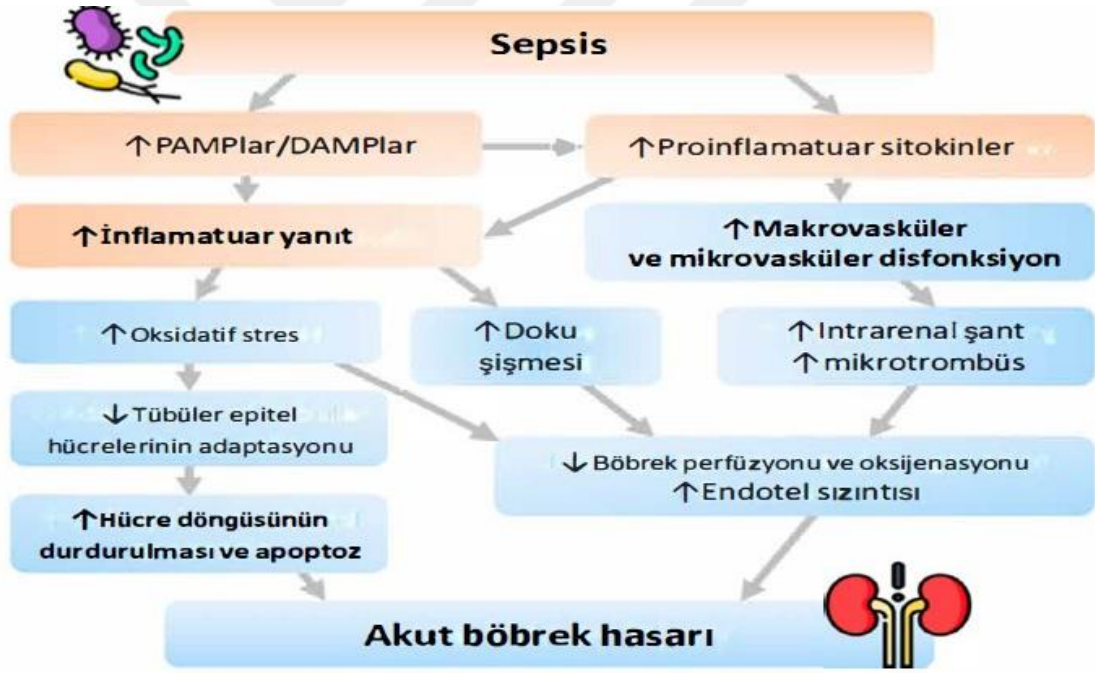
ABH'yi sınıflandırmak ve tanı kriterlerini belirlemek adına; idrar çıkışı ve serum kreatin düzeylerine bakılarak risk, hasar, yetmezlik, kayıp ve son dönemde böbrek yetmezliği kriterlerinin baş harfleri alınarak oluşturulan RIFLE sınıflaması, RIFLE kriterlerinin klinikte kullanımının zorluğu nedeniyle Akut böbrek hasarı ağı (AKIN) tarafından geliştirilen AKIN evreleme kriterleri ve son olarak KDİGO (Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) Rehberi oluşturulmuştur.



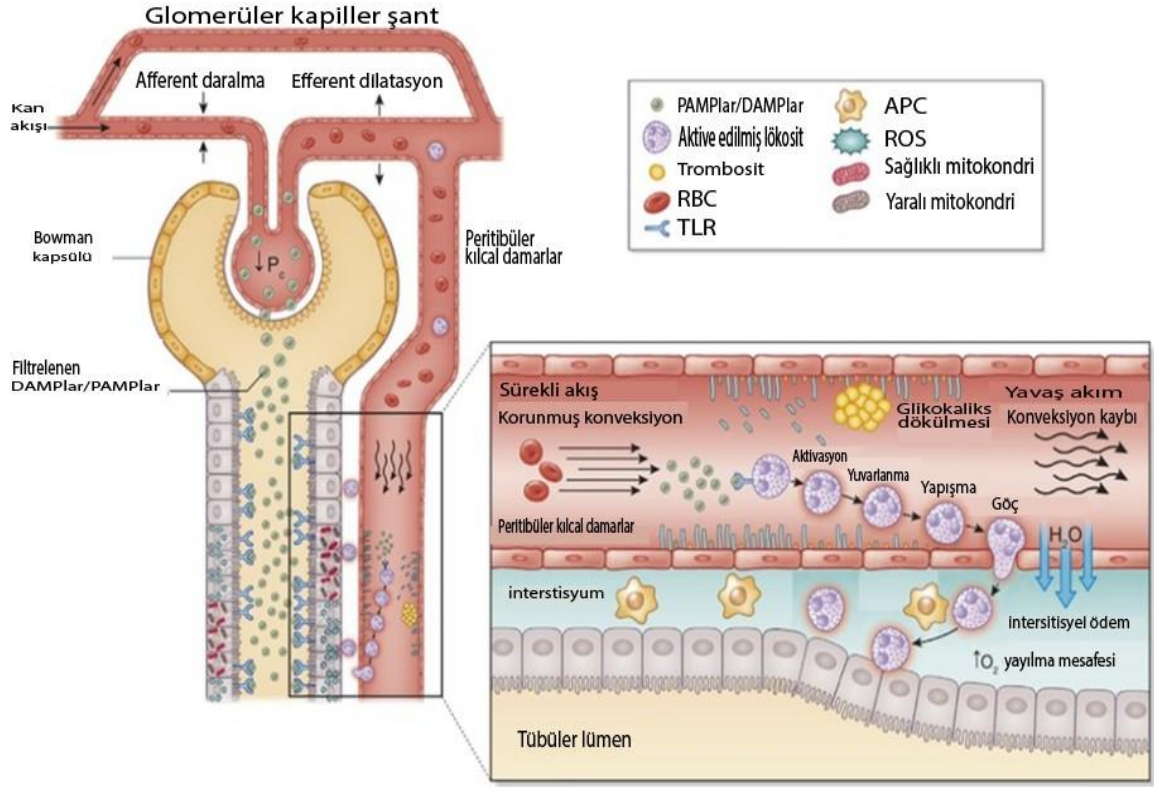
Şekil 2.3. RIFLE sınıflaması (Kaynak: Bellomo vd., 2004)

ABH'nin klinik değerlendirmesi serum kreatin düzeyi (SCr), BUN, elektrolitler, tam kan sayımı ve gibi laboratuvar parametreleri, İdrar analizi ve mikroskopik incelemelere ek olarak idrar kimyası, ultrason gibi görüntüleme testleri, serum ve idrar biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi bileşenlerinden oluşur. Son çalışmalarda yeni biyobelirteçler hastalığın gidişatını tayin etmede öne çıkmış, NGAL, KIM-1 ve IL-18 gibi belirteçler erken tanılamaya katkıda bulunmuştur (Kellum vd., 2013). Hasara uğramış tübüler hücrelerden (nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübülü de içeren epitel hücrelerinde) üretilen ve ABH başlangıcından 2 saat sonra serumda ve idrarda görülen NGAL, mRNA hasarının ve zara gören mRNA'nın yeniden oluşturulduğu proksimal tübüler hücrelerde hasara karşı üretilen transmembran protein olan KIM-1, ABH gelişiminde kaspaz-1 aracılığı ile etki gösteren ve 4-6 saatte idrar düzeyi yükselen, inflamasyonda ve iskemik böbrek yaralanmasında artan bir proinflamatuvar sitokin olan IL-18 böbrek fonksiyonunda %50 kayıp oluşunca yükselen kreatinin aksine erken tanının yeni biyobelirteçleri olmuştur (Bilgili vd., 2014). Kaslarda öncelikli olarak

kullanılan bir metabolik yakıt olan kreatinin (Cre) tamamı glomerüllerden filtre edilir. Filtrasyonu kas kütlesine göre değişir (Berne vd., 2008). Bir diğer biyobelirteç olarak kullanılan BUN glomerüllerden filtre edilir. Üre, proteinlerin yıkımı ile oluşur ve vücuttan uzaklaştırılması için tek yol böbreklerdir. Glomerüllerden filtre edilen ürenin yaklaşık %60'ı tübülülerden geri emilir. Bu emilim böbreğin kan akım hızına, glomerül filtrasyon hızına bağlıdır. (İliçin vd., 2005). SCr ve BUN böbrek fonksiyon bozukluğunun biyobelirteçleridir (Hu ve Liu, 2016). Ek olarak ABH'nin başlangıç aşamasında NGAL ve KIM -1 gibi birçok protein ürününün yeni belirteçler olduğu bulunmuştur (Sinha vd., 2013). KIM-1 ve NGAL seviyelerinin çekal ligasyon ve perforasyon (CLP)'den 6 saat sonra keskin bir şekilde arttığı ve böyle bir artışın SCr ve BUN'dan daha erken gerçekleştiği (Zhou vd., 2019), bu iki biyobelirtecın böbrek hasarını SCr ve BUN'dan daha doğru ve daha hızlı değerlendirebileceğini düşündürmektedir (Luo vd., 2016).



Şekil 2.4. Sepsis sonrası ABH'nin patofizyolojisi. DAMP'ler, hasarla ilişkili moleküler modeller; PAMP'ler, patojenle ilişkili moleküler modeller (Kaynak: Chang vd., 2022)



Şekil 2.5. Sepsisin böbrek mikro dolaşımını etkilemesi (Kaynak: Peerapornratana vd., 2019)

2.2. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

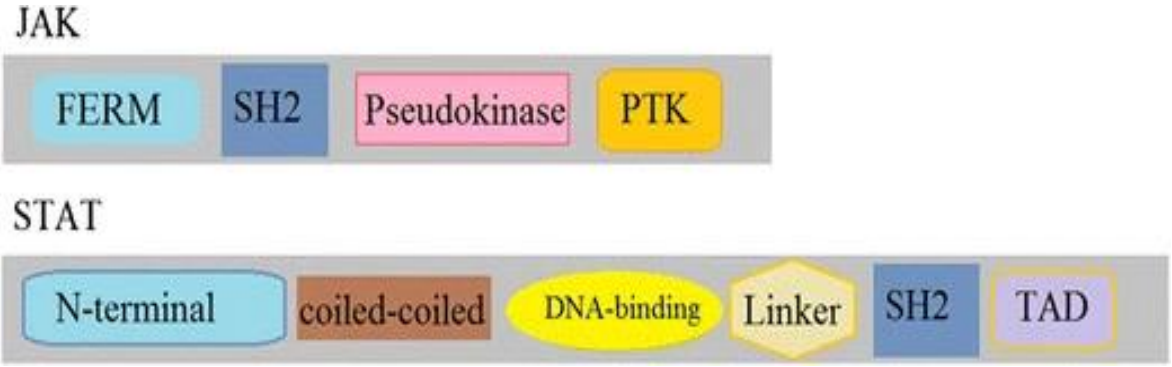
Böbrekler etrafını bağ ve yağ dokusu sarılı olarak columbia vertebralisin her iki yanına retroperitoneal olarak yerleşmiş (Moore vd., 2006). 12. Torasik omurun üst kenarı ile 3. Lumbal vertebra nın arasında bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006). Yaklaşık olarak 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında; erkeklerde 125-170 g dişilerde ise 115-155 g ağırlığındadır (Gray ve Standring, 2008). Böbrek en içte capsula fibroza, ortada capsula adipoza ve en dışta fascia renalis ile sarılıdır ve böbrek damarları ile birlikte renal fasya diyaframın hemen altında bulunan ve solunumla yer değiştirebilen böbreğin yerini korumasını sağlar (Chung ve Chung, 2008). Böbreğin ortasından alınan frontal kesitte dıştaki açık renkli, distal ve proksimal tübülün ve renal korpüsküllerin bulunduğu kısım korteks, korteksten farklı olarak korpüskül bulundurmeyen koyu ve çizgili kısım medulla olarak böbreğin ortasındaki boşluk ise sinüs renalis olarak adlandırılır. Böbreğin vücuda ve birbirine bakan kısmında ise kan damarlarının, sinirlerin ve üreterin genişleyerek oluşturduğu renal pelvisin böbreğe giriş yaptığı derin ve dikey çukura hilus adı verilir (Gray ve Standring, 2008). Hilustan böbreğe giriş yapan pelvis renalis, genellikle iki dala ayrılarak majör kaliksleri ve majör kaliksler dallara ayrılarak toplama kanallarına açılan delikli ve uç

bölümleri area cribrosa olarak adlandırılan papillaların bulunduğu yaklaşık 12 minör kaliksi oluşturur (Gray ve Standring, 2008). Böbreğin medulla kısmında tepesini bu papillaların oluşturduğu toplama kanalı ve inen-çıkan tübüllerin ve tübüllere paralel seyreden kan damarlarının bulunduğu tabanı iç korteks ile dış medulla arasında 8-18 adet medullar piramit bulunur (Çakır, 2012). Nefronlar insan böbreğinin en küçük yapısal ve işlevsel birimdir ve her bir böbrek bir milyon nefron içerir. Bowman kapsülü ve glomerulustan oluşan malpighi cisimciğiyle beraber proksimal tübül, distal tübül ve distal tübülleri nefronun bir yapısı olan toplayıcı kanallara bağlanan bağlayıcı tübüllerden oluşur. Proksimal tübülün korteksten medullaya doğru uzanmasıyla oluşan inen ince kol ve çıkan kalın kol henle kulpu denilen yapıyı oluşturur. Kıvrımlı distal tübül ile glomerülustan çıkan damarlar arasında tübülden çıkan sıvıdaki sodyum klorür konsantrasyonunu izleyen yoğun nokta anlamındaki makula densa, renin salgılayan ve glomerüler filtrasyon hızını düzenleyen granüler hücreler (jukstaglomerüler hücreler) ve makula densedan granül hücrelere bilgi taşıyan ekstraglomerüler mezenjiyal hücrelerden oluşan jukstaglomerular bölge bulunur (Rhoades vd., 2017). Böbreğin bowman kapsülü içerisinde bulunan ve su ve çeşitli maddelerin filtrasyonunun gerçekleştiği glomerüller, böbreğe hilumundan giren renal arterden ön ve arka olmak üzere iki dala oradan beş segmente ve böbrek lobları arasından kortekse uzanan interlober arterlerden ayrılarak arkuat arterlerin dallanması ile oluşan afferent arteriyollerin her birinden meydana gelirler. Glomerulus kılcallarını takip eden efferent arteriyoller de medullanın iç kısmına doğru inerek tübüllerin etrafını saran ve medullanın madde değişimini sağlayan peritübüler kılcal damarları oluşturur (Rhoades vd., 2017). Ayrıca kılcal damarlar henle kulpu ile beraber seyreden vasa rectayı oluşturular, inen vaza rekta epitel dokusu sayesinde üreleri geçirirken çıkan vasa rekta emilen maddeleri içeride tutarak emilime önemli bir katkı sağlar (Brooks vd., 2018). Peritübüler kapiller arteriyal sistemde üstüste geldiğinde örtüşecek şekilde olan arkuat ven, interlobüler ven ve segmental venleri oluşturur ve renal vende birleşerek hillustan dolaşıma katılarak böbreğin venöz sistemini oluştururlar. Glomerüler kılcallardan sıvının hızlı filtre olması için kan hidrostatik basıncı 60 mmHg iken, 19übülerden emilimin kolaylaşması için peritübüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç 15 mmHg'dir (Guyton, 2006). Böbreğin innervasyonu trunkus çöliakustan çıkan nervus splanichnicus ve lumbal trunkustan çıkan sempatik dallar tarafından oluşturulan renal gangliyondan sağlanır. Parasempatik uyarımı ise nervus vagus tarafından sağlandığı (Canoğulları, 2022) bir takım kaynaklarda görülse de bazı kaynaklar sempatik uyarının plexus coeliacus çıkan sinirlerden oluşan plexus radialis ile sağlandığını

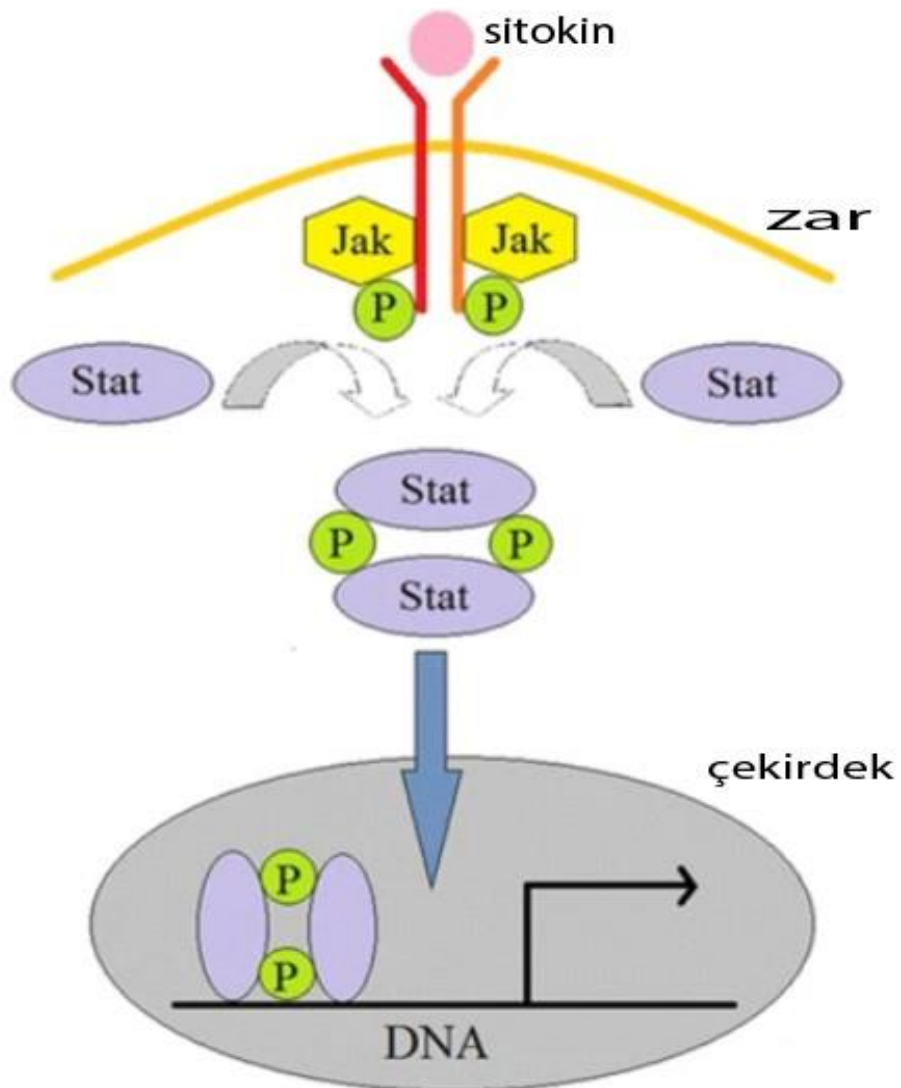
ancak parasempatik uyarısının bulunmadığını ifade etmektedir (Köylü, 2016). Böbreğin sinir yapısı damar sistemine paralel olarak seyrederek damarlardaki düz kaslarda sempatik aktivite görülmesini sağlarlar (Canoğulları, 2022). Böbrekler 24 saatte 1500 ml idrar oluştururlar. Böbrekler ortalama 125 ml/dk filtreleme yaparlar ancak idrar olarak 1 ml/dk çıktı oluştururlar; çünkü üretilen filtratın büyük bir kısmı geri emilir (Köylü, 2020). Böbrekler renin ve eritropoietin hormonlarının üretimini sağlayarak sıvı-elektrolit dengesini, kan basıncının düzenlenmesini, eritrosit üretiminin uyarılmasını, D₃ vitamini aktivasyonunu sağlarlar (Köylü, 2020). Böbreklerin yaptığı bir diğer önemli işlem ise kılcal damarlardaki hidrostatik basınç farkı ile gerçekleşen süzme işlemidir ve protein geçişine izin verilmez. Tübüllerdeki seçici reseptörler tarafından süzülen glikoz, amino asitler, su geri emilerek kılcal damarlara geçer (Sands ve Verlander, 2018).

2.3. JAK/STAT Sinyal Yolu

JAK'lar, sitokinlerin aynı kökenli reseptörlere bağlanmasıyla aktive olan ve reseptörün hücre içi alanını fosforile eden tirozin kinazlardır. Bu fosforilasyon genellikle STAT'ların bağlanmasını, fosforilasyonunu ve dimerizasyonunu uyarır (O'Shea vd., 2013). Fosforilasyon ve dimerizasyonlarının ardından STAT'lar çekirdeğe yer değiştirir ve burada transkripsiyon faktörleri olarak görev yaparlar. Dört farklı JAK (JAK1–3 ve TYK2) ve yedi STAT (STAT1–4, 5A, 5B ve 6) vardır. Her JAK proteini dört ana alan içerir. Üç alt alandan oluşan N-terminal alanı, bir ezrin, radixin, moesin (FERM) alanı içerir. Sitokin reseptörleri ve membrana bağlı proteinlerin etkileşimlerine aracılık eder (Tepass, 2009). Fosfotirozin kalıntılarına bağlanan Src-homoloji 2 (SH2) alanı, kodun okunması için bir mekanizma sağlar (Olsen vd., 2006). Bir ATP bağlama bölgesi ve bir katalitik bölge içeren klasik protein tirozin kinaz (PTK) alanı, tirozin kalıntılarını fosforile eder (Lim ve Pawson, 2010). STAT'larda, N-terminal alanı, sarmal-sarmal alan (CCD), DNA bağlanma alanı (DBD), bağlayıcı alan ve SH2/tirozin aktivasyon alanı, karboksi terminal transkripsiyonel aktivasyon alanı (TAD) bulunur (Kisseleva vd., 2002).



Şekil 2.6. JAK'ın ve STAT'ın alanları (Kaynak: Cai vd., 2015)



Şekil 2.7. JAK/STAT Sinyal İletimi (Kaynak: Cai vd., 2015)

Farklı sitokin reseptörleri çeşitli kombinasyonları kullanır ve bu da farklı biyolojik tepkilerle sonuçlanır. JAK-STAT yolları, immün yanıtın serbestleşmesini önleyen inhibitörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Üç ana inhibitör tarif edilmiştir: 1) aktive edilmiş STAT'ın protein inhibitörleri (PIAS'ler); 2) sitokin sinyali baskılayıcıları (SOCS); ve 3) protein tirozin fosfatazlar (PTPazlar) (Villarino vd., 2017). PIAS'lar, transkripsiyonel düzenleme ve protein stabilitesi yoluyla hareket eden STAT'ların düzenleyicileridir (Shuai, 2006). SOCS ailesi üyeleri, STAT fosforilasyonunu önler ve sitokin reseptör komplekslerinin bozunmasını indüklemeye önemli rollere sahiptir (Yoshimura vd., 2007). PTPazlar JAK ve STAT ailesi üyelerini defosforilasyonlarını tetikleyerek etkisiz hale getirir (Xu ve Qu, 2008). Bu inhibitörlerin rolü fizyolojik ve patolojik bağlamlarda gösterilmiştir. Etki tarzlarından esinlenerek, JAK'ların farmakolojik blokerleri (jakinibler) tasarlanmış ve romatolojik hastalıklardan hematolojik malignitelere kadar geniş bir yelpazedeki bağışıklıkla ilişkili bozuklukları tedavi etmek için kullanılmaktadır (Schwartz vd., 2016). JAK'lar ve STAT'lar, patojenlere karşı konak savunması ve bağışıklık düzenlemesi yoluyla sepsis sırasında karmaşık roller oynarlar. Septik şok sırasında JAK'lar-STAT'ların aracılık ettiği yoğun inflamasyon, doku hasarı ve MODS yoluyla ölüme katkıda bulunur (Cai vd., 2015) SOCS proteinleri, ubikuitin aracılı bozunmayı kolaylaştırarak ve fosforilasyonlarını önleyerek STAT'ları veya JAK'ları hedefler böylece sepsis sırasında proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. JAK-STAT yolu, sepsis kaynaklı hastalıklarda kritik önemi nedeniyle potansiyel olarak ilgi çekici bir terapötik hedeftir (Clere-Jehl vd., 2020). Yapılan bir araştırmada iskeminin sebep olduğu böbrek hasarı sonucu artan NGAL seviyesinin JAK2/STAT3 inhibitörü ile önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Si vd., 2014). Başka bir çalışmada, obstrüksiyona bağlı renal fibrozis ve renal tübüler epitel hücre (TEC) hasarının önemli bir aracısı olan IL-18'in, STAT3 aktivasyonu yoluyla profibrotik TEC hasarına aracılık ettiği, IL-18 stimülasyonuna yanıt olarak kollajen üretiminin ve TEC apoptozunun arttığı ancak STAT3 inhibisyonu varlığında bu yanıtın önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, IL-18'in, STAT3 aktivasyonu yoluyla TEC'lerde profibrotik hücresel değişiklikleri ve kollajen üretimini indüklediğini göstermektedir (Matsui vd., 2013). STAT3'ün en iyi aktivatörleri olarak bilinen IL-6 (Murakami vd., 1993) stimülasyonu ile yapılan in vivo bir çalışmada SOCS3 bulunmayan farelerin, IL-6 stimülasyonundan sonra STAT3 aktivasyonunun uzadığı bildirilmiştir (Crocker vd., 2003). STAT3'ün, çok çeşitli akut ve kronik böbrek hastalığında seviyesi artan bir gen olan KIM-1 promotörüne bağlandığı ve ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda STAT3'ün böbrek fibrozunun

ilerlemesiyle de bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Pace vd., 2019). Yapılan bir başka çalışmada diyabetik böbrek hastalığı (DBH) olan hastalarda JAK2'nin glomerül visceral epitel hücrelerinde (podosit) arttığı gözlemlenmiş ve yazarlar bu durumu STAT3 aktivasyonu ile ilişkilendirmiştir (Zhang vd., 2017).

2.4. Baricitinib

Baricitinib (C16H17N7O2S), JAK1 ve JAK2 enzimlerini seçici, güçlü ve geri dönüşümlü olarak inhibe eden bir adenozin trifosfat rekabetçi kinaz inhibitörüdür. Yüksek konsantrasyonlarda JAK3 ve TYK2 aktivitesini de inhibe edebilir. 371.42 Da'lık bir moleküler ağırlığa sahip olan baricitinib, uygun hücre içi penetrasyon gösterir; bu nedenle düzenli uygulamayı önemli ölçüde kolaylaştıran oral ilaç 2mg ve 4 mg tabletler olarak üretilmiştir. Baricitinib'in oral biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir. Baricitinib plazmada yaklaşık olarak 1 saat içinde doruk konsantrasyonuna ulaşır. Yiyeceklerin etkinliğini etkilemesi beklenmez, ancak yağlı yemekler emilim sürecini köreltebilir. Dağılım hacminin, %50 plazma proteini ve %45 serum protein bağlanması ile 76 L olduğu tahmin edilmektedir (Assadiasl vd., 2021). Baricitinibin vücut klerensi yaklaşık 12 saatlik bir yarılanma ömrü ile 8,9 L/saattir. İlacın %69'u değişmeden idrarla ve %15'i feçesle atılır (Markham, 2017). Baricitinib ile en sık görülen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu (%14-22), baş ağrısı (%11-24) ve nazofarenjit (%11-18) (Food ve Administration, 1997).

Baricitinib, romatoid artritli (RA) yetişkinleri tedavi etmek için Avrupa ve Japonya'da kullanımı onaylanmış bir immün baskılayıcıdır (Al-Salama ve Scott, 2018). JAK1 ve JAK2'nin seçici bir inhibitörü olarak JAK 1, 2'nin etkisini bloke eder (Kuriya vd., 2017; Richez vd., 2017). Baricitinib'in, RA'nın kemirgen modellerinde STAT'lerin, özellikle de STAT3'ün aşağı yönde aktivasyonunu baskılama üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu ve IL-6 ve IL-23 dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin hücre içi sinyallemesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Fridman vd., 2010). Baricitinib anti-sitokin etkileri ve konakçı hücre viral yayılımının inhibisyonunu sağlaması nedeniyle COVID-19 için olası bir tedavi olarak tanımlanmıştır (Stebbing vd., 2020). Baricitinib şu anda Alzheimer hastalığı ve juvenil idiyopatik artrit için bir tedavi olarak araştırılmaktadır. Kronik atipik nötrofilik dermatoz gibi otoinflamatuvar interferonopatileri olan hastalara genişletilmiş bir erişim programı aracılığıyla sunulmaktadır. Aicardi-Goutières sendromu, Sistemik lupus eritematozus, sedef hastalığı ve diyabetik böbrek hastalığı (DBH) dahil olmak üzere diğer

otoimmün, kronik inflamatuvar hastalıklarda Baricitinib'in etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için çalışmalar günümüzde halen sürmektedir.

Diyabetik böbrek hastalığı'nın (DBH) ilerlemesindeki etkilerini inceleyen randomize bir faz II klinik çalışma çalışmada Tip 2 diyabetli ve baricitinib ile tedavi edilen DBH'li hastalarda albüminürde bir azalma görülmüş ancak DBH ilerlemesi üzerindeki kesin etki henüz araştırılmamıştır (Tuttle vd., 2018).

Tablo 2.1. Baricitinibin kullanıldığı çeşitli hastalıklar

Romatoid Artrit

Diyabetik Böbrek Hastalığı

Sedef Hastalığı (psoriasis)

IFN Aracılı Otoenflamatuvar Hastalıklar

Graft Versus Hastalığı

Korona Virus Hastalığı-19

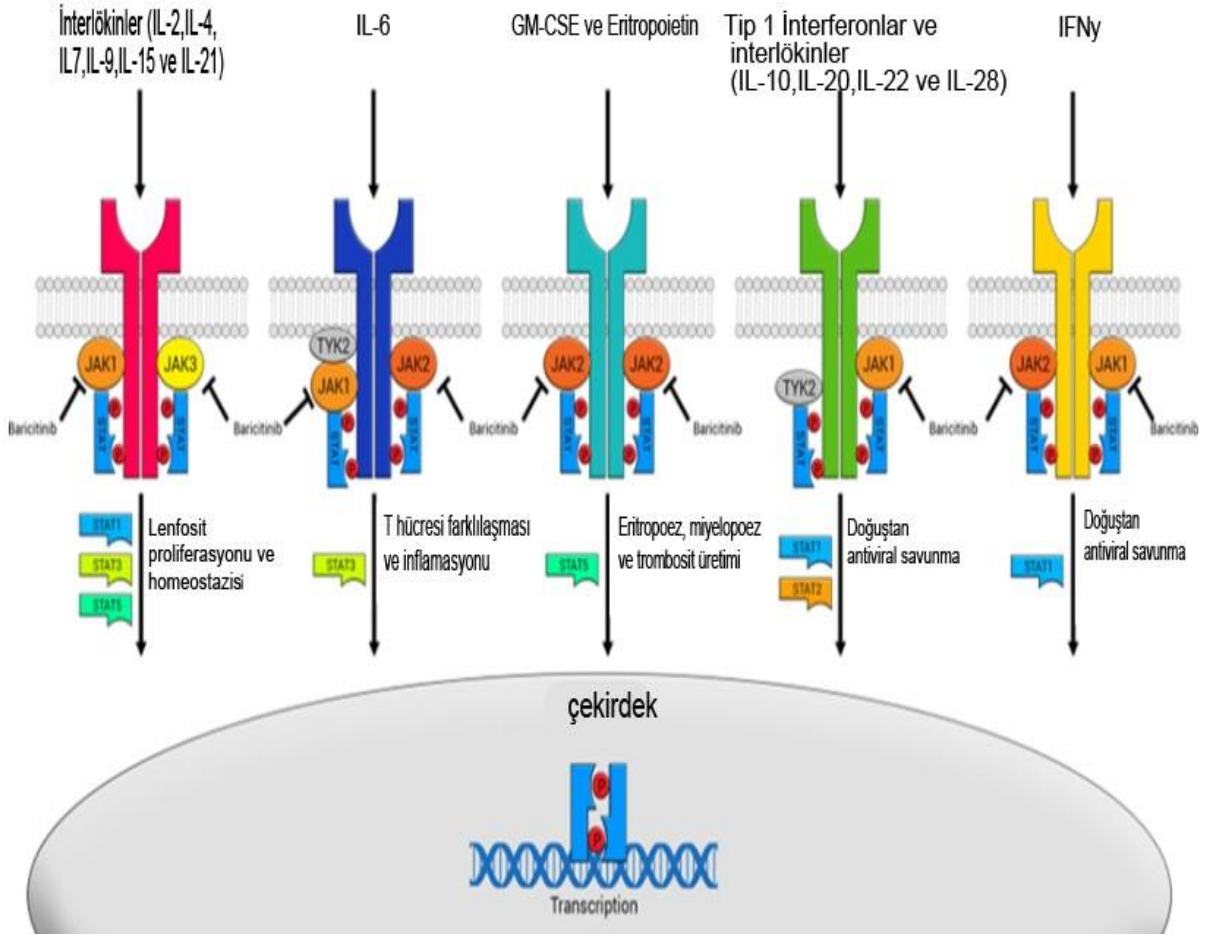
Egzema (Atopik Dermatit)

İnsan Bağışıklığı Yetmezliği Virüsü (HIV) Enfeksiyonu

Saçkıran (Alopesi Areata)

Sistemik Lupus Eritramozus

(Kaynak:Assadiasl vd., 2021)



Şekil 2.8. JAK komplekslerinin baricitinib inhibisyonunu gösteren JAK/STAT yolu. GM-CSF = granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; IFN γ = interferon gama.(Kaynak: Jorgensen vd., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Merkezler

Bu çalışmada yapılan tüm uygulamalar, 15.06.2023 tarihli ve 2023/6-14 numaralı İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'u (HADYEK) tarafından onaylanan deney protokolüne uygun olarak yapılmıştır. Deneyler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Laboratuvarları, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleşti.

3.2. Deney Hayvanları

İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden alınan 250-350 gram ağırlığında ve 4 aylık toplam 40 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan bu çalışmada kullanıldı. Deneyde kullanılan hayvanlar şehir şebekesi musluk suyu ve standart pelet yem ile ad-libitum olarak beslendi. Hayvanlar, deneyden önce belirli ışık koşulları (12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsü) altında, 20-22 °C' de yeterli havalandırma koşulları sağlanan bir ortamda uygun büyüklükteki kafeslerde gruplar halinde barındırıldı. Deneyde kullanılacak sıçanlar, her bir grupta 10 adet sıçan olmak üzere randomize olarak 4 gruba ayrıldı.

1. Grup (Sham-Kontrol): Karın orta hattın yaklaşık 2 cm uzunluğunda insizyon yapılarak sıçanların çekumuna ulaşıldı. Çekal ligasyon ve delme yapılmadan diğer gruplara benzer şekilde barsak manipüle edildi. Bu işlemler bittikten sonra Sıvı replasmanını sağlamak için 1 mL serum fizyolojik solüsyon intraperitoneal olarak uygulandı.

2. Grup (CLP): Karın orta hattın yaklaşık 2 cm boyutunda insizyon yapıldıktan sonra karın kasları ve periton geçilerek çekuma ulaşıldı. Çekum dışarı alınarak 4.0 cerrahi ipek iplik ile 2 cm distalden bağlandı. Bağlanan çekumun distalinden 21 gauge bir iğne yardımıyla toplamda 4 adet delik açıldı. Çekum sıkılarak fekal içerik delikten dışarı çıkarıldı. Sonrasında 1 mL hacimli serum fizyolojik solüsyon dökülerek fekal içeriğin karın boşluğu ve peritona yayılması sağlandı. Daha sonra dışarı çıkarılan çekum ve bağırsak batin içerisine yerleştirilip, cerrahi steril ipek iplikle insizyon bölgesi dikilerek kapatıldı. Bu işlemler bittikten sonra Sıvı replasmanını sağlamak için 1 mL serum fizyolojik solüsyon intraperitoneal olarak uygulandı.

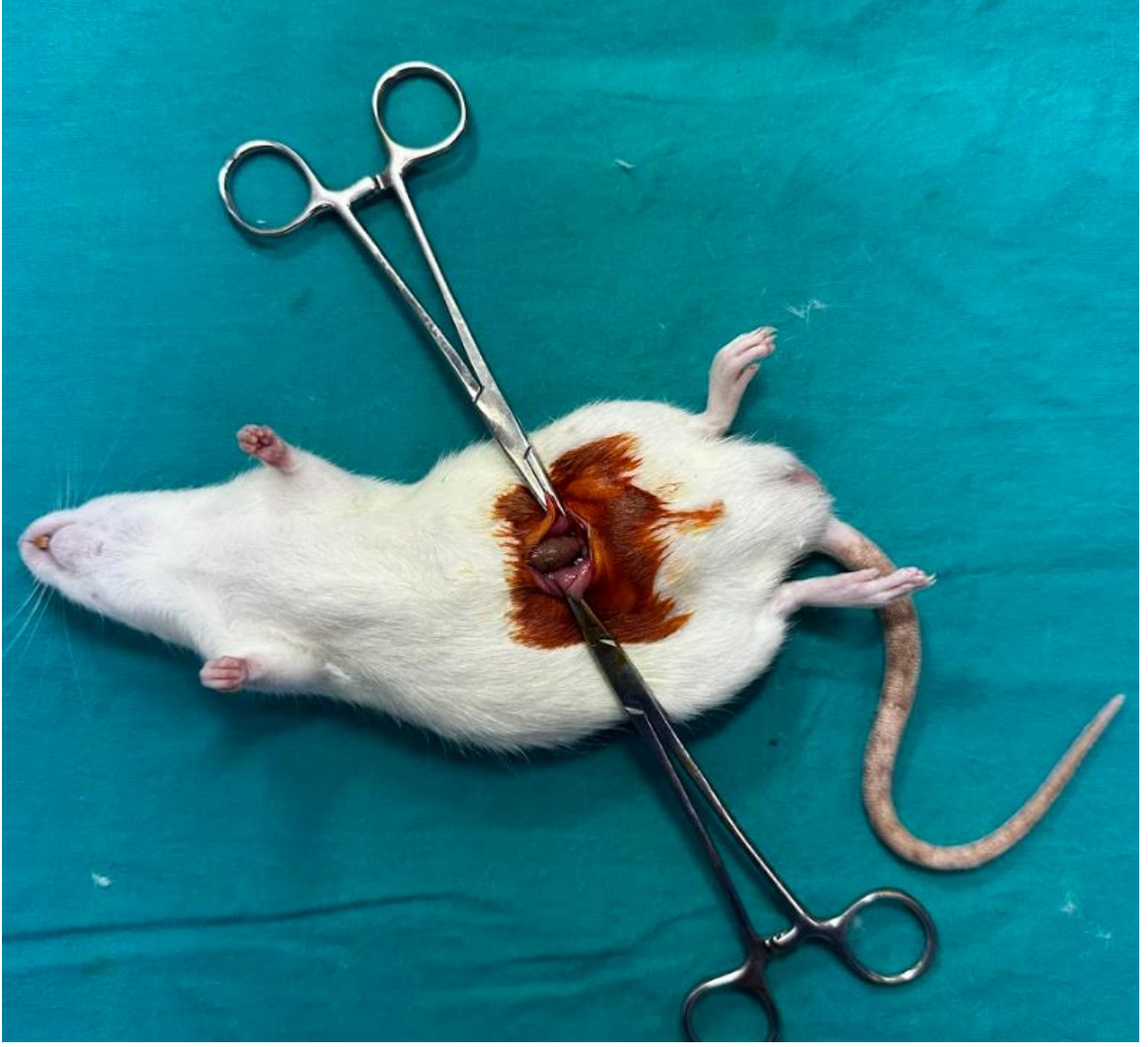
3. Grup (CLP + 3 mg/kg Baricitinib): 2. gruba (CLP grubu) yapılan tüm uygulamalar bu gruba da yapıldı. Farklı olarak cerrahi işlemlerin 45 dakika öncesinde 3 mg/kg baricitinib

(Santa Cruz Biotechnology, California, ABD) 0.5 mL hacimli serum fizyolojik içerisinde çözülerek oral gavaj yolu ile sıçanlara uygulandı.

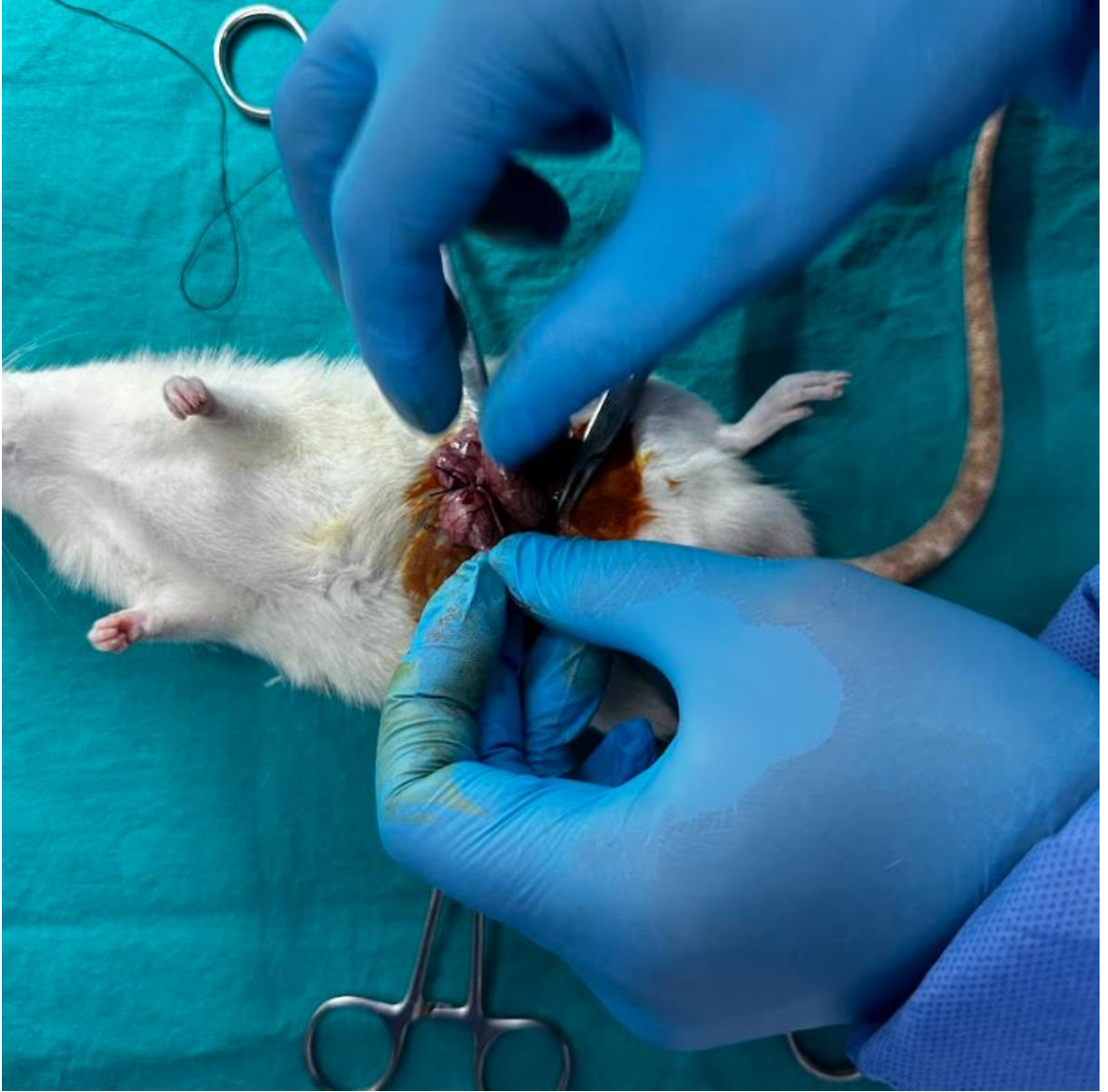
4. Grup (CLP + 10 mg/kg Baricitinib): 2. gruba (CLP grubu) yapılan tüm uygulamalar bu gruba da yapıldı. Farklı olarak cerrahi işlemlerin 45 dakika öncesinde 10 mg/kg baricitinib 0.5 mL hacimli serum fizyolojik içerisinde çözülerek oral gavaj yolu ile sıçanlara uygulandı. Bu çalışmada kullandığımız baricitinibin dozu literatürdeki çalışmalara uygun olarak seçilmiştir (Dang ve ark., 2021; Fridman ve ark., 2010; Wu ve ark., 2024).

3.3. Deneyin Yapılması

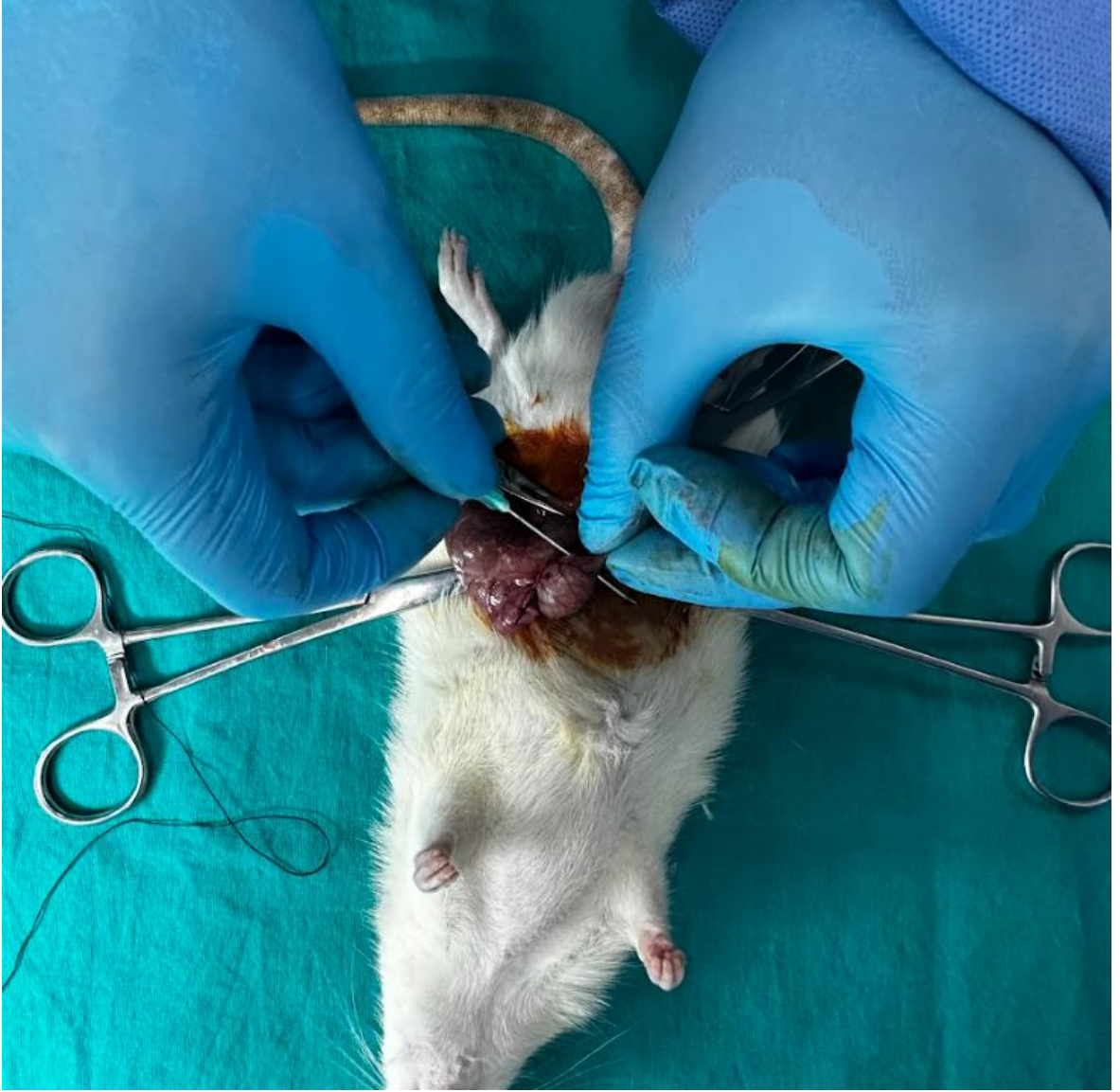
Hayvanlara uygulanan cerrahi uygulamalar, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Araştırma Merkezi Laboratuvarları'nda gerçekleştirildi. Cerrahi müdahaleden bir gece öncesinde aç bırakılan sıçanlara 70 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 8 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) ile anestezi yapıldı. Anestezi sonrasında sıçanların karın bölgesi tıraşlandıktan sonra %10 povidon iyodin solüsyonla temizlendi. Karın orta hattın yaklaşık 2 cm uzunluğunda insizyon yapıldıktan sonra karın kasları ve periton geçirilerek çekuma ulaşıldı (Resim 3.1.). Çekum dışarı alınarak 2 cm ilerisinden 4.0 ipek sütür ile bağlandı (Resim 3.2.). Bağlanan çekumun distal alanına 21 kalibrelik bir iğne ile toplamda 4 adet delik açıldı (Resim 3.3.). Sonrasında delinen çekum içindeki fekal içeriğin dışarıya çıkması sağlandı (Resim 3.4.). 1 mL hacimde serum fizyolojik delinen bölgelere dökülerek fekal içeriğin karın boşluğuna ve peritona yayılması sağlandı. Daha sonra steril 4/0 cerrahi ipek iplikle insizyon bölgesi dikildi. Cerrahi işlem sonrası sıvı replasmanını sağlamak için 1 mL serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı. İki farklı tedavi grubu oluşturuldu. Tedavi gruplarına cerrahi uygulamadan 45 dakika öncesinde iki farklı dozda (3, 10 mg/kg) baricitinib serum fizyolojik içinde çözülerek ve oral gavaj yolu ile uygulandı. Baricitinibten hemen sonra sıçanlara 0.5 mL serum fizyolojik oral olarak verildi. Cerrahi uygulamadan 24 saat sonra bu sıçanlar intraperitoneal olarak ketamine (70 mg/kg) ve xylazine (8 mg/kg) anestezisi altında dekapite edilerek deney sonlandırıldı. Dekapitasyon sonrası hayvanlardan kanlar sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınıp 3500 rpm'de 10 dk santrifüj (Hettich, Almanya) santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serumları daha sonra biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere derin dondurucuda (-80°C) saklandı. Deney sonrası kurban edilen hayvanların böbrek dokuları alınıp histolojik analizlerde kullanılmak için % 10'luk formaldehit solüsyon içerisine konuldu.



Resim 3.1. İnsizyon yapıldıktan sonra karın kasları ve periton geçirerek çekuma ulaşılması



Resim 3.2. Çekum dışarı alınarak 2 cm ilerisinden 4.0 ipek suture ile bağlanması



Resim 3.3. Bağlanan çekumun distal alanına 21 kalibrelik bir iğne ile toplamda 4 adet delik açılması.



Resim 3.4. Çekum içindeki fekal içeriğin dışarıya çıkması sağlanması

3.4. Serumlardan Biyokimyasal Analizlerin Yapılması

Serum kreatinin ve BUN seviyeleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizatörlerle ölçüldü. Serumlardan $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-18 seviyeleri ticari kitler (Elabscience, Wuhan, ÇİN) kullanılarak Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ticari kit protokollerine göre ölçüldü. Bu ticari kitlerin çalışma prensibinde Sandviç-ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Kit içerisinde bulunan mikro ELISA plakası, ölçülen parametreye spesifik bir antikor ile önceden kaplanmıştır. ELISA ölçümlerine başlamadan önce kit içindeki tüm reaktifler ve numuneler oda sıcaklığına getirildi. Numuneler ve standartlar mikro ELISA plakası kuyucuklarına kit protokolünde belirtildiği miktarda eklendi. Böylelikle kuyucuklara pipetlenen numune ve standartların

kuyucuklardaki spesifik antikor ile birleşmesi sağlandı. Kit protokolünde önerilen süre kadar 37 °C koşullarda inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki içerik döküldü. Yıkama işlemi yapmadan ölçülen parametreye spesifik biyotinlenmiş tespit antikoru önerilen hacimde kuyucuklara eklendi. önerilen süre ve 37 °C sıcaklıkta inkübasyon yapıldı. Kitin içerisinde bulunan wash buffer solüsyon önerilen miktarda deiyonize su eklenerek sulandırıldı. Sonrasında yıkama solüsyonu kuyucuklara pipetlenerek, kuyucuklardaki içerik uzaklaştırıldı. Daha sonra herbir kuyucuğa Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı sırasıyla eklenip ve sonrasında kit protokolünde belirtilen süre kadar 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama solüsyonu kullanılarak tekrar yıkandı. substrat çözeltisi herbir kuyucuğa önerilen miktarda pipetlenip kit protokolünde belirtilen süre kadar 37 °C’de inkübe edildi. Son olarak kit içerisinde bulunan enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisi (stop solüsyon) kuyucuklara eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Kuyucuklarda bulunan bileşimin optik dansitesi (OD) 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ELISA okuyucuda ölçüldü. Bulunan sonuçlar standart eğriye göre hesaplandı.

3.5. Histolojik Analiz

Doku örnekleri histolojik incelemelerde kullanılmak üzere %10’luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi. Sıçanların böbrek dokuları 3-4 mm’lik küçük parçalara ayrılıp plastik doku takip kasetlerine konularak %10’luk formaldehit içerisinde 24 saat süre ile fikse edildi. Fiksasyon işleminin ardından dokular 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkandı. sonrasında dereceli alkollerde dehidrate edilerek, ksilende şeffaflaştırılıp parafine gömüldü. Parafin bloklardan Leica RM2145 marka mikrotom yardımıyla 5’er mikron’luk kesitler alındı. Genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitlere hematoksilin-eozin (H&E) boyaması yapıldı. İncelemeler ise Olympus BX51 mikroskobu altında gerçekleştirildi. Böbrek kesitlerinde vakuolizasyon, kanama, glomerüler dejenerasyon, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu değerlendirildi. Her kategorideki histopatolojik sonuçlar 0 = yok, 1= hafif, 2 = orta ve 3 = şiddetli şeklinde skorlandı.

3.6. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21,0 for Windows paket programı ile yapıldı. Nicel veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplardaki nicel değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA analizi; çoklu karşılaştırılmalarda ise homojen

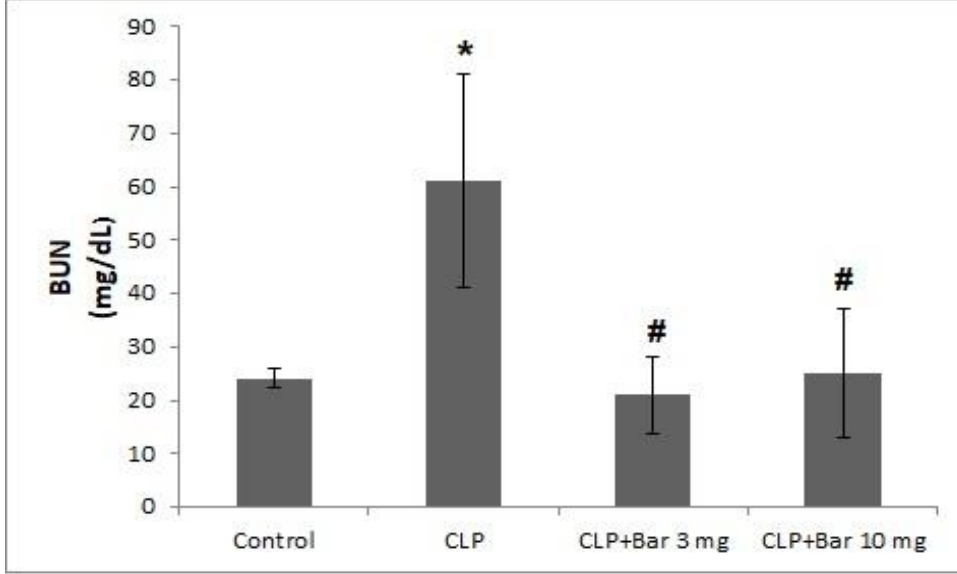
varyans gösteren değişkenlere post hoc Tukey testi, göstermeyen değişkenlere Tamhane T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



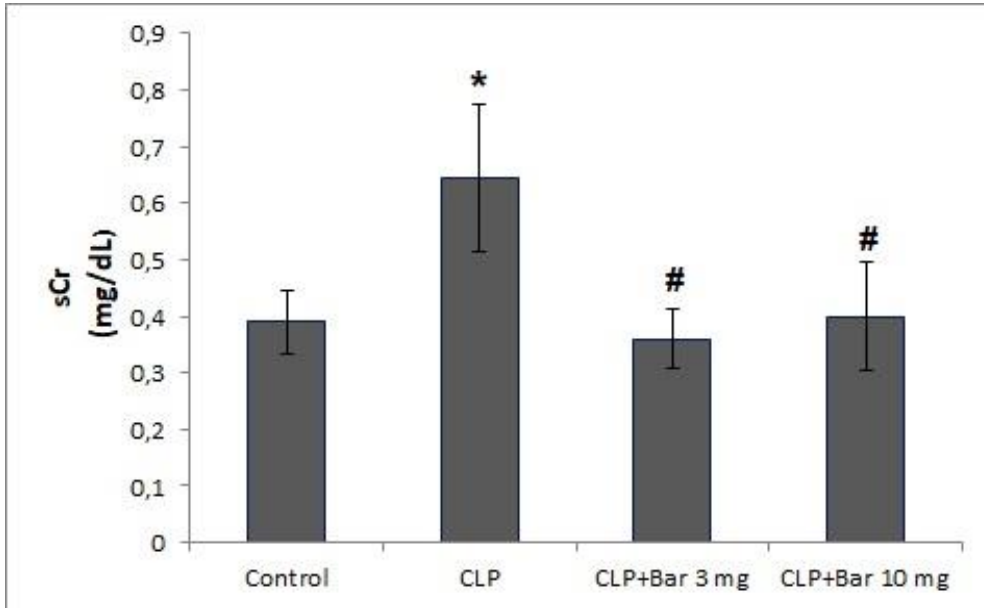
4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Gruplardaki serum BUN seviyeleri şekil 4.1’de ve tablo 4.1’de gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre CLP grubunda BUN seviyesi istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,000$). Serum BUN seviyeleri CLP grubuna göre Bar 3 grubunda ($p<0,000$) ve Bar 10 grubunda ($p<0,002$) anlamlı olarak azaldı.



Şekil 4.1. Gruplardaki serum BUN seviyeleri. *: Kontrol grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$). #: CLP grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$).



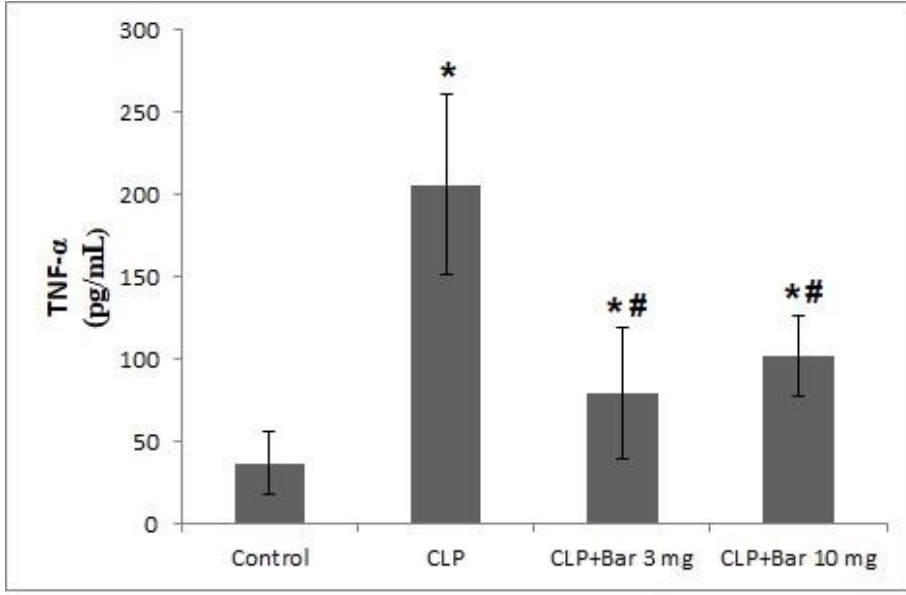
Şekil 4.2. Gruplardaki serum sCr seviyeleri. *: Kontrol grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$). #: CLP grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$).

Tüm gruplardaki sCr seviyeleri şekil 4.2’de ve tablo 4.1’de gösterilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CLP grubundaki serum sCr seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,000$). Serum sCr seviyeleri CLP grubuyla karşılaştırıldığında Bar 3 grubunda ($p<0,000$) ve Bar 10 grubunda ($p<0,002$) istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi.

Tablo 4.1. Serumdaki sCr ve BUN değerleri

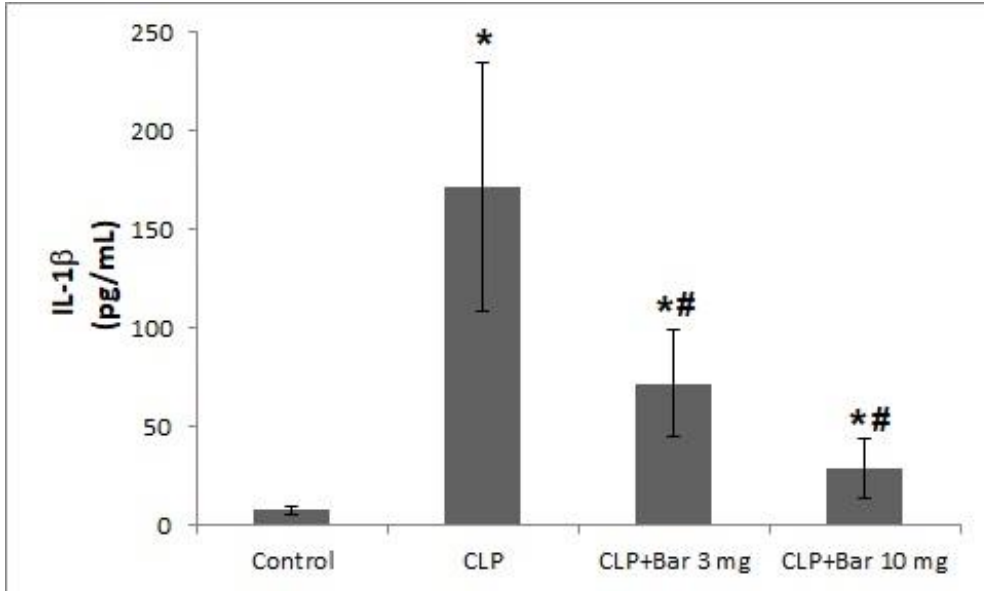
Parametreler Gruplar	Değerler	sCr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
Kontrol Grubu	Maksimum	0,50	27
	Minimum	0,30	22
	Ortalama	0,39	24
	Standart sapma	0,056	1,8
CLP Grubu	Maksimum	0,90	47
	Minimum	0,50	91
	Ortalama	0,6444	61
	Standart sapma	0,13	20
CLP+Bar 3mg/kg Grubu	Maksimum	0,40	34
	Minimum	0,30	14
	Ortalama	0,36	22
	Standart sapma	0,051	5,6
CLP+Bar 10mg/kg Grubu	Maksimum	0,60	54
	Minimum	0,30	15
	Ortalama	0,4	25
	Standart sapma	0,09727	12

Gruplardaki TNF- α seviyeleri şekil 4.3’de ve tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CLP, Bar 3 ve Bar 10 gruplarındaki serum TNF- α seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,000$). Serum TNF- α seviyelerini CLP grubuyla karşılaştırdığımızda ise CLP+Bar 3 grubunda ($p<0,000$) ve CLP+Bar 10 grubunda ($p<0,000$) istatistiksel olarak anlamlı azalma bulduk.



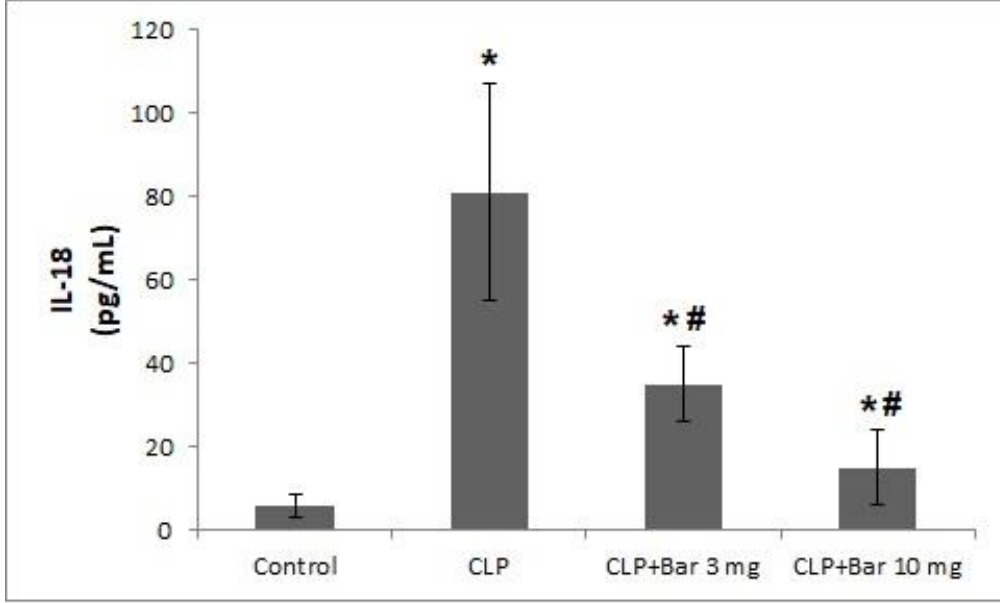
Şekil 4.3. Gruplardaki serum TNF- α seviyeleri. *: Kontrol grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$). #: CLP grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$).

Gruplardaki serum IL-1 β seviyeleri şekil 4.4’de ve tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki serum IL-1 β seviyelerini istatistiksel olarak diğer gruplarla karşılaştırdığımızda CLP, CLP+Bar 3 ve CLP+Bar 10 gruplarında anlamlı artış olduğunu bulduk ($p < 0,000$). CLP grubundaki artan serum IL-1 β seviyeleri CLP+Bar 3 grubuna ($p < 0,000$) ve CLP+Bar 10 grubuna ($p < 0,000$) göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi.



Şekil 4.4. Gruplardaki serum IL-1 β seviyeleri. *: Kontrol grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$). #: CLP grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$).

Tüm gruplardaki serum IL-18 seviyeleri şekil 4.5’de ve tablo 4.2 ’de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki serum IL-18 seviyelerini diğer gruplarla kıyasladığımızda CLP grubunda ($p<0,000$), CLP+Bar 3 grubunda ($p<0,000$) ve CLP+Bar 10 grubunda ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu bulduk ($p<0,000$). CLP grubunda artan serum IL-18 seviyeleri CLP+Bar 3 grubunda ($p<0,000$) ve CLP+Bar 10 grubunda ($p<0,000$) istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi.



Şekil 4.5. Gruplardaki serum IL-18 seviyeleri. *: Kontrol grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$). #: CLP grubuna göre anlamlı ($P < 0,05$).

Tablo 4.2. TNF- α , IL-1 β , IL-18 ELISA analiz değerleri

Parametreler Gruplar	Deęer	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-18 (pg/ml)
Kontrol Grubu	Maksimum	65	11	10
	Minimum	2,6	5	2
	Ortalama	37	7,8	6
	Standart Sapma	19	2,2	2,8
CLP Grubu	Maksimum	321	306	162
	Minimum	151	138	59
	Ortalama	206	172	81
	Standart Sapma	55	63	26
CLP+Bar (3mg/kg) Grubu	Maksimum	123	100	49
	Minimum	31	10	25
	Ortalama	79	72	35
	Standart Sapma	40	27	9
CLP+Bar (10mg/kg) Grubu	Maksimum	133	75	33,62
	Minimum	70	15	5,75
	Ortalama	102	29	15
	Standart Sapma	24	15	9

4.2. Histopatolojik Bulgular

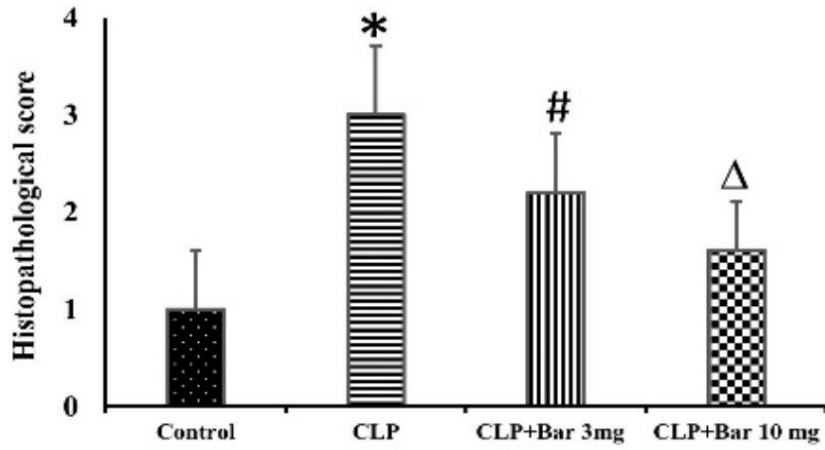
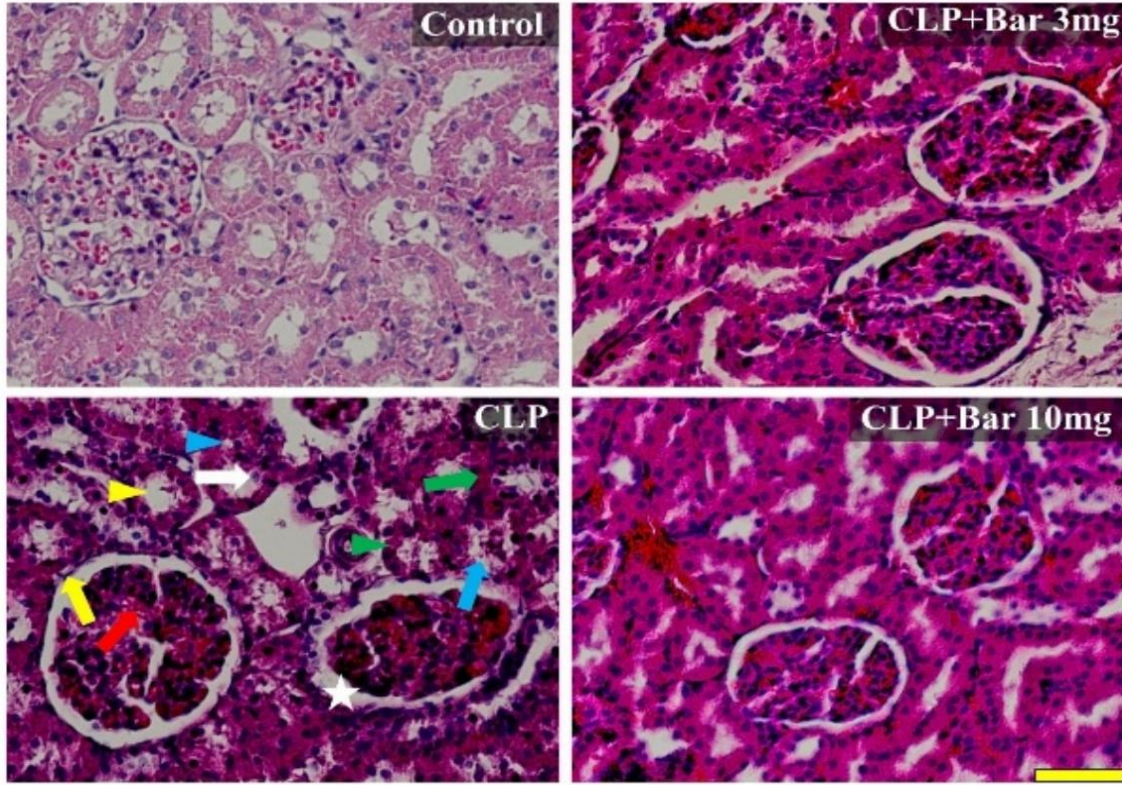
Histopatolojik analizlere dair görüntüler  ekil 4.6’da gösterilmiştir. Gruplardaki histopatolojik skorlar tablo 4.3’te gösterilmiştir. Histopatolojik analizlere H&E boyama yöntemi kullanılarak böbrek dokusunun histopatolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Baricitib uygulaması böbrek CLP’sinin neden olduğu glomerüler ve tübüler hasarı azaltmıştır. Glomerüler dejenerasyon (beyaz yıldız işareti), tübüler lümende genişleme (sarı ok ba ı), hemoraji (kırmızı ok) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (beyaz ok), hidropik dejenerasyon (mavi ok), tübüller arasında belirgin hemoraji (yeşil ok),  ekal Ligasyon ve Ponksiyon (CLP) uygulanan böbrekte epitelyal atrofi ve tübüllerde hücre deskuamasyonu (sarı oklar), vakuolizasyon (mavi ok ba ı) ve tübüler döküntüler (yeşil ok ba ı) gözlenmiştir. Bar uzunluğu 50  m’dir.

Histopatolojik incelemelerde kontrol grubuna göre CLP, CLP+Bar 3 ve CLP+Bar 10 gruplarında histopatolojik hasarın anlamlı olarak arttığı  ekil 4.6 ve Tablo 4.3.’te gösterilmiştir ($p<0,05$). CLP grubuna göre CLP+Bar 3 ve CLP+Bar 10 grubunda ise histopatolojik hasarın anlamlı olarak azaldığı  ekil 4.6 ve Tablo 4.3.’te gösterilmiştir

($p<0,05$). Histopatolojik skor CLP+Bar 3 grubuna göre CLP+Bar 10 grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Histopatolojik incelemeler için tek yönlü ANOVA analizi ve Post-Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.

Tablo 4.3. Histopatolojik skor

HE boyama	Glomerüler dilatasyon	Hemoraji	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Tübüler dilatasyon	Vakualizasyon	Ortalama (min±max) Standart sapma
Kontrol	0	0	0	0	0	1.0233 (1.00±1.04) .02082 ^a
CLP	3	3	3	3	3	3.0800 (3.00±3.13) .07000 ^b
CLP+Bar 3mg	1	3	3	3	3	2.2767 (2.20±2.35) .07506 ^c
CLP+Bar 10 mg	2	2	2	1	1	1.7300 (1.60±1.82) .11533 ^d
0 = hasar yok, 1 = hafif hasar, 2 = orta hasar, 3 = Şidetli hasar						



Şekil 4.6. Böbrek dokusundak histopatolojik görüntüler. Grafik çubuklarında bulunan simgeler herbir grubun istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğunu göstermektedir. ($P < 0,05$). Tek yönlü ANOVA testi ve Post-Hoc Tukey HSD testi kullanılmıştır. Veriler ortalama $\pm$ Standart sapma olarak ifade edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında sıçanlarda çekal ligasyon ve delme yöntemi ile oluşturulan sepsis modelinde JAK/STAT yolağının inhibitörü olan baricitinib'in sepsis nedeniyle meydana gelen böbrek hasarını azaltarak koruyucu etki gösterdiğini bulduk. Çalışmamızda çekal ligasyon ve delme ile indüklenen septik ABH'li sıçanlarda 3mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında oral gavaj ile uyguladığımız baricitinib böbrek dokusundaki histopatolojik hasarı azalttı. Böbrek hasarının biyobelirteçleri olan sCr, BUN ve IL-18 seviyelerinin önemli ölçüde azalmasında etkili oldu. Aynı zamanda serumda sepsis nedeniyle artan IL-1 β , TNF- α seviyeleri baricitinib uygulamasıyla azaldı.

Sepsis, enfeksiyonlara karşı kontrolsüz bağışıklık tepkisinin neden olduğu, doku ve organ yaralanmalarına ve sonunda ölüme yol açabilen bir durumdur. Tedavideki ilerlemelere rağmen, sepsis hala dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve sağlık bakım kaynaklarının önemli ölçüde tüketilmesine yol açmaktadır (Eposito vd., 2017). Sepsis son tanımında konağın enfeksiyona uygunsuz tepki (homeostatik olmayan) vermesinin neden olduğu yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır (Srzić vd., 2022). Sepsise neden olan enfeksiyonların başlangıç kaynağı daha çok akciğer ve karın enfeksiyonlarıdır (He vd., 2016). Bağışıklık tepkisi, birden fazla organa zarar veren derin bir küresel hipoperfüzyona yol açarak ciddi bir makro ve mikro dolaşım disfonksiyonuna neden olur. Sonuç olarak sepsis hastaları, enfeksiyon bölgesinden bağımsız olarak hemen hemen her sistemde disfonksiyon gösterebilir. En sık etkilenen organlar böbrekler, karaciğer, akciğerler, kalp, merkezi sinir sinir istemi ve hematolojik sistemdir (Caraballo ve Jaimes, 2019).

Sepsis, yoğun bakım hastalarında ABH'nin en sık görülen nedenidir (Hoste vd., 2015). ABH'nin patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, bu alanda birleşen çeşitli teknik, teknolojik ve etik kısıtlamalar nedeniyle yavaşlamış ve sınırlanmıştır (Rosen ve Samuel, 2001). Bu nedenle, S-ABH ile ilgili mevcut bilgilerin çoğu, sepsis hayvan modellerinden, in vitro hücresel çalışmalardan ve septik insanlarda postmortem gözlemlerden elde edilmiştir (Rosen ve Samuel, 2001). İnsan sepsisinin etiyolojisini incelemek için araştırmacılar farklı hayvan modelleri geliştirmişlerdir. Çekal ligasyon ve delme, kemirgenlerde deneysel sepsis oluşturmak için en yaygın kullanılan modellerinden biri olup ve şu anda sepsis araştırmalarında altın standart olarak kabul edilmektedir (Rittirsch vd., 2009). CLP modeli, polimikrobiyal enfeksiyonun neden olduğu şiddetli bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için

fekal materyalin periton boşluğuna salınmasına izin veren çekumun delinmesinden oluşur. Bu model, klinik açıdan anlamlı olan insan sepsisini karşılamaktadır (Toscano vd., 2011).

Sepsisin neden olduğu bağışıklık sistemi fonksiyon bozukluğu, inflamasyonun sistemik dolaşımdan böbrek gibi spesifik organlara yayılmasında ve ABH olarak ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar (Tan vd., 2023). Septik ABH sırasında adaptif bağışıklık hücreleri çok sayıda proinflamatuvar sitokin salgılar. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sitokinleri inflamasyonun yayılmasında ve diğer bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunda ve dokulara sızmasında kritik bir rol oynar (Tan vd., 2023). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre CLP grubunda serum TNF- α , IL-1 β seviyeleri anlamlı olarak yükseldi. Proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β seviyelerindeki yükselmeler CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modelinin başarılı şekilde oluştuğunun göstergesidir. CLP grubunun böbrek dokusunun histopatolojik incelenmesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonun belirgin olarak gözlenmesi böbrek dokusunda CLP'ye bağlı artan inflamasyonun göstergesidir.

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı (S-ABH), hastanede yatan ve kritik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur; kronik komorbiditelerin gelişme riskini artırır ve son derece yüksek mortaliteyle ilişkilidir (Peerapornratana vd., 2019). Sepsis ve akut böbrek hasarı, bireysel sendromlar olarak konağı birbirine duyarlı hale getirir. Herhangi bir nedenle oluşan ABH'de sepsis gelişme riski daha yüksektir (Mehta vd., 2011). Sepsis, S-ABH'yi diğer ABH fenotiplerinden farklı bir sendrom haline getiren karmaşık ve benzersiz bir patofizyolojiye sahiptir. Sepsiste hasarın kesin başlangıcını belirlemek neredeyse imkansızdır, dolayısıyla bu durum böbrek hasarının önlenmesi için zamanında müdahalenin zorlaşmasına yol açmaktadır. ABH'nin mevcut klinik tanısı temel olarak idrar çıkışı, SCr, kan üre nitrojeni (BUN), yüksek sodyum atılım indeksi, üre atılım indeksi ve hipotonik idrar gibi göstergelere dayanmaktadır. Bunlar arasında SCr ve idrar çıkışı önemli tanısal göstergelerdir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonunu gerçek anlamda temsil eden glomerüler filtrasyon hızı (GFR) belirlemede, tübüler kreatin salgılanması, kas kütlesi, karaciğer fonksiyonu gibi böbrek dışı faktörler nedeniyle tek başına SCr düzeylerini referans almak yanlış olabilir (E. Patel, 2024). Hayvanlarda sepsis, kas perfüzyonunu ve dolayısıyla kreatin üretimini azaltır, bu da serum kreatinin konsantrasyonundaki artışı köreltir ve ABH'nin erken tespitini sınırlar (Doi vd., 2009). Ayrıca septik olmayan ABH ile septik kökenli ABH karşılaştırıldığında, septik ABH farklı bir patofizyoloji ile karakterize edilir (Zarjou ve Agarwal, 2011). Bu nedenle hasta özelliklerinde, müdahalelere yanıtta ve klinik sonuçlarda önemli farklılıklar mevcuttur. Bu farklılık aynı zamanda septik ABH'deki benzersiz plazma ve idrar biyobelirteç modellerini

de kapsar. Bir ABH biyobelirteci olan IL-18'in seviyesi septik ABH'de septik olmayan ABH'ye göre daha yüksektir (Bagshaw vd., 2007; Bellomo, vd., 2007). Ayrıca, artan IL-18 seviyesi, klinik olarak anlamlı ABH'den yaklaşık 24 ila 48 saat önce böbrek fonksiyonunun bozulacağını göstermektedir. ABH, serum kreatinin düzeyindeki küçük değişikliklerle veya idrar çıkışındaki akut azalmalarla teşhis edilebilir (Molitoris vd., 2007). Bununla birlikte, sepsis sırasında artan kreatinin ve oligüri genellikle etkili tedavi için önemli zamanın geçmesinden sonra ortaya çıkar. Üstelik sepsis, vücut ağırlığında, hematokritte ve hücre dışı sıvıda büyük değişiklikler olmadan kreatinin üretimini azaltır ve böylelikle kreatinin seviyelerindeki değişikliklerin ABH'nin güvenilir bir belirteci olarak kullanılmasında daha fazla sınırlama oluşturur (Doi vd., 2009).

Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre CLP grubunda BUN, Scr, IL-18 seviyesi anlamlı olarak arttı. Sepsise bağlı olarak böbrek hasarının meydana geldiğinin kanıtı olan bu artışlar, deneysel sepsis modelinin başarıyla oluştuğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Günümüzde sepsis tedavisi erken uygun antibiyotik uygulaması ve kaynak kontrolü sepsis tedavisinin omurgasını oluşturur. Böylece erken başlayan antibiyotik tedavisi ile böbrek hasarı da önlenabilir. Septik şokta gecikmiş antibiyotik uygulaması erken ABH gelişimine sebep olur (Bagshaw vd., 2009). Sepsis ilişkili ABH'nin önlenmesine yönelik stratejiler zorlayıcıdır ve spesifik değildir; temel olarak enfeksiyon kontrolüne ve diğer sorunlara bağlı ikincil olarak gelişen böbrek hasarının önlenmesine odaklanır (Chang vd., 2022). S-ABH'nin patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle terapi reaktif ve spesifik değildir ve mevcut önleyici tedaviler mevcut değildir.

CLP ile oluşturulan sepsis modelinde fosforile JAK2 ve STAT3 sinyal yolağının aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda JAK2/STAT3 sinyal yolağının sepsis kaynaklı ABH'de rol oynayabileceği anlaşılmıştır (Zhou vd.,2019). Janus kinaz/sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (Jak/Stat) sinyal yolu, gelen sinyal ligandlarına karşı inflamatuvar yanıtları düzenleyen bir pleiotropik transdüksiyon sistemidir (Chuang ve He, 2010; Pace vd., 2019). JAK/STAT yolu, çok çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sinyalini düzenleyen, böylece hücrelerde inflamatuvar infiltrasyon, immün yanıt, onarım, proliferasyon, farklılaşma, hareketlilik ve apoptoz gibi olaylara aracılık eden temel hücre içi sinyal yollarından biridir (Hu vd., 2023). JAK/STAT yolunun inflamasyonu ve bağışıklığı düzenleme üzerindeki etkileri klinik çalışmalarda vurgulanmıştır. Hayvan çalışmalarından, hücre kültürü deneylerinden ve böbrek biyopsi araştırmalarından elde edilen önemli

kanıtlara göre JAK/STAT sinyali böbrek hasarında aktif rol oynamaktadır. Örneğin diyabetik böbrek hastalığı modellerinde böbrek hasarının gelişimine JAK/STAT yolu katkıda bulunmaktadır (Berthier vd., 2009; F. Huang vd., 2019). STAT3, JAK/STAT sinyalleme kaskadının merkezi bir üyesidir. STAT3'ün, kanserlerde ve otoimmün bozukluklarda artan transkripsiyonel aktivitesi nedeniyle uzun zamandır tanınmasına rağmen, böbrek hastalığının patofizyolojik süreçlerindeki rolü yakın zamanda ilgi odağı haline gelmiştir (Duffield, 2016). STAT-3 aktivasyonunun aracısı olan JAK'ların en iyi bilinen aktivatörleri IL-6 tipi sitokinlerdir (Ching vd., 2018). JAK2/STAT3 yolunun hücre içi sitokin sinyallemede ve T hücresi alt gruplarının farklılaşmasında kritik bir rol oynadığını gösterilmiştir (O'Shea vd., 2013). Bu nedenle, JAK2/STAT3 yolunun inhibe edilmesi eş zamanlı olarak sitokin üretimini azaltabilir ve inflamatuvar yolak aktivasyonunu baskılayabilir (Danese vd., 2016). JAK2 ve STAT3, proinflamatuvar sitokin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) salınımını artırarak inflamatuvar yanıt, sepsis şok ve akut organ hasarında rol oynar (Gu vd., 2012; Zhang vd., 2013).

NF- κ B'nin çok sayıda inflamatuvar faktörü düzenlemek için inflamasyonun yukarı yönde düzenleyicisi olduğuna inanılmaktadır. NF- κ B aktive edildikten sonra çeşitli inflamatuvar sitokinleri artırarak doku hasarını kötüleştirir (Zhang vd., 2013). NF- κ B sinyal yolu, TNF- α tarafından aktive edilir ve ABH'deki inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir (Covert vd., 2005; Sanchez-Nino vd., 2010). NF- κ B aktivitesinin inhibisyonu, sepsis ABH'yi hafifletebilir (Höcherl vd., 2010). NF- κ B, fosforile edilmiş inhibitör protein (I κ B) tarafından salınır ve salınan NF- κ B, hedeflere aracılık etmek üzere fosforile edilir ve çekirdeğe transloke edilir (Mitchell vd., 2016). Spesifik olarak STAT3'ün, çekirdekteki p65 NF- κ B alt ünitesinin asetilasyonuna dahil olduğu, dolayısıyla kalıcı NF- κ B nükleer aktivitesine izin verdiği, proinflamatuvar medyatörlerin ekspresyonuna yol açtığı ve bunun da sepsiste sistemik inflamasyon ve organ hasarı-fonksiyon bozukluğuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Verra vd., 2023).

Apoptoz normal hücre döngüsünde yer alan hücrenin gelişimi ve yaşlanması esnasında ayrıca dokulardaki hücre popülasyonlarının korunmasını sağlayan homeostatik bir süreçtir. Apoptoz ayrıca bağışıklık reaksiyonlarında, hücrelerin hastalık veya zararlı ajanlar tarafından hasar görmesi gibi durumlarda bir savunma mekanizması gibi işlev görür (Norbury ve Hickson, 2001). Renal tübüler hücrelerin apoptozu ABH'nin bir diğer önemli patogenezidir. Procaspase-3, bölünme yoluyla aktive edilebilir ve aktif kaspaz-3, hücre

ölümüne yol açabilir (Arbo vd., 2014). JAK2/STAT3 sinyal aktivasyonunun apoptoz ve inflamasyonda rol oynadığı bildirilmektedir (Liu vd., 2015).

Baricitinib, JAK1 ve JAK2'yi güçlü bir şekilde inhibe ederek STAT3 fosforilasyonunu engeller. Romatoid artrit, atopik dermatit ve sistemik lupus eritematozus tedavisi için oral yoldan uygulanan bir ilaçtır. Sedef hastalığı ve diyabetik nefropati için faz2 klinik araştırmalar halen devam etmektedir (Markham, 2017). Baricitinib, romatoid artriti (RA) tedavi etmek için klinik olarak kullanılmıştır (Taylor vd., 2022). Ancak bugüne kadar baricitinibin sepsis ilişkili ABH üzerindeki anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici etkileri araştırılmamıştır. Canlı sıçan adjuvan artrit çalışmasında, 14 günlük baricitinib 1, 3 veya 10 mg/kg tedavisinin, çözücü uygulanan gruba kıyasla hastalık skorlarında %24 ($p < 0,05$), %57 ($p < 0,01$) ve %81 ($p < 0,01$) oranında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Fridman vd., 2010).

Ameliyat sonrası septik hastalarının kanında JAK2 ve STAT3 gen ekspresyonunun arttığını saptanmış ve bu sonuçlara dayanarak JAK1/JAK2 inhibitörü baricitinibin sepsis kaynaklı kalp fonksiyon bozukluğu ve çoklu organ yetmezliği üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Buna dayanarak CLP ile indüklenen bir fare sepsisi modelinde, baricitinib (1 mg/kg) CLP'den 1 saat ve 3 saat sonra intraperitoneal olarak uygulanmıştır. CLP'den 24 saat sonra farelerin kardiyak fonksiyonları ve çoklu organ bozukluğu için çeşitli parametreler değerlendirilmiştir. Oluşturulan sepsisli farelerde JAK2/STAT3 ve NF- κ B yollarının aktivasyonunda bir artışla ilişkili olarak kalp fonksiyonu önemli ölçüde baskılanmış ve çoklu organ yetmezliğini tetiklenmiştir. CLP'den 1 saat ve 3 saat sonra baricitinib uygulamanın farelerde sepsis kaynaklı kalp hasarına ve çoklu organ yetmezliğine karşı koruyucu özellik gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar kalp dokusunda JAK2/STAT3, NF- κ B, kaspaz-3 aktivasyonundaki artışın baricitinib uygulamasıyla azaldığını rapor etmişlerdir. Ayrıca çalışmada kandaki artan aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin, kreatine kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerini baricitinib uygulamasının düşürdüğü görülmüştür. Bu çalışmada baricitinibin CLP uygulanan hayvanlarda artan kreatin seviyesini düşürmesi böbrek üzerindeki koruyucu etkisini göstermektedir (Verra vd., 2023). Başka bir çalışmada JAK2 inhibitörü AG490 ile tedavi ettiği sepsisli farelerin splenositlerinde TNF üretimi sınırlanmıştır. Ayrıca JAK2 inhibitörü AG490 makrofaj aktivasyonu ve sitokin üretimi için kritik bir yol olan NF- κ B yolağını diğer sinyal yolları etkilemeden spesifik bir şekilde azaltmıştır. Ek olarak çalışmada LPS ile indüklenen sepsis modelinde STAT3 fosforilasyonunun arttığı bildirilmiştir (Peña vd., 2010). Zhu ve arkadaşlarının yaptığı CLP ile indüklenen sepsis ilişkili akut böbrek hasarı modelinde

A409 ile JAK2/STAT3 yolağı inhibisyonu sağlanmış ve CLP uygulanan grup ile kıyaslandığında kaspaz-3, IL-6, TNF- α , BUN, kreatin (Cr) değerlerinde anlamlı düzeyde azalma görülmüş ve JAK/STAT yolu inhibisyonu akut böbrek hasarı oluşumunu engellemiştir (Zhu vd., 2020).

Tuttle ve arkadaşlarının 219 hasta ile yaptığı faz 2 klinik çalışmasında, Baricitinib ile tedavi edilen Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH)'li hastaların; proteinüriyi, idrar ve kandaki inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmada gözle görülür iyileşmeler elde ettiği gösterilmiştir (Tuttle vd., 2018). Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada JAK inhibitörü olan Ruxolitinib'in diyabetik sıçanlarda proteinüriyi azalttığı ve böbrek dokusunda inflamasyonu ve fibrozu iyileştirdiği gösterilmiştir. Doz ile orantılı olarak tedavi grubunun idrar kreatin düzeyi ve NF- κ B düzeyi kontrol grubuna yakın düzeyde bulunmuştur. Ayrıca diyabetik sıçanlara kıyasla tedavi grubunda böbrek dokusu TNF- α ve IL-1 β düzeyleri anlamlı ölçüde azalmıştır (El-Kady vd., 2021). Patel ve ark. hemorajik şok modelinde sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada baricitinib uygulamasının JAK2/STAT3, NF κ B, and NLR Family Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) inhibisyonu ile böbrek ve karaciğerdeki hasarı ve inflamasyonu azalttığı göstermişlerdir (Patel vd., 2023). Farelerde yüksek yağ ve şekerli diyet ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde baricitinib ile JAK/STAT inhibisyonunun serum sitokin düzeylerini (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β), böbrekteki histopatolojik değişimleri düzelterek böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Collotta vd., 2020). Başka bir çalışmada Fareler üzerinde deneysel ülseratif kolit modelinde yapılan çalışmada bizim uygulayacağımız dozlarda (3 ve 10 mg/kg) baricitinib oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Bu çalışmada baricitinib uygulamasının NF- κ B ve JAK2/STAT3 inhibisyonuyla kolondaki hasarı histopatolojik olarak iyileştirdiği, inflamatuvar sitokin salınımını (IL-6, IFN- γ ve IL-17A) azalttığı rapor edilmiştir (Wu vd., 2024).

Biz çalışmamızda CLP uygulanan sıçanlara baricitinib uygulamasının böbrek dokusundaki histopatolojik hasarı ve serumdaki proinflamatuvar sitokin (TNF- α ve IL-1 β) seviyesini azalttı. CLP grubunda serum seviyesi artan böbrek hasar biyobelirteçleri (BUN, Scr, IL-18) seviyeleri baricitinib uygulaması azaldı. Bu etkiler baricitinibin hem 3 mg/kg hem de 10 mg/kg uygulanan gruplarında gözlemlendi. JAK2/STAT3 inhibitörleri ve baricitinib ile daha önceden yapılan çalışmalar ve sonuçları daha önceki pragraflarda sunulmuştur. Bu çalışmalarla bizim yaptığımız çalışmanın bulguları karşılaştırıldığında birbiriyle uyumlu olduğu açıkça görülmektedir. Literatürdeki benzer çalışmaların ve bizim bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgularımız sepsis ve diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde JAK2/STAT3

inhibitörlerinin ve baricitinibin tedavi edici potansiyelini ortaya koymaktadır. Böbrekler sepsisten en çok etkilenen organlar arasındadır. Sepsis kaynaklı ABH hastalığının prognozunu etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Yaptığımız güncel literatür taramasına göre bizim çalışma CLP ile oluşturulan sepsis modelinde baricitinibin doğrudan böbrek hasarına etkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Yapılan çeşitli klinik çalışmalar ve romatoid artrit tedavisi için kullanım onayı almış olması baricitinibin, güvenilirlik açısından birçok aşamayı geçtiğini göstermektedir. Biz çalışmamızda her ne kadar inflamatuvar yolları incelemesek de daha önceden yapılmış başka çalışmalarla bizim bulguları kıyasladığımızda baricitinibin JAK2/STAT3 inhibisyonu yanında NF- κ B gibi diğer sinyal yollarını inhibe ederek inflamasyonu azaltmış olabileceğini söyleyebiliriz. Baricitinibin CLP'ye bağlı böbrek hasarını önlemesinin altında yatan mekanizmanın yine anti-inflamatuvar sinyal yollarını inhibe etmesi nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. Bizim bulgularımız gelecekte yapılacak olan daha ileri çalışmalarla desteklendiğinde sepsis hastalarında ABH'nin önlenmesinde baricitinibin potansiyel faydaları daha kapsamlı olarak anlaşılacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda elde ettiğimiz sonuçları ve önerileri aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

1. CLP uygulamasıyla oluşturulan sepsis modeli yapıldıktan 24 sonra serum ve böbrek dokuları incelendiğinde serumda böbrek hasar biyobelirteçlerinden BUN, Scr, IL-18 seviyeleri ve böbrek dokusunda histopatolojik hasarı artmıştır. CLP uygulaması aynı zamanda serum pro-inflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β) seviyesini artırmıştır.

2. 3 ve 10 mg/kg dozlarında oral gavaj yoluyla baricitinib uygulaması serum BUN, Scr, IL-18 seviyelerini ve böbrek dokusunda histopatolojik hasarı azaltmıştır. Baricitinib uygulaması her iki dozda (3 ve 10 mg/kg) CLP uygulamasıyla artan pro-inflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β) seviyesini azalttı. Bizim bu bulgularımız baricitinibin CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde böbrek üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Baricitinibin serumdaki pro-inflamatuvar sitokin seviyesini ve böbrek dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltması anti-inflamatuvar etkisi olduğunu göstermektedir.

3. Literatürdeki baricitinib ve diğer JAK2/STAT3 inhibitörlerinin uygulandığı benzer çalışmalarla, bu tez çalışmasında elde ettiğimiz bulgular birbiriyle uyumludur.

4. Bu tez çalışmasında elde ettiğimiz bulgular sepsis kaynaklı ABH'de ve diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde baricitinibin tedavi edici potansiyelini ortaya koymuştur.

5. Bizim elde ettiğimiz bulgularımız bu konuyla ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Daha kapsamlı çalışmalar yapıldığında sepsis hastalarında böbrek ve diğer organ hasarlarının önlenmesinde, baricitinibin potansiyel faydaları ve etki mekanizmaları daha iyi anlaşılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- Abe, T., Ogura, H., Kuşimoto, Ş., Şiraişi, A., Sugiyama, T., Deshpande, G. A., Uchida, M., Nagata, İ., Saitoh, D., Fujishima, S., Mayumi, T., Hifumi, T., Shiino, Y., Nakada, T.-A., Tarui, T., Otomo, Y., Okamoto, K., Umemura, Y., Kotani, J., ... Gando, S. on behalf of JAAM FORECAST group. (2019). Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *Journal of Intensive Care*, 7, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0362-3>
- Akinci, C. Ç. N. (2022). Sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (MODS) bakım girişimleri. *Social Sciences Studies Journal (SSSJournal)*, 4(24), 4948-4953. <https://doi.org/10.26449/sssj.918>
- Al-Salama, Z. T., & Scott, L. J. (2018). Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 78, 761-772. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0908-4>
- Alyat, Z., Baykal, Ş., Ünver, B., Kılınç, S., & Birge, A. Ö. (2022). Yoğun bakım ünitesinde sepsis ve hemşirelik yönetimi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2), 415-422.
- Angus, D. C., & Van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Arbo, B. D., Andrade, S., Osterkamp, G., Gomez, R., & Ribeiro, M. F. M. (2014). Effect of low doses of progesterone in the expression of the GABA(A) receptor $\alpha 4$ subunit and procaspase-3 in the hypothalamus of female rats. *Endocrine*, 46, 561-567. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0007-8>
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2006). *Anatomi* (4. bs.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- Assadiasl, S., Fatahi, Y., Mosharmovahed, B., Mohebbi, B., & Nicknam, M. H. (2021). Baricitinib: From rheumatoid arthritis to COVID-19. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61(10), 1274-1285. <https://doi.org/10.1002/jcph.1867>
- Bagshaw, S. M., Langenberg, C., Haase, M., Wan, L., May, C. N., & Bellomo, R. (2007). Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Medicine*, 33, 1285-1296. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0723-7>

- Bagshaw, S. M., Lapinsky, S., Dial, S., Arabi, Y., Dodek, P., Wood, G., ... & Parrillo, J. E. (2009). Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Medicine*, 35, 871-881. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-008-1367-2>
- Baykara, N., Akalın, H., Arslantaş, M. K., Hancı, V., Çağlayan, Ç., Kahveci, F., Karakaya, M., Kayadibi, H., Kızılkaya, A., Oruç, S., Öztürk, S., Sarı, H., Ünal, N., Yılmaz, I., Yalçın, Y., Koç, F., Bulut, H., Ergin, A., Bayraktar, S., ... Yüce, T. (2018). Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care*, 22, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0382-5>
- Bellomo, R., Bagshaw, S. M., Langenberg, C., & Ronco, C. (2007). Pre-renal azotemia: A flawed paradigm in critically ill septic patients? *Acute Kidney Injury*, 156, 1-9.
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., & Workgroup, A. (2004). Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, 8, 1-9.
- Berne, R., Levy, M., Koeppen, B., & Stanton, B. (2008). *Fizyoloji* (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Çev. Ed.). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi.
- Berthier, C. C., Zhang, H., Schin, M., Henger, A., Nelson, R. G., Yee, B., Tuttle, K. R., Mota, R., Kretzler, M., & Carter-Su, C. (2009). Enhanced expression of Janus kinase–signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes*, 58(2), 469-477.
- Berthier, C. C., Zhang, H., Schin, M., Henger, A., Nelson, R. G., Yee, B., Tuttle, K. R., Mota, R., Kretzler, M., & Carter-Su, C. (2009). Enhanced expression of Janus kinase–signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes*, 58(2), 469-477.
- Bilgili, B., Haliloğlu, M., & Cinel, İ. (2014). Sepsis ve akut böbrek hasarı. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation*, 42(6).
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Marinos, G. M., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ

- failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
- Brooks, B., Barrett, B., Barman, S., & Boitano, S. (2018). *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi* (Ü. İşoğlu-Alkaç, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Cai, B., Cai, J.-P., Luo, Y.-L., Chen, C., & Zhang, S. (2015). The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis. *Inflammation*, 38, 1599-1608.
- Canoğulları, Z. (2022). *Güncel Üroloji Çalışmaları II*. İstanbul: Akademisyen Kitabevi.
- Caraballo, C., & Jaimes, F. (2019). Organ dysfunction in sepsis: An ominous trajectory from infection to death. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(4), 629-640.
- Cargnello, M., & Roux, P. P. (2011). Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 75(1), 50-83.
- Chan, J. K., Roth, J., Oppenheim, J. J., Tracey, K. J., Vogl, T., Feldmann, M., Nanchahal, J., Geczy, C. L., Riedemann, N. C., & Arndt, P. G. (2012). Alarmins: awaiting a clinical response. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2711-2719. <https://doi.org/10.1172/JCI63153>
- Chang, Y. M., Chou, Y. T., Kan, W. C., & Shiao, C. C. (2022). Sepsis and acute kidney injury: A review focusing on the bidirectional interplay. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169159>
- Ching, C. B., Gupta, S., Li, B., Cortado, H., Mayne, N., Jackson, A. R., Hand, T. W., Nair, V., McElhinney, A. S., Amelung, H., Gao, P., Lee, T., Morrow, K., Franco, J., Nagendran, M., Sharma, N., Wu, H., O'Neill, L. A. J., Gotts, J. E., ... Becknell, B. (2018). Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney International*, 93(6), 1320-1329. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.007>
- Chou, E. H., Mann, S., Hsu, T.-C., Hsu, W.-T., Liu, C. C.-Y., Bhakta, T., Wu, J.-H., Chang, H.-Y., Chang, S.-C., Yang, S.-H., Lin, H.-T., Kuo, H.-C., Chen, K.-H., Lin, T.-Y., Ho, M.-S., Cheng, H.-T., Chang, T.-H., Lin, Y.-H., Wu, Y.-W., ... Lee, C.-C. (2020). Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: A nationwide study. *PloS One*, 15(1), e0227752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227752>

- Chuang, P. Y., & He, J. C. (2010). JAK/STAT signaling in renal diseases. *Kidney International*, 78(3), 231-234. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.158>
- Chung, K. W., & Chung, H. M. (2008). *Gross anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Clere-Jehl, R., Mariotte, A., Meziani, F., Bahram, S., Georgel, P., & Helms, J. (2020). JAK-STAT targeting offers novel therapeutic opportunities in sepsis. *Trends in Molecular Medicine*, 26(11), 987-1002. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.06.007>
- Collotta, D., Hull, W., Mastrocola, R., Chiazza, F., Cento, A. S., Murphy, C., Manfredini, S., Thiemermann, C., Pescarmona, G., Polilli, E., Allegra, A., Foppolo, M., Manzoli, L., Rebuzzi, C., Vacca, M., Berselli, P., Cagliero, E., Nitti, M., Tontodonati, M., ... Fava, F. (2020). Baricitinib counteracts metaflammation, thus protecting against diet-induced metabolic abnormalities in mice. *Molecular Metabolism*, 39, 101009. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101009>
- Covert, M. W., Leung, T. H., Gaston, J. E., & Baltimore, D. (2005). Achieving stability of lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation. *Science*, 309(5742), 1854-1857. <https://doi.org/10.1126/science.1110092>
- Crocker, B. A., Krebs, D. L., Zhang, J.-G., Wormald, S., Willson, T. A., Stanley, E. G., Hubbard, R. E., Tarlinton, D. M., Greenhalgh, C. J., Zhang, H., Gorman, D. R., Nutt, S. L., Gough, N. M., Johnston, C. J., Roberts, W. M., Dunn, A. R., Gossens, K., Walker, M. M., Metcalf, D., ... & Clausen, B. E. (2003). SOCS3 negatively regulates IL-6 signaling in vivo. *Nature Immunology*, 4(6), 540-545.** <https://doi.org/10.1038/ni944>
- Çakır, M. (2012). *Siçanlarda böbrek iskemi reperfüzyonu ile oluşturulan oksidatif hasara karşı deksmedetomidinin etkisi* (No. 307947). [Yüksek lisans tezi, Malatya İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü].
- Çayakar, A. (2018). Nedir bu tümör nekrozis faktör alfa? *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*, 3(2).
- D'Elia, R. V., Harrison, K., Oyston, P. C., Lukaszewski, R. A., & Clark, G. C. (2013). Targeting the “cytokine storm” for therapeutic benefit. *Clinical and Vaccine Immunology*, 20(3), 319-327. <https://doi.org/10.1128/CVI.00558-12>
- Danese, S., Grisham, M., Hodge, J., & Telliez, J.-B. (2016). JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory

- cytokines. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(3), G155-G162. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00346.2015>
- Dang, C., Lu, Y., Chen, X., & Li, Q. (2021). Baricitinib ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway. *Frontiers in Immunology*, 12, 650708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650708>
- Deutschman, C. S., & Tracey, K. J. (2014). Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity*, 40(4), 463-475. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.001>
- Doi, K., Yuen, P. S., Eisner, C., Hu, X., Leelahavanichkul, A., & Star, R. A. (2009). Reduced production of creatinine limits its use as a marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(6), 1217-1221. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008050481>
- El-Kady, M. M., Naggar, R. A., Guimei, M., Talaat, I. M., Shaker, O. G., & Saber-Ayad, M. (2021). Early renoprotective effect of ruxolitinib in a rat model of diabetic nephropathy. *Pharmaceuticals*, 14(7), 608. <https://doi.org/10.3390/ph14070608>
- Esposito, S., De Simone, G., Boccia, G., De Caro, F., & Pagliano, P. (2017). Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10, 204-212. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.06.013>
- Food and Drug Administration. (1997). *Center for Drug Evaluation and Research*. Paper presented at the Eightieth Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee.
- Fridman, J. S., Scherle, P. A., Collins, R., Burn, T. C., Li, Y., Li, J., ... & Vaddi, K. (2010). Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: Preclinical characterization of INCB028050. *The Journal of Immunology*, 184(9), 5298-5307. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902819>
- Frost, R. A., & Lang, C. H. (2011). mTOR signaling in skeletal muscle during sepsis and inflammation: Where does it all go wrong? *Physiology*, 26(2), 83-96.
- Funk, D. J., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2009). Sepsis and septic shock: A history. *Critical Care Clinics*, 25(1), 83-101.

- Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Sepsis-induced acute kidney injury. *Critical Care Nephrology*, 524-533. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02092-4>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, M., Coluccello, A., Foti, G., Giani, M., Goffi, F., Graziano, L., Langer, T., Mangioni, D., Marra, A., Martinelli, G., Meschiari, M., Mistraletti, G., Modenese, A., ... Pesenti, A. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Gray, H., & Standring, S. (2008). *Gray's anatomy*. Arcturus Publishing, London.
- Gu, X., Yang, X., Zhong, H., Lu, Z., Zhang, B., Zhu, Y., Wu, X., Liu, Y., Zhang, M., Chen, Y., Wang, J., Li, X., Huang, X., Sun, L., Wang, H., Zhang, L., Wu, Y., Wang, X., Zhang, H., ... Hao, P. (2012). Effect of oxymatrine on specific cytotoxic T lymphocyte surface programmed death receptor-1 expression in patients with chronic hepatitis B. *Chinese Medical Journal*, 125(8), 1434-1438. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.08.007>
- Guyton, A. C. (2006). *Tıbbi fizyoloji* (H. Çavuşoğlu & B. Çağlayan Yeğen, Çev.; 11. basım). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Hakki, M., Dağlı, R., Kocaoğlu, N., Cantürk, M., Hakan, A., & Erbesler, Z. A. (2018). Erişkin genel yoğun bakım ünitesindeki sepsis hastalarında kaynaklarına göre maliyetlerinin karşılaştırılması. *Ahi Evran Medical Journal*, 2(2), 21-25.
- He, X.-L., Liao, X.-L., Xie, Z.-C., Han, L., Yang, X.-L., & Kang, Y. (2016). Pulmonary infection is an independent risk factor for long-term mortality and quality of life for sepsis patients. *BioMed Research International*, 2016, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/6826471>
- Hershman, M. J., Appel, S. H., Wellhausen, S. R., Sonnenfeld, G., & Polk, H. C., Jr. (1989). Interferon-gamma treatment increases HLA-DR expression on monocytes in severely injured patients. *Clinical & Experimental Immunology*, 77(1), 67-70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1989.tb05183.x>
- Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., ... & Govil, D. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The

- multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*, 41, 1411-1423.
<https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
- Hotchkiss, R. S., Swanson, P. E., Freeman, B. D., Tinsley, K. W., Cobb, J. P., Matuschak, G. M., Buchman, T. G., Maki, D. G., Moore, F. A., Behrns, K. E., Mervine, S. M., & Karl, I. E. (1999). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Critical Care Medicine*, 27(7), 1230-1251.
<https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
- Höcherl, K., Schmidt, C., Kurt, B., & Bucher, M. (2010). Inhibition of NF-κB ameliorates sepsis-induced downregulation of aquaporin-2/V2 receptor expression and acute renal failure in vivo. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(1), F196-F204. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00395.2009>
- Hu, J., & Liu, J. (2016). Licochalcone A attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting NF-κB activation. *Inflammation*, 39, 569-574.
<https://doi.org/10.1007/s10753-015-0200-5>
- Hu, Q., Bian, Q., Rong, D., Wang, L., Song, J., Huang, H.S., Yang, L., Liu, Q., Yang, S., Zhang, Q., Zhao, M., Chen, J., Xu, W., Wang, X., Xu, Y., Wei, Q., Li, Y., Zhao, T., Liu, Y., ... Wang, P.Y. (2023). JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1110765. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1110765>
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5376.
<https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- İliçin, G., Biberoğlu, K., Sülaymanlar, G., & Ünal, S. (2005). *İç hastalıkları* (2. bs.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- Janeway, C., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2001). *Immunobiology: The immune system in health and disease* (Vol. 2). Garland Publishing.
- Jiang, S., & Liang, Q. (2023). MiR-497 prevents septic kidney injury and improves immune function through inhibition of Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) pathway. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 13(11), 1094-1100.

- Jin, M., & Tong, Q. (2020). Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1618-1620. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
- Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373-384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- Kellum, J., & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17(1), 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
- Kisseleva, T., Bhattacharya, S., Braunstein, J., & Schindler, C. W. (2002). Signaling through the JAK/STAT pathway: Recent advances and future challenges. *Gene*, 285(1-2), 1-24. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(02\)00398-0](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(02)00398-0)
- Koç, E. (2005). Neonatal sepsiste etyopatogenezi. *Güncel Pediatri*, 3, 108-109.
- Köylü, H. (2016). *Klinik anlatımlı tıbbi fizyoloji* (2. baskı). İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul.
- Köylü, H. (2020). *Klinik anlatımlı tıbbi fizyoloji* (4. baskı). Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara.
- Kundakci, A., & Pirat, A. (2012). Toll benzeri reseptörler/Toll-like receptors. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*, 10(2), 63.
- Kuriya, B., Cohen, M. D., & Keystone, E. (2017). Baricitinib in rheumatoid arthritis: Evidence-to-date and clinical potential. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 9(2), 37-44. <https://doi.org/10.1177/1759720X17698167>
- Kuwabara, S., Goggins, E., & Okusa, M. D. (2022). The pathophysiology of sepsis-associated AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(7), 1050-1069. <https://doi.org/10.2215/cjn.00850122>
- Lee, C., Oh, J. I., Park, J., Choi, J. H., Bae, E. K., Lee, H. J., Lee, S. Y., Cho, Y. H., Kim, K. J., Kim, Y. S., Kwon, H. M., Hwang, S. G., Yoon, J. H., Park, S. J., Oh, H. M., Kwon, M. S., Jang, S. J., Lee, J. H., Jang, K. H., & Yoon, S. S. (2013). TNF α mediated IL-6 secretion is regulated by JAK/STAT pathway but not by MEK phosphorylation and AKT phosphorylation in U266 multiple myeloma cells.

- Lee, S. A., Cozzi, M., Bush, E. L., & Rabb, H. (2018). Distant organ dysfunction in acute kidney injury: A review. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(6), 846-856. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.028>
- Levi, M., & van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*, 38. Retrieved from https://journals.lww.com/ccmjournals/fulltext/2010/02001/inflammation_and_coagulation.5.aspx
- Levi, M., & van der Poll, T. (2015). Coagulation in patients with severe sepsis. Paper presented at *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*.
- Levy, E. M., Viscoli, C. M., & Horwitz, R. I. (1996). The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA*, 275(19), 1489-1494.
- Li, P. K., Burdmann, E. A., & Mehta, R. L. (2013). Acute kidney injury: Global health alert. *Kidney International*, 83(3), 372-376. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.427>
- Liang, L., Moore, B., & Soni, A. (2006). National inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2017. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Liao, X., Du, B., Lu, M., Wu, M., & Kang, Y. (2016). Current epidemiology of sepsis in mainland China. *Annals of Translational Medicine*, 4(17), 324. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.51>
- Lim, W. A., & Pawson, T. (2010). Phosphotyrosine signaling: Evolving a new cellular communication system. *Cell*, 142(5), 661-667. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.023>
- Liu, Z., Gan, L., Zhou, Z., Jin, W., & Sun, C. (2015). SOCS3 promotes inflammation and apoptosis via inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. *Immunobiology*, 220(8), 947-953. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.02.004>
- Luo, Q.-H., Chen, M.-L., Chen, Z.-L., Huang, C., Cheng, A.-C., Fang, J., Yang, L., Liu, Y., Xu, J., Zhang, Y., & Geng, Y. (2016). Evaluation of KIM-1 and NGAL as early

- indicators for assessment of gentamycin-induced nephrotoxicity in vivo and in vitro. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), 911-918. <https://doi.org/10.1159/000453889>
- Machado, F. R., Cavalcanti, A. B., Bozza, F. A., Ferreira, E. M., Carrara, F. S. A., Sousa, J. L., Gomes, J. R., Lima, M. A., Soares, M., Seade, M., Galvao, A. L., Nogueira, L. S., Ramos, P. S., Pereira, M. L., Mattos, J. T., Oliveira, M. M., Santos, M. L., Ferreira, J. L., De Almeida, E. S., ... Azevedo, L. C. P. (2017). The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(11), 1180-1189. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30321-7)
- Magram, J., Connaughton, S. E., Warriar, R. R., Carvajal, D. M., Wu, C. Y., Ferrante, J., Gately, M. K., & Lichtenstein, A. (1996). IL-12-deficient mice are defective in IFN gamma production and type 1 cytokine responses. *Immunity*, 4(5), 471-481. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80413-6](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80413-6)
- Markham, A. (2017). Baricitinib: First global approval. *Drugs*, 77(6), 697-704. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0711-5>
- Markwart, R., Saito, H., Harder, T., Tomczyk, S., Cassini, A., Fleischmann-Struzek, C., Rezek, M., Cebrian, J. A., Brunkhorst, F. M., and Allegranzi, B. (2020). Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(8), 1536-1551. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06106-2>
- Matsui, F., Rhee, A., Hile, K. L., Zhang, H., & Meldrum, K. K. (2013). IL-18 induces profibrotic renal tubular cell injury via STAT3 activation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 305(7), F1014-F1021.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)
- Mehta, R. L., Bouchard, J., Soroko, S. B., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., Kallanbach, J., Li, J., Mark, J. B., Meyer, K., Ren, S., & Group, P. t. I. C. i. A. R. D. S. (2011). Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury:

- Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Medicine*, 37(2), 241-248. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2006-8>
- Mitchell, S., Vargas, J., & Hoffmann, A. (2016). Signaling via the NFκB system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 8(3), 227-241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1338>
- Molitoris, B. A., Levin, A., Warnock, D. G., Joannidis, M., Mehta, R. L., Kellum, J. A., & on behalf of the Acute Kidney Injury, N. (2007). Improving outcomes from acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(7). Retrieved from https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2007/07000/improving_outcomes_from_acute_kidney_injury.4.aspx
- Moore, K. L., Agur, A., Elhan, E., Barut, Ç., & Ersoy, M. (2006). *Temel klinik anatomi*. Güneş Kitabevi.
- Mori, K., & Nakao, K. (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International*, 71(10), 967-970.
- Murakami, M., Hibi, M., Nakagawa, N., Nakagawa, T., Yasukawa, K., Yamanishi, K., Ohno, S., Tanaka, T., Yawata, H., & Kishimoto, T. (1993). IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science*, 260(5115), 1808-1810.
- Murugan, R., & Kellum, J. A. (2011). Acute kidney injury: What's the prognosis? *Nature Reviews Nephrology*, 7(4), 209-217. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.13>
- Negi, S., Koreeda, D., Kobayashi, S., Yano, T., Tatsuta, K., Mima, T., Matsumoto, Y., Yamaguchi, H., Kondo, T., Kitazawa, K., Fujiwara, T., Kanematsu, M., Takahashi, M., Nakamura, M., Nakayama, S., Sakai, H., Iwakura, T., Hirose, T., & Ohya, M. (2018). Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. Paper presented at the Seminars in Dialysis.
- Norbury, C. J., & Hickson, I. D. (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41(1), 367-401.
- O'Shea, J. J., Holland, S. M., & Staudt, L. M. (2013). JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 161-170.

- Olinder, J., Stjernqvist, M. J., Lindén, A., Salomonsson, E. T., Annborn, M., Herwald, H., & Rydén, C. (2024). Hecpidin, in contrast to heparin binding protein, does not portend acute kidney injury in patients with community acquired septic shock. *PloS One*, 19(5), e0299257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299257>
- Olsen, J. V., Blagoev, B., Gnad, F., Macek, B., Kumar, C., Mortensen, P., & Mann, M. (2006). Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks. *Cell*, 127(3), 635-648. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.026>
- Pace, J., Paladugu, P., Das, B., He, J. C., & Mallipattu, S. K. (2019). Targeting STAT3 signaling in kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 316(6), F1151-F1161. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00034.2019>
- Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M., & Crouser, E. (2018). Epidemiology and costs of sepsis in the United States: An analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Critical Care Medicine*, 46(12), 1889. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003377>
- Parmar, A., Langenberg, C., Wan, L., May, C. N., Bellomo, R., & Bagshaw, S. M. (2009). Epidemiology of septic acute kidney injury. *Current Drug Targets*, 10(12), 1169-1178.
- Patel, E. (2024). *Novel biological markers of acute kidney injury in sepsis*. *World Journal of Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.61784/wjbs240144>
- Patel, N. M., Collotta, D., Aimaretti, E., Ferreira Alves, G., Kröller, S., Coldewey, S. M., D'Angelo, M., Domínguez, M., & Thiemermann, C. (2023). Inhibition of the JAK/STAT pathway with baricitinib reduces the multiple organ dysfunction caused by hemorrhagic shock in rats. *Annals of Surgery*, 278(1), e137-e146. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005571>
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*, 96(5), 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- Peña, G., Cai, B., Deitch, E. A., & Ulloa, L. (2010). JAK2 inhibition prevents innate immune responses and rescues animals from sepsis. *Journal of Molecular Medicine*, 88, 851-859.

- Polat, G., Ugan, R. A., Cadirci, E., & Halici, Z. (2017). Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches. *The Eurasian journal of medicine*, 49(1), 53.
- Post, E. H., Kellum, J. A., Bellomo, R., & Vincent, J.-L. (2017). Renal perfusion in sepsis: From macro- to microcirculation. *Kidney International*, 91(1), 45-60.
- Qin, H., Buckley, J. A., Li, X., Liu, Y., Fox, T. H., Meares, G. P., ... & Li, Y. (2016). Inhibition of the JAK/STAT pathway protects against α -synuclein-induced neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, 36(18), 5144-5159.
- Qiu, Z., He, Y., Ming, H., Lei, S., Leng, Y., & Xia, Z. Y. (2019). Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 8151836. <https://doi.org/10.1155/2019/8151836>
- Quoilin, C., Mouithys-Mickalad, A., Lécart, S., Fontaine-Aupart, M. P., & Hoebeke, M. (2014). Evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis-induced kidney injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1837(10), 1790-1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2014.07.005>
- Ramos Correa Pinto, L., Azzolin, K. d. O., Lucena, A. d. F., Moretti, M. M., Haas, J. S., Moraes, R. B., & Friedman, G. (2021). Septic shock: Clinical indicators and implications to critical patient care. *Journal of Clinical Nursing*, 30(11-12), 1607-1614. <https://doi.org/10.1111/jon.15758>
- Rhoades, R. A., & DR, B. (2017). *Tıbbi fizyoloji: Klinik tıbbın temelleri* (E. Ağar, Çev.). İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Richez, C., Truchetet, M. E., Kostine, M., Schaefferbeke, T., & Bannwarth, B. (2017). Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(13), 1399-1407. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1359256>

- Rittirsch, D., Huber-Lang, M. S., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2009). Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nature Protocols*, 4(1), 31-36. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.214>
- Rocha, M., Herance, R., Rovira, S., Hernández-Mijares, A., & Victor, V. M. (2012). Mitochondrial dysfunction and antioxidant therapy in sepsis. *Infectious Disorders Drug Targets*, 12(2), 161-178. <https://doi.org/10.2174/187152612800100189>
- Rosen, S., & Samuel, N. H. (2001). Difficulties in understanding human acute tubular necrosis: Limited data and flawed animal models. *Kidney International*, 60(4), 1220-1224. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0600041220.x>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Bauer, M., Williams, D. J., McCarthy, N., Moffitt, P., Wozniak, E., Baine, M., Takaoka, J., Taneja, C., & Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- Sabbisetti, V. S., Waikar, S. S., Antoine, D. J., Smiles, A., Wang, C., Ravisankar, A., Chonchol, M., O'Neil, S., Zappitelli, M., Nolin, T. D., & Lee, M. (2014). Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(10), 2177-2186.
- Salomão, R., Ferreira, B., Salomão, M., Santos, S., Azevedo, L., & Brunialti, M. (2019). Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52, e8595. <https://doi.org/10.1590/1414-431X-bjmb-52-4-e8595>
- Sanchez-Nino, M. D., Benito-Martin, A., Gonçalves, S., Sanz, A. B., Uceró, A. C., Izquierdo, M. C., Rojas, A., Martínez, M. A., Martínez-Pinilla, N., Millán, I., Ruiz-Ortega, M., & Ortiz, A. (2010). TNF superfamily: A growing saga of kidney injury modulators. *Mediators of Inflammation*, 2010, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2010/160435>
- Sands, J., & Verlander, J. (2018). *Functional anatomy of the kidney*.

- Schabbauer, G. (2012). Polymicrobial sepsis models: CLP versus CASP. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 9(1), e17-e21. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2012.05.001>
- Schmid, A., Pugin, J., Chevrolet, J. C., Marsch, S., Ludwig, S., Stocker, R., & Finnern, H. (2004). Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 134(7-8), 97-102. <https://doi.org/10.4414/smw.2004.10475>
- Schmidt-Ott, K. M., Mori, K., Li, J. Y., Kalandadze, A., Cohen, D. J., Devarajan, P., & Barasch, J. (2007). Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(2), 407-413. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111234>
- Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M., & O'Shea, J. J. (2016). Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(1), 25-36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.43>
- Scott, M. J., Godshall, C. J., & Cheadle, W. G. (2002). JAKs, STATs, cytokines, and sepsis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(6), 1153-1159. <https://doi.org/10.1128/cdli.9.6.1153-1159.2002>
- Shankar-Hari, M., & Rubenfeld, G. D. (2016). Understanding long-term outcomes following sepsis: Implications and challenges. *Current Infectious Disease Reports*, 18(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0588-4>
- Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Hollander, J. E., Birkhahn, R., Otero, R., Osborn, T. M., Gaieski, D. F., Puskarich, M. A., and Milzman, D. (2010). The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Annals of Emergency Medicine*, 56(1), 52-59.e51. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.02.018>
- Shen, X. F., Cao, K., Jiang, J. P., Guan, W. X., & Du, J. F. (2017). Neutrophil dysregulation during sepsis: An overview and update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(9), 1687-1697. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13112>
- Shuai, K. (2006). Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. *Cell Research*, 16(2), 196-202. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310027>
- Si, Y., Bao, H., Xu, L., Wang, X., Shen, Y., Wang, J., & Yang, X. (2014). Dexmedetomidine protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(13), 1843-1851.

- Singer, E., Markó, L., Paragas, N., Barasch, J., Dragun, D., Müller, D. N., Bachmann, S., Haubitz, M., Kretzler, M., Kopp, J. B., & Schmidt-Ott, K. M. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiologica*, 207(4), 663-672. <https://doi.org/10.1111/apha.12052>
- Singer, M. (2014). The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 5(1), 66-72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Cutler, M., Dellinger, R. P., Freitas, A., Gardner, T. J., Kinoshita, K., Marshall, J. C., Martin, G. S., Moss, M., Muzny, M., ... Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sinha, V., Vence, L. M., & Salahudeen, A. K. (2013). Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: A comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *Journal of Investigative Medicine*, 61(3), 564-568. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31828e7e7c>
- Srzić, I., Neseek Adam, V., & Tunjić Pejak, D. (2022). Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica*, 61(Suppl 1), 67-72. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
- Stebbing, J., Krishnan, V., de Bono, S., Ottaviani, S., Casalini, G., Richardson, P. J., Youhanna, S., & Balaratnam, N. (2020). Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Molecular Medicine*, 12(8), e12697. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012697>
- Şaker, D., & Polat, S. (2022). NLRP3 inflamazon aktivasyon ve düzenleme mekanizmalarına genel bir bakış. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 31(1), 52-59.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Tan, Z., Liu, Q., Chen, H., Zhang, Z., Wang, Q., Mu, Y., Zhou, X., Zhang, X., Wang, H., Li, Y., Zhang, Y., & Yan, X. (2023). Pectolinarigenin alleviated septic acute kidney

- injury via inhibiting Jak2/Stat3 signaling and mitochondrial dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 159, 114286. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114286>
- Taylor, P. C., Takeuchi, T., Burmester, G. R., Durez, P., Smolen, J. S., Deberdt, W., Hrycaj, P., Lee, E. B., Li, J., Mariette, X., Riese, J., & Winthrop, K. L. (2022). Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: Final results from long-term extension study and integrated database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(3), 335-343. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220335>
- Tepass, U. (2009). FERM proteins in animal morphogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development*, 19(4), 357-367. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.07.008>
- Torun, B. C. (t.y.). *Kadaverik böbrek naklinde üreteral kateter kullanımının erken dönem üriner komplikasyon, enfeksiyon ve geç dönem greft sağkalımı üzerine etkisi* [Unpublished doctoral dissertation]. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı.
- Toscano, M. G., Ganea, D., & Gamero, A. M. (2011). Cecal ligation puncture procedure. *Journal of Visualized Experiments*, (51), e2860. <https://doi.org/10.3791/2860>
- Tuttle, K. R., Brosius, F. C., III, Adler, S. G., Kretzler, M., Mehta, R. L., Tumlin, J. A., & Janes, J. M. (2018). JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: Results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(11), 1950-1959. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx377>
- Türkmen, Ü. A. (2017). Sepsis-değişiklikler [Sepsis–current changes]. *Aydın Sağlık Dergisi*, 3(2), 9-17.
- Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., & Macedo, E. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*, 294(7), 813-818. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/201386>
- Venet, F., & Monneret, G. (2018). Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*, 14(2), 121-137. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.89>

- Verra, C., Mohammad, S., Alves, G. F., Porchietto, E., Coldewey, S. M., Collino, M., & Thiemermann, C. (2023). Baricitinib protects mice from sepsis-induced cardiac dysfunction and multiple-organ failure. *Frontiers in Immunology*, 14, 1223014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1223014>
- Villarino, A. V., Kanno, Y., & O'Shea, J. J. (2017). Mechanisms and consequences of Jak–STAT signaling in the immune system. *Nature Immunology*, 18(4), 374-384. <https://doi.org/10.1038/ni.3706>
- Vincent, J.-L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., & Payen, D. (2006). Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*, 34(2), 344-353. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48985.7F>
- Wang, M., Zhang, Q., Zhao, X., Dong, G., & Li, C. (2014). Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the emergency department: An observational study. *Critical Care*, 18, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13613-014-0437-4>
- Welsch, K., Holstein, J., Laurence, A., & Ghoreschi, K. (2017). Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *European Journal of Immunology*, 47(7), 1096-1107. <https://doi.org/10.1002/eji.201646680>
- Wu, M., Chen, W., Yu, X., Ding, D., Zhang, W., Hua, H., & Zhang, Y. (2018). Celastrol aggravates LPS-induced inflammation and injuries of liver and kidney in mice. *American Journal of Translational Research*, 10(7), 2078-2086. Retrieved from <https://www.ajtr.org>
- Wu, Q., Liu, Y., Liang, J., Dai, A., Du, B., Xi, X., & Guo, Y. (2024). Baricitinib relieves DSS-induced ulcerative colitis in mice by suppressing the NF-κB and JAK2/STAT3 signalling pathways. *Inflammopharmacology*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01471-9>
- Xu, D., & Qu, C.-K. (2008). Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13, 4925-4936. <https://doi.org/10.2741/2948>

- Yılmaz, Ö., & Turgay, N. (2009). Sitokin ilişkili hücre içi sinyal iletimi ve paraziter enfeksiyonlardaki önemi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 33(4), 301-306.
- Yoshimura, A., Naka, T., & Kubo, M. (2007). SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nature Reviews Immunology*, 7(6), 454-465. <https://doi.org/10.1038/nri2116>
- Yücel, A. A., Bayrakal, V., & Baskın, H. (2020). Sitokin fırtınası ve COVID-19. *İmmünoloji ve COVID-19*, 1, 15-21.
- Zarjou, A., & Agarwal, A. (2011). Sepsis and acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(6), 999-1006. <https://doi.org/10.1681/asn.2010050484>
- Zhang, H., Nair, V., Saha, J., Atkins, K. B., Hodgins, J. B., Saunders, T. L., & Brosius, F. C. (2017). Podocyte-specific JAK2 overexpression worsens diabetic kidney disease in mice. *Kidney International*, 92(4), 909-921. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.027>
- Zhang, M., Wang, X., Wang, X., Hou, X., Teng, P., Jiang, Y., & Li, G. (2013). Oxymatrine protects against myocardial injury via inhibition of JAK2/STAT3 signaling in rat septic shock. *Molecular Medicine Reports*, 7(4), 1293-1299.
- Zhang, Y., Fan, H., Xu, J., Xiao, Y., Xu, Y., Li, Y., & Li, X. (2013). Network analysis reveals functional cross-links between disease and inflammation genes. *Scientific Reports*, 3, 3426. <https://doi.org/10.1038/srep03426>
- Zhou, Y., Xu, W., & Zhu, H. (2019). CXCL8 (3-72) K11R/G31P protects against sepsis-induced acute kidney injury via NF- κ B and JAK2/STAT3 pathway. *Biological Research*, 52, 36. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0217-5>
- Zhu, H., Wang, X., Wang, X., Liu, B., Yuan, Y., & Zuo, X. (2020). Curcumin attenuates inflammation and cell apoptosis through regulating NF- κ B and JAK2/STAT3 signaling pathway against acute kidney injury. *Cell Cycle*, 19(15), 1941-1951. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1788431>

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL (HADYEK) BAŞKANLIĞI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS NO	BAŞVURU SAHİBİ
15.06.2023	2023/6-14	18123	Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇAKIR

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü		Araştırmacılar
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü		
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti		
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı		
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı		

: Sıçan	Yüksek Lisans Öğrencisi Betül KARAMAN
: Sprague Dawley	
: Erkek	
: 40	
: 4 Aylık / 250 Gram	

KARAR:

"Sıçanlarda çekal ligasyon ile oluşturulan sepsis modelinde Baricitinib'in böbrek hasarı üzerine etkisi" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanımı etiği ilkelere" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	
ÜYELER		
Doç. Dr. Elif KARACA		Prof. Dr. Şengül YÜKSEL
Başkan Yardımcısı		Üye
Doç. Dr. Mustafa CANBOLAT		Doç. Dr. Muharrem UÇAR
Üye		Üye
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN		Veteriner Hekim Engin KORKMAZ
Üye		Üye
Avukat Mustafa Umut YALÇIN		Öğretmen Kaan Akın ÖZ
Sivil Üye		Sivil Üye

 +90 422 341 06 60/3219

 www.inonu.edu.tr/inudhek

 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kat: 3
44280 - Battalgazi / MALATYA



**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

Betül TARAKÇI

Yüksek Lisans Tezi

YOZGAT 2024