

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

**VİTAMİNLERİN BİR KOMBİNASYONU OLAN REJUVEİNİX'İN
LİPOPOLİSAKKARİD-GALAKTOZAMİN KAYNAKLI SEPTİK ŞOK
MODELİNDE BÖBREK HASARI VE İNFLAMATUAR YANIT
ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyye ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

ELAZIĞ-2022

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN _____ **Tez Danışmanı**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki kıymetli hocalarıma,

Araştırmamdaki her aşamada değerli fikirleriyle yol gösteren, zamanını, emeğini ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kazım ŞAHİN, Doç. Dr. Mehmet TUZCU, Doç. Dr. Cemal ORHAN, Prof. Dr. Fatih Mehmet UÇKUN, Moleküler Biyolog Beşir ER ve doktora öğrencisi Ramazan ÖZMEN'e,

Uzmanlık Tez çalışmasını (TF.21.14) destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler (FÜBAP) Birimine,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dostluklarıyla zorlu asistanlık sürecinde hayatımı kolaylaştıran Uzm. Dr. Sedef ONAY DEMİR ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren, bu zorlu süreçte her anlamda bana destek olan canım annem Zeynep BALTA'ya, babam Mahmut BALTA'ya ve tüm kardeşlerime,

Hayatıma girdiği günden beri beni hep motive eden, her zaman yanımda olan, sevgisini ve anlayışını benden esirgemeyen hayat arkadaşım ve kıymetli eşim Orhan ŞAHİN'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çoklu organ yetmezliğine neden olan sepsis, dünya çapında yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak görülen, morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan ve renal koruyucu etkileri olan rejuveinix'in sepsis ve sepsis ilişkili akut böbrek hasarında tedavi edici etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi 'Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' onayı sonrasında 40 adet erkek BALB-c fare (yaş: 8 haftalık) randomize olarak 4 gruba ayrılarak yapıldı. Kontrol, LPS+GaIN, LPS+GaIN+RFX 2.5 ve LPS+GaIN+RFX 5 grupları oluşturuldu. LPS+GaIN grubu, lipopolisakkarid-galaktozamin septik şoka sokuldu. LPS+GaIN+RFX 2.5 grubu RFX 2.5 ml/kg, LPS+GaIN+RFX 5 grubu RFX 5 ml/kg ile tedavi edildi. Çalışmamızda böbrek fonksiyon testleri; BUN, kreatinin, proinflamatuvar sitokinler; TNF-alfa, IL-1 β , IL-6, TREM-1, oksidatif belirteçler; serum ve böbrek dokusunda MDA, antiinflamatuvar sitokin; SIRT-1 düzeylerine bakıldı.

Kontrol, LPS+GaIN, LPS+GaIN+RFX 2.5 ve LPS+GaIN+RFX 5, grubu verileri TNF-alfa, IL-1 β , IL-6, TREM-1, SIRT-1, BUN, kreatinin, serum ve böbrek MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). LPS+GaIN grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TNF-alfa, IL-1 β , IL-6, TREM-1, BUN, kreatinin, serum ve böbrek MDA düzeylerinde anlamlı şekilde artış, SIRT-1 düzeyinde anlamlı şekilde azalış gözlemlendi ($p<0.05$). LPS+GaIN+RFX 2.5 ve LPS+GaIN+RFX 5 gruplarında bu parametrelerde tersi yönünde değişiklikler saptandı. LPS+GaIN+RFX 5 grubunda bu değişiklikler daha belirgin saptanmıştır ($p<0.05$).

Böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde de rejuveinix ile tedavi ettiğimiz gruplarda inflamatuvar hücrelerde ve hidropik dejenerasyonda azalma saptanmıştır.

Bu çalışmada rejuveinixin sepsis ve sepsis ilişkili akut böbrek hasarında antiinflamatuvar, antioksidan ve renal koruyucu etkilerinin olduğunu ve yüksek dozda bu etkilerinin daha belirgin olduğunun sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Lipopolisakkarit, Sepsis, Böbrek Hasarı, Rejuveinix

ABSTRACT

THE PROTECTIVE ROLE OF REJUVEINIX, A COMBINATION OF VITAMINS, ON KIDNEY DAMAGE AND INFLAMMATORY RESPONSE IN LIPOPOLYSACCHARIDE-GALACTOSAMINE-INDUCED SEPTIC SHOCK MODEL

Sepsis, which causes multi-organ failure, is the most common cause of morbidity and mortality in intensive care units worldwide. In this study, we aimed to investigate the therapeutic effects of rejuveinix, which has anti-inflammatory, antioxidant and renal protective effects in sepsis and sepsis-related acute kidney injury.

Our study was conducted after the approval of Firat University "Animal Experiments Local Ethics Committee", and 40 male BALB-c mice (age: 8 weeks old) were randomly divided into 4 groups. Control, LPS+GalN, LPS+GalN+RJX 2.5 and LPS+GalN+RJX 5 groups were composed. The LPS+GalN group was put into lipopolysaccharide-galactosamine septic shock. LPS+GalN+RJX 2.5 group was treated with RJX 2.5 ml/kg and LPS+GalN+RJX 5 group with RJX 5 ml/kg. In our study, kidney function tests; BUN, creatinine, proinflammatory cytokines; TNF- α , IL-1 β , IL-6, TREM-1, antioxidant markers; MDA, anti-inflammatory cytokine in serum and kidney tissue; SIRT-1 levels were measured.

The data of the group Control, LPS+GalN, LPS+GalN+RJX 2.5 and LPS+GalN+RJX 5, according to TNF- α , IL-1 β , IL-6, TREM-1, SIRT-1, BUN, creatinine, serum and kidney MDA were made and statistically a significant difference was found between all groups when compared in terms of their levels ($p < 0.05$). When the LPS+GalN group was compared with the control group, TNF- α , IL-1 β , IL-6, TREM-1, BUN, creatinine, serum and kidney MDA levels were significantly increased, while SIRT-1 levels were significantly decreased ($p < 0.05$). In the same parameters of LPS+GalN+RJX 2.5 and LPS+GalN+RJX 5 groups, opposite changes were found. These changes were more pronounced in the LPS+GalN+RJX 5 group ($p < 0.05$).

In the histopathological examination of kidney tissues, a decrease in inflammatory cells and hydropic degeneration was detected in the groups we treated with rejuveinix.

In this study, we concluded that rejuveinix has anti-inflammatory, antioxidant and renal protective effects in sepsis and sepsis-related acute kidney injury, and these effects are more pronounced at high doses.

Keywords: Lipopolysaccharide, Sepsis, Kidney Damage, Rejuveinix

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Sepsis ile İlgili Tanımlar	2
1.2 Sepsis Epidemiyolojisi	7
1.3 Sepsis Etiyolojisi	8
1.4 Sepsis Risk Faktörleri	8
1.5. Sepsis Patofizyolojisi	9
1.6. Sepsiste Klinik Prezantasyon ve Yaklaşım	12
1.7. Sepsiste Tedavi Prensipleri	14
1.7.1. Antibiyoterapi	15
1.7.2. Sıvı Tedavisi	16
1.7.3. Vazopressörler	16
1.7.4. Kortikosteroidler	17
1.7.5. Kan Ürünleri Desteği	17
1.7.6. Glisemik Kontrol	18
1.7.7. Stres Ülseri	18
1.7.8. Derin Ven Trombozu Profilaksisi	18
1.7.9. Beslenme	18
1.7.10. Mekanik Ventilasyon	19
1.7.11. Sedasyon ve Analjezi	19
1.8. Sitokinler	19
1.8.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)	20
1.8.2. İnterlökin-6	20
1.8.3. İnterlökin-1 Beta	21

1.9. TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1)	21
1.10. Sirtuin-1	22
1.10. Malondialdehit (MDA)	22
1.11. Akut Böbrek Hasarı	23
1.11.1. Tanım ve Epidemiyolojisi	23
1.11.2. ABH tanı ve sınıflama kriterleri	23
1.11.3. ABH sınıflandırma	25
1.11.3.1. Prerenal ABH	26
1.11.3.2. İntrarenal ABH	27
1.11.3.3. Postrenal ABH	27
1.12. Sepsis ve ABH	28
1.13. Rejuveinix	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. Hayvan Materyali	34
2.2. Laboratuvar Analizleri	34
2.2.1. Biyokimyasal Parametreler	34
2.2.2. Böbrek MDA Analizi	34
2.2.3. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ve Western Blot	
Analizleri İçin Örneklerin Hazırlanması	35
2.2.4. SDS-Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE) Analizleri	36
2.2.5. Western Blot Analizleri	37
2.3 Histopatolojik İnceleme	38
2.4. İstatistiksel Analiz	38
3. BULGULAR	39
3.1. IL-1 β Düzeyleri	39
3.2. IL-6 Düzeyleri	40
3.3. SIRT-1 Düzeyleri	42
3.4. TNF-alfa Düzeyleri	43
3.5. TREM-1 Düzeyleri	45
3.6. BUN Düzeyleri	47
3.7. Kreatinin	48
3.8. Serum MDA Düzeyleri	50

3.9.Böbrek MDA Düzeyleri	51
3.10. Böbrek Dokusunun Histopatolojik İncelenmesi	52
5. TARTIŞMA	54
6. KAYNAKLAR	65
7. ÖZGEÇMİŞ	77



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Sepsis ile İlgili Tanımlar	4
Tablo 2.	Sepsis tanı kriterleri	5
Tablo 3.	SOFA Skorlama Sistemi	7
Tablo 4.	q-SOFA Skorlaması	7
Tablo 5.	Sepsiste Rol Alan Bakteriyel Yapılar	11
Tablo 6.	Sepsiste İnflamatuvar Belirteçler	11
Tablo 7.	Sepsite Laboratuvar Bulguları	14
Tablo 8.	Sepsiste Sitokinler	20
Tablo 9.	RIFLE kriterleri	24
Tablo 10.	AKIN kriterleri	24
Tablo 11.	KDIGO rehberine göre ABH tanı kriterleri	25
Tablo 12.	ABH nedenleri	26
Tablo 13.	Rejuveinixin bileşimi.	30
Tablo 14.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in BUN, Kreatinin, Serum MDA, Böbrek MDA düzeyleri üzerindeki etkileri	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	SIRS ve Sepsis İlişkisi	3
Şekil 2.	Sepsis Fizyopatolojisi	10
Şekil 3.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; İnterlökin 1 beta (IL-1 β), protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.	40
Şekil 4.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; İnterlökin 6 (IL-6), protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.	41
Şekil 5.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; SIRT-1 protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.	43
Şekil 6.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; TNF- α protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.	44
Şekil 7.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; TREM-1, protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.	46
Şekil 8.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in serum biyokimyasal parametrelerinin; Kan Üre Azotu (BUN), düzeyleri üzerindeki etkileri	48
Şekil 9.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in serum biyokimyasal parametrelerinin; Kreatin, düzeyleri üzerindeki etkileri.	49
Şekil 10.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in serum malondialdehid (MDA) parametreleri üzerine etkileri	51
Şekil 11.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in Böbrek malondialdehid (MDA) parametreleri üzerine etkileri.	52
Şekil 12.	Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in Böbrek dokusunda histopatolojik görüntüler.	53

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP	: American College of Chest Physicians
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
APC	: Aktifleştirilmiş protein C
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromunu
ASN	: Amerikan Nefroloji Topluluğu
BPI	: Bakterisidal geçirgenliği artıran protein
CoA	: Koenzim A
CRP	: C-reaktif protein
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu
HMGB-1	: Yüksek mobilite grubu proteinin B-1
ICAM	: Hücre içi adhezyon molekülü
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-1Ra	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
INF	: İnterferon
ISN	: Uluslararası Nefroloji Topluluğu
IV	: İntravenöz
LBP	: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarit
MCP	: Monosit kemotaktik protein
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Magnezyum
MIP	: Makrofaj inhibitör protein
MİF	: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
MODS	: Multiple organ dysfunction syndrome
NKF	: Ulusal Böbrek Vakfı
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Platelet aktivite edici faktör

PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RJX	: Rejuveinix
RKA	: Renal kan akışını
RRT	: Renal replasman tedavisi
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
sIL-2r	: Çözünür IL-2 reseptörü
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SIRT-1	: Sirtuin-1
sTNFr	: Çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü
TGF	: Transforming growth factor
TLR4	: Toll-Like Reseptör 4
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TREM-1	: Triggering receptor expressed on myeloid cells 1
VCAM	: Vasküler hücre yapışma proteini
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok

1. GİRİŞ

Sepsis, vücudun bir enfeksiyona karşı verdiği tepkinin neden olduğu, bazı vakalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir duruma verilen isimdir. Sepsisten etkilenen en yaygın organlardan biri böbreklerdir ve sepsisin morbidite ve mortalitesine katkıda bulunan akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilmektedir (1). Sepsisin tanımı konusunda yıllar içinde birçok değişiklik yapılsa da sepsis; şüphelenilen veya tespit edilen enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlanabilir (2). Enfeksiyon bölgesinden uzak dokularda meydana gelen vazodilatasyon, lökositoz, artmış mikrovasküler geçirgenlik gibi inflamasyon belirtileri ile karakterizedir. Hastalık şiddeti spektrumu sepsisten ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromuna kadar değişebilir (3).

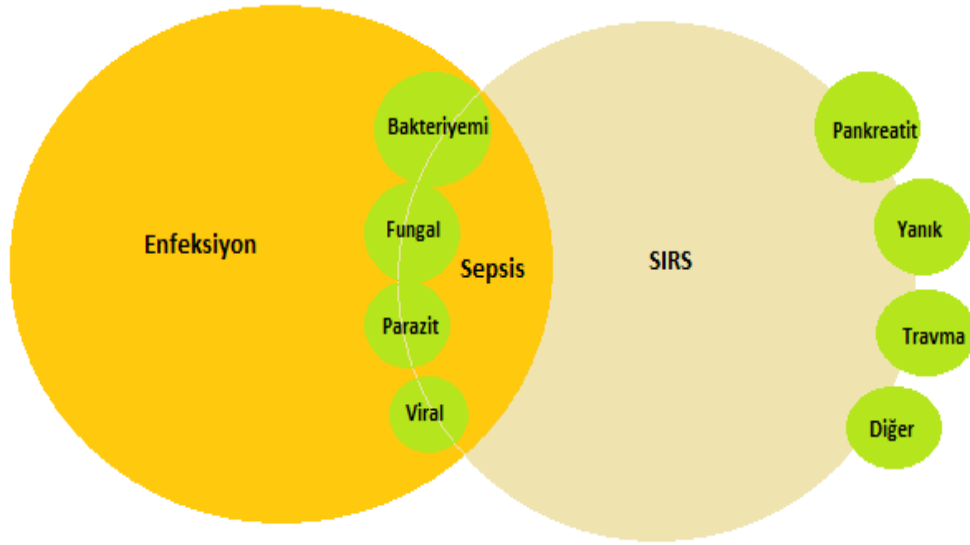
Birçok hastada sepsis, akut böbrek hasarının önde gelen nedenidir ve akut böbrek hasarı sepsisin yaygın bir komplikasyonudur (4). Akut böbrek hasarı insidansı sepsiste %19, ağır sepsiste %27 ve septik şokta %51'dir. Sepsisteki akut böbrek hasarı patogenezinde başlıca sistemik ve lokal mediyatörler, nötrofil-endotel etkileşimleri, mikrovasküler trombozlar, renal hipoperfüzyon ve reperfüzyon hasarı suçlanmıştır. Septik hastalarda, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ilk salınan proinflamatuvar sitokindir ve bunu interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) salınımı izler. TNF- α ve IL-1, biyolojik olarak yakın ilişkili, sinerjik hareket eden ve sepsisin klinik bulgularından büyük oranda sorumlu en önemli proinflamatuvar sitokinlerdir. Bu nedenle sepsis çalışmalarında parametre olarak sıkça tercih edilirler (5). Toll-Like Reseptör 4 (TLR4), gram-negatif bakterilerin hücre duvarının ana moleküler bileşeni olan bakteriyel lipopolisakkaridi (LPS) tanıyan ve aktive eden TLR ailesinin üyesidir (6, 7). TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1), hücre dışı fungal ve bakteriyel patojenlere maruz kaldıktan sonra inflamasyonu güçlendiren proinflamatuvar bir belirteçdir. Nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositlerden salınır. TREM-1, TLR4 aracılı amplifikasyonda bir role sahiptir. TREM-1'in sepsis modellerinde artmış kan seviyelerine sahip olduğu araştırılmıştır (8). Doğuştan gelen bağışıklıkta sirtuin-1(SIRT-1), makrofajlarda ve dendritik hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Böylece SIRT-1, organ ve dokuyu işlev bozukluğundan ve hasar görmekten korur (9).

Rejuveinix (RJX), antioksidan ve antiinflamatuvar ajanların intravenöz bir formülasyonudur. RJX formülasyonu, askorbik asit, siyanokobalamin, tiamin hidroklorür, riboflavin 5' fosfat, niasinamid, piridoksin hidroklorür ve kalsiyum d-pantotenat ve magnezyum sülfat heptahidrat dahil olmak üzere tamponlu asit ürünleri, elektrolit bileşenleri ve vitaminlerin bir çözeltisidir. RJX, viral sepsis ve ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu)'li COVID-19 hastaları da dahil olmak üzere sepsisli hastalar için bir antienflamatuvar ve antioksidan tedavi formu olarak geliştirilmektedir (10).

Lipopolisakkarit gram-negatif bakterilerin hücre duvarından elde edilen, deneysel hayvan septik şok modellerinde kullanılan, glikolipit yapıdaki maddeler grubudur. LPS'in sahip olduğu O-spesifik zincir, Gram (-) bakteriler arasındaki antijenik değişkenliği göstermektedir. LPS'in toksik etkileri, daha çok içerdiği lipid A bölümden kaynaklanmaktadır. LPS; septik şoku taklit eden ağrıya, inflamasyona ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı çalışmalarda kullanılan sepsis modelleri LPS enjeksiyonuyla gerçekleştirilmektedir (11).

1.1 Sepsis ile İlgili Tanımlar

Hipokrat “sepsis” terimini çürüten et süreci olarak değerlendirdi ve son zamanlarda enfeksiyondan kaynaklanan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlandı (12). Sepsis günümüzde çeşitli nedenlere karşı konakçı savunmasının geliştirdiği yanıtı bağlı ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerle seyreden, acil tedavi gerektiren ve ciddi mortaliteye neden olan klinik bir tablodur (13). Sepsis SIRS kriterleri ile beraber olası ya da kesin bir enfeksiyon varlığı olarak tanımlanır. Ancak bu kriterler enfeksiyon olmadan pankreatit, yanık, cerrahi travma gibi birçok durumlarda da oluşabildiği için sepsise özgü değildir (Şekil 1) (14).



Şekil 1. SIRS ve Sepsis İlişkisi

Sepsisin patofizyolojisinin aydınlanmasına rağmen, terminolojide oluşan karışıklığın giderilmesi amacı ile American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) uzlaşısı komitesi tarafından sepsisin tanımı, evrenlenmesi ve tedavisi için 1992 yılında rapor yayımlanmıştır (Tablo 1 ve Tablo 2) (15, 16).

Tablo 1. Sepsis ile İlgili Tanımlar

Enfeksiyon	Steril olan konakçı dokuda mikroorganizmaların neden olduğu inflamatuvar yanıttır.
Bakteriyemi	Kan dolaşımında bakterinin varlığıdır.
Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendrom	Çeşitli şiddetli klinik durumlara, enfeksiyon ile ilişkili veya ilişkisiz, karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıttır. Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması bu tanıyı koydurur. 1. Ateşin 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, 2. Nabız >90/dk olması, 3. Solunum sayısı > 20/dk veya PaCO ₂ >32 mmHg olması, 4. Lökosit sayısının >12000 /µL veya <4000 /µL olması veya periferik yaymada >%10'un band formu bulunması.
Sepsis	Enfeksiyona karşı oluşan sistemik bir inflamatuvar yanıttır. 2012 yılında yayınlanan sepsis tanımlamasında, bir dizi tanı kriterleri belirlenmiştir. Kriterler arasında hemodinamik bozukluk, arteryel hipoksi, oligüri, koagülasyonda ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yer almaktadır. Ancak bu kriterler başka hastalıklarda da görülmesi nedeniyle sepsise özgü değildir.
Septik şok	Sepsis tablosunda olan hastaya yeteri kadar hidrasyon tedavisine rağmen, hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesidir. Perfüzyon anormalliği olan vazopressör ve inotropik tedavi alan hastalarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar da septik şok tablosunda kabul edilir
Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS)	Sepsis ve SIRS a bağlı oluşan çoklu organ fonksiyon bozukluğudur

Tablo 2. Sepsis tanı kriterleri

Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı

• **Genel kriterler**

Ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)

Kalp hızı $>90/\text{dakika}$ veya $> 2 \text{ SD}$ (yaşa göre)

Takipne

Bilinc değişiklikleri

Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte $> 20 \text{ mL/kg}$)

Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glikoz düzeyi $> 120 \text{ mg/dL}$ veya 7.7 mmol/L)

• **İnflamasyon belirteçleri**

Lökositoz (beyaz küre sayımı $> 12.000/\text{mm}^3$)

Lökopeni (beyaz küre sayımı $<4000/\text{mm}^3$)

Normal beyaz küre sayımı ve immatur formlarının $\%10$ 'dan fazla olması

Plazma C-reaktif protein $> 2 \text{ SD}$

Plazma prokalsitonin $> 2 \text{ SD}$

• **Hemodinamik belirteçler**

Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı $<90 \text{ mmHg}$, OAB <70 veya sistolik kan basıncında 40 mmHg 'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi)

$\text{SvO}_2 > \%70$

Kardiyak indeks $> 3.5 \text{ L/dakika}$

• **Organ fonksiyon bozuklukları**

Arteriyel hipoksi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)

Akut oligüri (idrar çıkışı $<0.5 \text{ mL/kg/saat}$ veya 45 mL en az iki saat)

Kreatinin artışı $>0.5 \text{ mg/dL}$

Koagülasyon bozuklukları ($\text{INR} > 1.5$ veya $\text{aPTT} > 60$ saniye)

İleus (bağırsak seslerinin olmaması)

Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$)

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya 70 mmol/L)

• **Doku perfüzyonu**

Hiperlaktatemi ($> 1 \text{ mmol/L}$)

Kapiller geri dolumda azalma

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) ve Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine, SCCM) tarafından 2016 yılında düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda sepsis tanımı tekrar gözden geçirilmiş, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtına bağlı organ

disfonksiyonu olarak değiştirilmiştir. Oluşturulan yeni tanımlamada, sepsis tanısında tespit edilmiş enfeksiyon ile beraber hayatı tehdit eden organ yetmezliği varlığı şartı yer almıştır. Bu organ işlev disfonksiyonu “Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)” skarlama sistemi (Tablo 3) ile değerlendirilmiş ve skorda 2 veya daha üstü puan organ yetmezliği olarak değerlendirilmiştir (17). SOFA skorundaki değişiklik sağlam bir mortalite sınıflandırma aracı olmasına rağmen, hesaplamak zahmetlidir ve yoğun bakım dışındaki hastaların hızlı bir şekilde taranması için halihazırda mevcut olmayan laboratuvar değerleri gerektirir. Örneğin, yoğun bakım ünitesindeki bir kan gazı örneğinden rutin olarak analiz edilen bir serum laktat düzeyinin bir servis hastasında ve seri olarak yapılması zor olabilir. Kolayca erişilebilen tarama önlemlerini belirlemek için yola çıkıldı ve qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment Score) olarak adlandırılan 3 kritere ulaşıldı (Tablo 4) (12). qSOFA skarlama sistemi ile yatak başında sepsis ön değerlendirmesinin yapılabileceği vurgulanmıştır. qSOFA’nın yoğun bakım dışında sepsis olduğu şüphelenilen hastalarda en faydalı skarlama sistemi olduğu görülmüştür (18). Bu skarlama sistemi sistolik arteriyel basınç ($SAB \leq 100$ mm Hg), mental durum değişikliği ve solunum sayısı ($>22/dk$) parametrelerinden oluşur. Her biri bir puan olarak değerlendirilir. Bu parametrelerden iki ya da daha fazlasının varlığı yoğun bakım üniteleri dışındaki hastalarda erken tedavi başlangıcı ve gerekirse yoğun bakım ünitesine transferi hızlandırmak açısından önemlidir. qSOFA skoru sepsis tanısı için gerekli bir kriter değildir. Özellikle, sepsis şüphesi olan hastalarda iki veya daha fazla parametre varlığı sepsis riskinde artış olduğuna dair bir uyarı olarak görülebilir (19).

Tablo 3. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) Skorlama Sistemi

	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	<400	≤300	≤200	≤100
Kardiyovasküler sistem	OAB >70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin ≤5 µg/kg/dk veya herhangi bir doz dobutamin infüzyonu	Dopamin >5 µg/kg/dk veya noradrenalin ≤0,1 µg/kg/dk Veya adrenalin ≤0,1 µg/kg/dk	Dopamin >15 µg/kg/dk veya noradrenalin >0,1 µg/kg/dk veya adrenalin >0,1 µg/kg/dk
Hepatik					
Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon					
Platelet sayısı × 10 ³ /µL	≥150	<150	<100	<50	<20
SSS					
Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dL), İdrar çıkışı (mL/gün)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5 <200

Tablo 4. q-SOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment Score) Skorlaması

Solunum sayısı > 22/dk
Mental durum değişikliği
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg

1.2. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis insidansını tanımlayan çoğu veri, yılda 2.8 milyon ölümün sepsise atfedilebildiği yüksek gelirli ülkelerden gelmektedir (20). Yüksek gelirli ülkelerde yetişkin hastane yatışlarının yaklaşık %6'sı ve yoğun bakım başvurularının %10-37'si sepsise bağlı olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %35-40'ında sepsis ve septik şok en sık saptanan ölüm nedenidir (21).

On beş farklı global veri tabanından yapılan retrospektif bir analizde (PubMed, WHOLIS, African Index Medicus, MedCarib, Pascal Biomed, Index Medicus for the WHO Eastern Mediterranean Region, Western Pacific Region Index Medicus, IndMed, African Journals Online, African Healhline, OpenGREY, LILACS, Web of Science, Index Medicus For South East Asia Region, EMBASE) 1995 ve 2015 yılları arasında küresel olarak sepsis için her 100 000 kişide yıl başına 437 oranında insidans belirlenmiştir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl artan bir eğilimle yılda 1,7

milyon sepsis vakası oluyor. Sepsis nedeniyle yılda yaklaşık 250.000 ölüm vardır ve yoğun bakım ünitelerinde nonkardiyak ölümlerin önde gelen sebebidir.(12)

Sepsis sendromlarının insidansı son birkaç on yılda istikrarlı bir şekilde artmıştır. Bu artışın nedenleri, nüfusun giderek yaşlanması, terminal dönem maligniteler, komorbid hastalıklar, immunsupresyon, intravasküler ve üriner kateterizasyonun artması mikroorganizmaların direnç kazanmasına yol açan yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımı ve daha çok sepsis ve sepsis sendromlarının tanısının konmasıdır (23, 24). Sepsis insidansında değişiklik mevsimlere bağlılık göstermektedir. Kış mevsimine geçişte solunum yolu enfeksiyonlarının artmasına bağlı olarak sepsis insidansında ciddi artış oluyor (25). Türkiyede sepsis için yapılan en büyük çalışma Hacettepe Üniversitesi tarafından servise yatırılan hastalara yapılmıştır. Çalışma sonucunda sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalite oranı %45 olarak bulunmuştur (26).

1.3 Sepsis Etiyolojisi

Sepsis virüsler, mantarlar, bakteriler ve parazitler gibi çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyona sekonder oluşabildiği gibi pankreatit ve ağır travma gibi enfeksiyon dışı nedenlerden dolayı da gelişebilmektedir (27). Şiddetli sepsis, hem toplum kökenli hem de sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Dünya genelinde yoğun bakım ünitelerine kabul edilen septik hastaların en sık enfeksiyon kaynağı akciğerler (%64), karın (%20), kan dolaşımı (%15) ve idrar yollarıdır (%14). Kan kültürleri tipik olarak vakaların sadece üçte birinde pozitifdir ve vakaların üçte birine kadar tüm bölgelerden alınan kültürler negatiftir. İzole organizmaların %62'si gram negatif bakteriler; %47'si gram pozitif bakteri ve %19'u mantardır. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* en yaygın gram pozitif izolatlardır, gram negatif izolatlar arasında *Escherichia coli*, klebsiella türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* baskındır (12, 28).

1.4. Sepsis Risk Faktörleri

Şiddetli sepsis için risk faktörleri, hem hastanın enfeksiyona yatkınlığı hem de enfeksiyon gelişirse akut organ disfonksiyonu olasılığı ile ilişkilidir. Kronik hastalıklar (örn; edinilmiş immün yetmezlik sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, herhangi bir malignite varlığı

gibi) ve immünosupresif ajanların kullanımı dahil olmak üzere, şiddetli sepsis ve septik şoku en sık tetikleyen enfeksiyonlar için iyi bilinen birçok risk faktörü vardır. Bunlar arasında yaş, cinsiyet ve ırk veya etnik grup olup; sepsis riski bebeklerde ve yaşlılarda diğer yaş gruplarına göre, erkeklerde kadınlara göre ve siyahlarda beyazlara göre daha yüksek olup şiddetli sepsis insidansını etkiler (28, 29).

Yaş: Sepsis riski bimodal bir dağılıma sahiptir; bebeklerde yüksektir, gençlerde azalır ve 60 yaşından sonra tekrar artar. İleri yaş, artan sepsis riski ile ilişkilidir. Bunun nedeni, yaşlanmanın bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileri nedeniyle yaşlı hastaların enfeksiyonlara daha yüksek yatkınlığa sahip olmaları olabilir (30).

Cinsiyet: Kadın cinsiyette daha düşük sepsis insidansı bildirilmiştir. Östrojenlerin immün yanıt ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki koruyucu etkilerine bağlı olabilir; aksine, erkek cinsiyet hormonları hücre aracılı bağışıklık yanıtını bozar ve erkek cinsiyette daha yüksek sepsis riskini açıklayabilir (30).

Komorbiditeler: Kronik hastalığın artan sepsis riskine ve daha kötü sonuçlara nasıl bağlı olduğuna dair baskın bir tema, kronik hastalıkta gözlenen proinflatuvar, prooksidatif ve prokoagülan süreçlerinin kan damarı endotelinin bütünlüğünün bozulmasına neden olmasıdır. Bu tür süreçler KOAH, kardiyovasküler hastalık ve karaciğer sirozunda gözlenmiştir. Ek olarak, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığının, endotel lümen yüzeyini kaplayan bir protein matrisi olan glikokaliksin kalınlığını ve dolayısıyla koruyucu yeteneğini azalttığı gösterilmiştir (31).

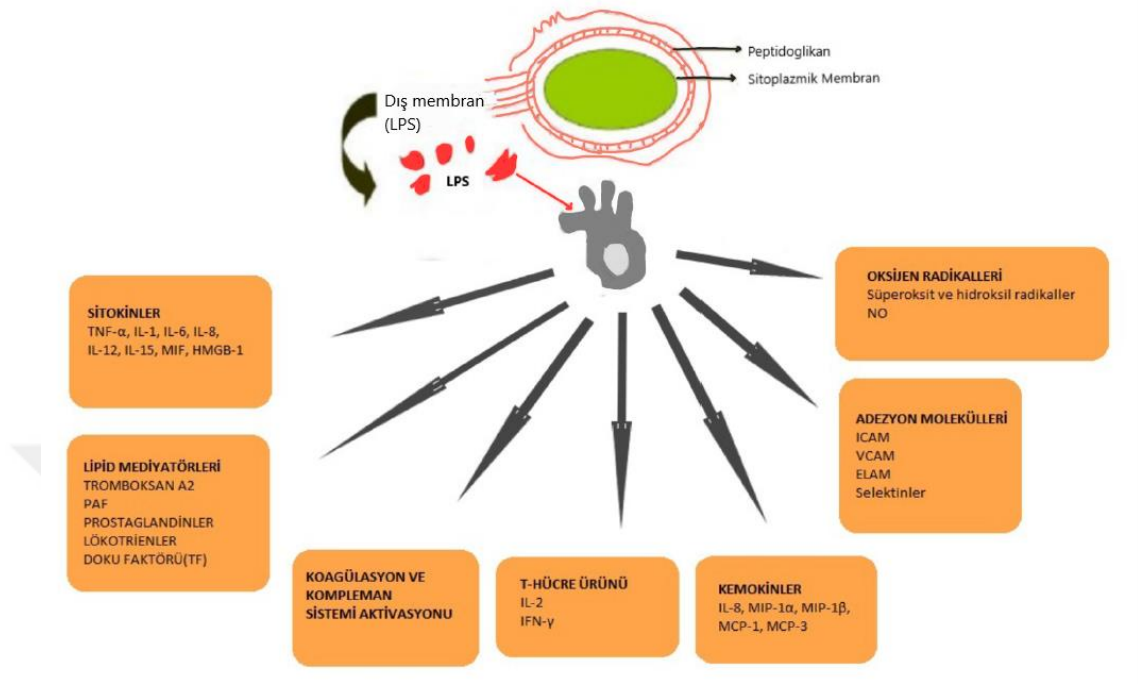
Mevsim: Kış aylarında daha sık görülen ve sepsisin önde gelen nedenlerinden biri olan akciğer enfeksiyonlarında mevsim önemli olabilir (25, 30).

Diğer faktörler: Yoksulluk, yetersiz beslenme ve düşük eğitim seviyeleri, artan sepsis riski ile ilişkilidir (23, 30).

1.5. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsis fizyopatolojisi yapılan son çalışmalarda ciddi oranda çözülmüş olmasına rağmen hala açıklanamayan pek çok nokta mevcuttur. Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve bunlara verilen inflamatuvar yanıt yer

almaktadır (Şekil-2). Sepsis triadını ise sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizis oluşturmaktadır (32, 33).



IL-1; interlökin-1, MİF; makrofaj migrasyon inhibitör faktör, HMGB-1; yüksek mobilite grubu proteinin B-1, LPS; Lipopolisakkarit, MIP: Makrofaj inhibitör protein, MCP; Monosit kemotaktik protein, NO; nitrik oksit, TNF- α ; Tümör nekrozis faktör-alfa

Şekil 2. Sepsis Fizyopatolojisi

Geleneksel olarak sepsis, enfeksiyona karşı şiddetli, sistemik, proinflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilir ve bunu anergi, lenfopeni ve sekonder enfeksiyonlarla karakterize bir immünosupresyon fazı izler (33). Sepsiste konağa giren mikroorganizmalardaki antijenik yapılar ve toksinler konağın immün sisteminde aktivasyona neden olur. Mikroorganizmalara ait virülans faktörler Tablo-5 te özetlenmiştir (34).

Tablo 5. Sepsiste Rol Alan Bakteriyel Yapılar

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

*SPE: Streptokokal pirojenik ekzotoksin.

Mikroorganizmalara ait bu virülans faktörler mikroorganizma vücuda girince nükleer faktör κ B ve nötrofillerin aktivasyonu yoluyla hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve diğerleri gibi sitokinler, nötrofil-endotelial hücre yapışmasına neden olur, kompleman ve pıhtılaşma kaskadlarını aktive eder ve mikrotrombüs oluşumuna yol açabilir (20). Sepsiste salınan bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler Tablo-6 de ayrıntılı verilmiştir (35).

Tablo 6. Sepsiste İnflamatuvar Belirteçler

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

TNF; Tümör nekrozis faktör, IL; interlökin, INF; interferon, PAF; platelet aktivite edici faktör, NO; nitrik oksit, IL-1Ra; interlökin-1 reseptör antagonisti, sTNF α ; Çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü, TGF; transforming growth factor, BPI; Bakterisidal geçirgenliği artıran protein, sIL-2r; çözünür IL-2 reseptörü, PDGF; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, VCAM; Vasküler hücre yapışma proteini, ICAM; hücre içi adhezyon molekülü, CRP; c-reaktif protein, LBP; lipopolisakkarit bağlayıcı protein

Endotel, bir organ olarak düşünülebilir, yaklaşık 1000 m²'lik bir alanı kaplar ve vazomotor tonusun düzenlenmesinde, hücrelerin ve besinlerin dokuların içine ve

dışına hareketinde, pıhtılaşma sisteminde ve inflamatuvar/antiinflamatuvar mekanizmanın dengesinde önemli rollere sahiptir. Sepsiste artmış lökosit adezyonu, prokoagülasyon, vazodilatasyon ve bariyer fonksiyonunun kaybı meydana gelmesi endotelde hasara neden olur ve bunların tümü yaygın doku ödemeine yol açar (36).

Ayrıca lipopolisakkaritin (LPS) ekzojen uygulamasının endotel hasarına ve endotelial glikokaliksin dökülmesine yol açtığı da bilinmektedir. Bu mekanizma, sepsis ile görülen aşırı geçirgenliğe ve ödem oluşumuna yol açar. LPS ayrıca hasarlı endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınımına neden olur, bu da patolojik arteriyel dilatasyon ve hipoperfüzyona yol açar (12).

Sepsiste genellikle vazodilatasyon ve mikrosirkülasyonda bozukluklar nedeniyle organ hasarı oluşur (37). Oksijen iletimi ve doku talebi arasındaki sistemik veya lokal uyumsuzluk nedeniyle doku iskemisi oluşabilir. Doku hipoksisi, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozisin sepsis kaynaklı organ disfonksiyonunun önemli araçları olduğu düşünülmektedir. Organ disfonksiyonu, sepsis tablosundaki hastalarda yüksek ölüm riski konusunda önemli bir belirleyicidir (38).

Sepsiste koagülopati sıklıkla olur. Çeşitli pıhtılaşma yolları etkilenir ve mikrodolaşım değişiklikleri, lokal stimülasyona verilen yanıtın bozulmasının yanı sıra mikrotrombüsler nedeniyle mikrodamar lümenlerinin tıkanmasına neden olur. Ciddi bir komplikasyonda, mikrotromboz ve kanama ile karakterize olan yaygın damar içi pıhtılaşmadır. Bu sendrom yaygın doku faktörü ekspresyonu, fibrin birikimi ve bozulmuş antikoagülan mekanizmalar (aktive protein C dahil) sonucu oluşan organ disfonksiyonu, kanama (trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi nedeniyle) ve mortalite ile ilişkilidir (20, 36, 39).

1.6. Sepsiste Klinik Prezantasyon ve Yaklaşım

Sepsisin klinik belirtileri, sepsisin şiddetine, enfeksiyon odağına, neden olan organizmaya, akut organ disfonksiyonu paternine, hastanın altta yatan hastalıklarına ve tedaviye başlayıncaya kadar geçen süreye bağlı olarak oldukça değişkendir. Ateş, hipotermi, takipne, taşikardi, periferik vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon bulguları, hipotansiyon, idrar miktarında azalma, huzursuzluk, konfüzyon ve koma gibi bulgular görülebilir (2).

Sepsisin ortaya çıkan belirti ve semptomları sıklıkla çoklu organ sistemlerini içerir. Sepsis sırasında çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınması çoklu organ sistemi yetmezliğine yol açar. Bu nedenle sepsisin sistemik bir bozukluk olarak yönetilmesi gerekir (12).

Akut organ disfonksiyonu en sık olarak solunum ve kardiyovasküler sistemleri etkiler. Solunum disfonksiyonu, kardiyak kaynaklı olmayan bilateral infiltrasyonlarla birlikte hipoksemi olarak tanımlanan ARDS olarak, kardiyovasküler sorun ise, öncelikle hipotansiyon veya yükselmiş serum laktat düzeyi olarak kendini gösterir. Yeterli volüm yüklenmesinden sonra, hipotansiyon sıklıkla devam eder ve miyokardiyal disfonksiyon meydana gelebilir (12).

Beyin ve böbrekler de sıklıkla etkilenir. Merkezi sinir sistemi disfonksiyonu tipik olarak obtundasyon veya deliryum olarak kendini gösterir. Görüntülemelerde genellikle hiçbir fokal lezyon görülmez ve elektroensefalografideki bulgular genellikle fokal olmayan ensefalopati ile uyumludur. Kritik hastalık polinöropatisi ve miyopati de özellikle uzun süre yoğun bakımda kalan hastalarda yaygındır. Akut böbrek hasarı, azalan idrar çıkışı ve artan serum kreatinin düzeyi ile kendini gösterir ve sıklıkla renal replasman tedavisi (RRT) ile tedavi gerektirir (12).

Paralitik ileus, yüksek aminotransferaz seviyeleri, değişmiş glisemik kontrol, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma, adrenal disfonksiyon ve ötiroid hasta sendromu, şiddetli sepsisli hastalarda sık görülür (12).

Sepsis acil klinik bir tablodur, hızlı ve uygun tedaviyle mortalitesi azaltılabilir. Tarama kriterlerine (qSOFA veya SIRS) ve klinik tabloya göre sepsis endişesi artarsa, ileri tanı çalışmaları beklenirken ilk tedavi ertelenmemelidir. Derhal kan kültürü alınmalı ve idrar yolu enfeksiyonu şüphesi varsa idrar kültürü alınmalıdır. Çıkardığı idrar miktarı, mental durumu ve diğer vital bulguların takibi yakından yapılmalıdır. Sıvı tedavisi ve vazopressör tedavi bu aşamada ciddi önem taşımaktadır. Hastaya santral venöz kateter takıp tedavi takibini yapmak daha uygun bir yaklaşımdır. Bir sonraki aşamada hasta yeniden değerlendirilmeli ve sepsis odağını belirleyip ortadan kaldırmak amaçlanmalıdır (12, 40).

Ayrıntılı bir fizik muayene, enfeksiyon odağı ve olası etkenler açısından önemli bir yol gösterici olabilir. Özellikle bazı deri bulguları etken açısından ipucu olabilir. Örneğin meningokokseminde purpura, peteşi, makül, gonokokseminde ellerde

papül, püstül ve peteşiler olabilir. Kandidemi de deride kırmızı pembe nodüler lezyonlar ve orofarenks üzerinde beyaz plaklar, *Stafilococcus aureus* sepsisinde septik emboliler *Pseudomonas aeruginosa* sepsislerinde ektima gangrenosum görülebilir. Diğer sistemler de hızlıca ve dikkatlice muayene edilmelidir. Özellikle batin içi apse, osteomyelit açısından dikkatli olunmalı, perianal ve pelvik muayene unutulmamalıdır (40).

Hasta takibinde laboratuvar parametreleri mutlaka olmalıdır. Kan kültürü iki farklı yerden alınmalı hastada kateter varsa biri mutlaka kateterden alınmalıdır. Tam kan sayımında lökosit sayısı ve periferik yayma tanı ve takipte önemlidir. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, arteriyel kan gazı, laktik asit, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, fibrin yıkım ürünleri gibi parametreleri de hasta takibinde önemli yere sahiptir. Tablo-7 de sepsiste görülen laboratuvar bulguları anlatılmıştır (40).

Tablo 7. Sepsiste Laboratuvar Bulguları

• Lökositoz (beyaz küre sayısı> 12.000/mm³), • Lökopeni (beyaz küre sayısı<4000/mm³) veya • İmmatur formlarının %10'dan fazla olması • Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glukozu >140mg/dl) • Plazma CRP> 2 SD • Plazma prokalsitonin> 2 SD • Arteriyel hipoksi (PaO₂/FiO₂ <300) • Akut oligüri (idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat veya 45 mL en az iki saat) • Kreatinin artışı>0,5 mg/dL • Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 mmol/L) • Koagülasyon bozuklukları (INR> 1.5 veya aPTT >60 saniye) • Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/mm³) • Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L) • Adrenal yetmezlik (hiponatremi, hiperkalemi) veya ötroid hasta sendromu

Görüntüleme olarak da genellikle pnömoni gelişimini ekarte etmek için bir göğüs röntgeni ve intraabdominal odak (divertikülit, apse vs.) şüphesi varsa abdominal bilgisayarlı tomografi taraması gibi daha ileri görüntülemeyi içermelidir (12).

1.7. Sepsiste Tedavi Prensipleri

Acil durum yönetiminde eş zamanlı değerlendirme ve resüsitasyona odaklanmalıdır. Erken teşhis, ilk 6 saatte hedefe yönelik erken tedavinin etkinliği

nedeniyle kritik öneme sahiptir. Yoğun bakım yönetimi, organ disfonksiyonu için sık, kapsamlı yeniden değerlendirme ve destekleyici önlemler gerektirir. Değerlendirme, antibiyotik rejiminin iyileştirilmesine, sepsis kaynağının kontrolüne ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) belirtilerinin çözülmesine yönelik olmalıdır (2).

Organ disfonksiyonu için destekleyici önlemler arasında, uygun hastalarda 96 saat boyunca devam eden kardiyovasküler destek, ideal vücut ağırlığının (IBW)1 kilogramı başına 6 ml tidal hacimle akciğer koruyucu mekanik ventilasyonun sürekli kullanımı ve aktifleştirilmiş protein C (APC) yer alır. Vazopressin, yoğun insülin ve kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Sepsisin yoğun bakım yönetimi ayrıca immünosupresyon, hastane enfeksiyonu ve kalıcı ARDS gibi yeni sorunlara da dikkat edilmesini gerektirir (2). İlk 6 saatten sonra organ fonksiyonunun izlenmesine ve desteklenmesine odaklanılır, komplikasyonlardan kaçınma ve mümkün olduğunda bakımın azaltılması hedeflenir. Başlangıç geniş spektrumlu tedavinin azaltılması, dirençli organizmaların ortaya çıkmasını önleyebilir, ilaç toksisitesi riskini en aza indirebilir ve maliyetleri azaltabilir ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, böyle bir yaklaşımın güvenli olduğunu göstermektedir (28).

1.7.1. Antibiyoterapi

Enfeksiyonun ilk yönetimi, olası bir teşhisin oluşturulması, kültürlerin alınması, uygun ve zamanında ampirik antimikrobiyal tedavi ve kaynak kontrolünün başlatılmasıdır (uygunsa apsenin boşaltılması gibi). Ampirik tedavi seçimi, şüphelenilen enfeksiyon bölgesine, enfeksiyonun geliştiği ortama (yani ev, bakımevi veya hastane), tıbbi geçmişe ve yerel mikrobiyal duyarlılık modellerine bağlıdır. Uygun olmayan veya gecikmiş antibiyotik tedavisi mortalite artışı ile ilişkilidir. Bu nedenle intravenöz antibiyotik tedavisi mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır ve olası tüm patojenleri kapsamalıdır. Ampirik tedaviye başlamadan önce mutlaka kültür örnekleri alınmış ve duyarlılık testleri yapılmış olmalıdır. Şiddetli sepsisli hastalarda kombinasyon antimikrobiyal tedavisinin yeterli tek ajanlı antibiyotik tedavisinden daha iyi sonuçlar üretilip üretilmediği belirlenememiştir. Mevcut kılavuzlar, yalnızca nötropenik sepsis ve pseudomonas türlerinin neden olduğu sepsis için kombinasyon antimikrobiyal tedavisini önermektedir (28).

Nazokomiyal enfeksiyonlarda özellikle metisiline dirençli S.aureus'un (MRSA) sorumlu etken olabileceği düşünülerek tedavide MRSA'ya etkili ilaçlar akılda tutulmalıdır. Ayrıca sorumlu etken vankomisine dirençli enterokok (VRE) ise tedavide mutlaka linezolid olmalı ancak trombositopeni, anemi, serotonin sendromu gibi yan etkiler açısından dikkat edilmelidir. Daptomisin alternatif bir diğer ajan olarak akılda olmalıdır ancak pnömosepsislerde pulmoner surfaktan ile inhibe edilebileceğinden tedavide kullanılmamalıdır (41).

Ampirik antifungal tedavi sadece invaziv kandidiyazis açısından yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmalıdır. Uygun ve zamanında başlanan antifungal tedavinin kandidemiye bağlı mortaliteyi yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyoterapi alan ve nötropenisi olan hastalarda sepsiste antibiyoterapiye kandidaya etkili antifungal tedavi eklenebilir. Ayrıca kateteri olan hastalarda da antifungal tedavi düşünülebilir (28, 41).

İlk 6 saatten sonra organ fonksiyonunun izlenmesine ve desteklenmesine odaklanılır. Başlangıç geniş spektrumlu tedavinin azaltılması, dirençli organizmaların ortaya çıkmasını önleyebilir, ilaç toksisitesi riskini en aza indirebilir ve maliyetleri azaltabilir ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, böyle bir yaklaşımın güvenli olduğunu göstermektedir (28).

1.7.2. Sıvı Tedavisi

Erken sıvı resüsitasyonu, sepsis ve septik şok yönetimi için temel önerilerden biridir ve sıvı türleri ile ilgili birçok tartışma olmuştur. İlk tercih edilen sıvı kristaloidlerdir ancak izotonik salinde (%0,9 NaCl) çok sık kullanılmaktadır. İzotonik salın yüksek oranda klorür içerdiği için tedavide aşırı miktarda kullanıldığında hiperkloremik metabolik asidoza ve böbrek hasarına neden olabilir (42). Bir diğer seçenek kolloid sıvılardır, bu sıvılar büyük oranda intravasküler oranda kalıp transfüzyondan sonra osmotik gradyenti uzun süre korurlar (5). Kristalloid ihtiyacı fazla olan hastalarda albümin desteği de önerilmektedir (14).

1.7.3. Vazopressörler

Vazopressörler, şokta kullanılan temel ilaçlardan biridir; bununla birlikte, vazopressör seçimi ve vazopressör başlangıcının optimal zamanlaması tartışmalıdır. Norepinefrin, dopamine kıyasla daha düşük mortalite ve daha düşük aritmi riskine

sahip olduğu gösterildiğinden, şokta en sık kullanılan birinci basamak vazoaaktif ilaçtır. Vazopressin ve epinefrin, norepinefrin miktarını azaltmak için makul ikinci basamak ajanlardır ve fenilefrin kullanımı şu anda septik şokta kullanımını destekleyecek yeterli veriye sahip değildir (42).

Vazopressör başlatmanın optimal zamanlaması bilinmemektedir. Erken vazopressör tedavisi, hedef OAB'nin daha hızlı elde edilmesini sağlayabilir ve böylece doku perfüzyonunu kolaylaştırabilir. Ayrıca aşırı sıvı yüklenmesinden kaynaklanan zararlı etkileri de önleyebilir. Bununla birlikte, intravasküler sıvı resüsitasyonu yeterince sağlanmadığında vazopressör tedavisine başlamak zararlı olabileceğinden, ince bir dengenin kurulması gerekecektir. İlk sıvı resüsitasyonuna rağmen kan basıncı yükselmezse ortalama arteriyel basınç 65 mmHg veya daha yüksek olacak şekilde ilk saat içinde vazopressör tedavisini önerir (42).

1.7.4. Kortikosteroidler

Septik şok tablosundaki hastalarda uygun ve yeterli sıvı ve vazopressör tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamıyorsa tedavi kortikosteroidler düşünülebilir. Günlük 200 mg/gün intravenöz hidrokortizon uygulanabilir. Ancak septisteki yaşlı hastalarda immünsupresyona, kan şekeri regülasyonunun bozulmasına, miyopatiye neden olabilir (14). Ancak steroid kullanımı tartışmalıdır. Sepsise bağlı mortalite oranlarını azaltıp azaltmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yapılan bir çalışmada 7 gün boyunca günde 200 mg hidrokortizon ile plaseboyu karşılaştırılmış, mekanik ventilasyon uygulanan septik şok ile 90 günlük mortalitede fark saptanmamış (43). APROCCHSS çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde septik şok tablosundaki hastalarda hidrokortizon artı fludrokortizon tedavisi, drotrecogin alfa tedavisi, üç ilacın kombinasyonu ve plaseboların etkisi değerlendirildi. Bu çalışma, hidrokortizon artı fludrokortizon tedavisinin, plaseboya kıyasla 90 günlük mortaliteyi azalttığını gösterdi (% 43,0'a karşı %49,1, p=0,03). 2011 yılında ilacın piyasadan çekilmesi nedeniyle drotrecogin alfa grubu tamamlanamadı (44).

1.7.5. Kan Ürünleri Desteği

Şiddetli hipoksemi, akut kanama, doku iskemisi, iskemik kalp hastalığı gibi problemler yoksa hemoglobin seviyesi <7 gr/dl olmadan kan transfüzyonu

yapılmamalıdır. Trombosit düzeyi <10.000 ise herhangi bir akut kanama olup olmadığına bakılmaksızın, <20.000 ise ciddi kanama riski söz konusu ise trombosit desteği uygulanmalıdır. Aktif kanama veya cerrahi girişimlerde trombosit sayısı >50.000 olmalıdır (14).

Eritropoetinin ciddi sepsis durumlarındaki anemilerde etkisiz olduğu gösterildiğinden önerilmemektedir. Kanama yada planlanmış cerrahi bir işlem yoksa ve pıhtılaşma anormallikleri olmadan TDP kullanılmamalıdır (14).

1.7.6. Glisemik Kontrol

Sepsiste insülin başlamak için kan şekeri >180 mg/dl olması gereklidir. İnsülin başlamadan önce kan şekeri iki defa ölçülmelidir. Hedef kan şekeri 110 ve 180 mg/dl aralığında olmalıdır. Kan şekeri stabilleşinceye kadar ölçümler 1-2 saatte bir, stabilleşince 4 saatte bir kan şekeri takibi yapılmalıdır. Hasta mümkün olduğunca hipoglisemi ve hiperglisemiden korunmalıdır (45).

1.7.7. Stres Ülseri

Sepsis tablosundaki hastalarda stres ülseri gelişimi açısından en önemli risk faktörleri 48 saatten fazla mekanik ventilasyon ve koagülopatidir. Stres ülseri bu tablodaki hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda H₂ reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörleri kullanılabilir (46).

1.7.8. Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli içeren venöz tromboembolizm, genellikle multiorgan disfonksiyonundan etkilenen ve immobilizasyona bağlı uzamış kritik hastalarda ciddi bir komplikasyondur. Sepsis ve septik şok tablosundaki tüm hastalara profilaktik olarak heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmektedir (47).

1.7.9. Beslenme

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda olabildiğince enteral beslenme tercih edilmelidir. Enteral beslenme gastrointestinal kan akışını ve mukozal yapıyı korur, bakteriyel translokasyonu ve stres ülserasyonunu engeller. Enteral beslenme parenteral beslenmeye göre daha güvenilirdir ve az maliyetlidir (48).

1.7.10. Mekanik Ventilasyon

Sepsis kaynaklı akciğer hasarının klinik önemi dikkat çekicidir. Aslında sepsis (pnömoni dahil), çoğu randomize kontrollü çalışmada ve gözlemsel çalışmada akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) en sık nedenidir. Şiddetli sepsis veya septik şoku olan hastaların %50'sinden fazlasında ARDS gelişir. Sepsis ile ilişkili akciğer hasarı, yüksek mortalite ile ilişkili önemli bir komplikasyondur. ARDS ortaya çıktığında, ölüm oranı özellikle yüksektir. ARDS hastalarında mekanik ventilasyon uygulanırken düşük tidal volüm(6 mL/kg) verilmesi, düşük plato basıncı (<20 mmHg olacak şekilde) ve ekspirasyon sonu kollapsı önlemek için yüksek PEEP (Positive end expiratory pressure) uygulanması önerilmektedir (49).

1.7.11. Sedasyon ve Analjezi

Mekanik ventilasyonda takip edilen sepsisli hastalarda sedasyon gerektiğinde uygulanmalıdır. Bu hastalarda sedasyon uygulamaları aralıklı bolus veya devamlı infüzyon şeklinde önerilir. Nöromusküler bloke edici ajanlar nöromusküler blokajın uzamış risklerinden ötürü çok fazla önerilmemektedir (14).

1.8. Sitokinler

Sitokinler, nihai hücre sinyali amacıyla üretilen ve salınan nispeten küçük proteinlerin (<40 kDa) geniş bir kategorisidir. Otokrin, parakrin ve endokrin aktivitelerini kapsar ve immünomodülatör bir işlev görürler. Sitokinler, çeşitli hücre tipleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlandıktan sonra, hedef hücrelerin aktivasyonunu, çoğalmasını veya göçünü indükler. Sitokinler birkaç kategoriye ayrılabilir: interlökinler, kemokinler, interferonlar, tümör nekroz faktörü ve büyüme faktörleri. İnterlökinler, bulaşıcı süreçler sırasında salınan en önemli sitokin grubudur. İnterlökinler, lökositler ve endotel hücreleri tarafından salgılanan ve hücre sinyaline katkıda bulunan ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu, çoğalmasını, ölümünü ve/veya hareketliliğini destekleyen çok çeşitli proteinleri kapsarlar. İnterlökinler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar interlökinler olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Tablo 8). Proinflamatuvar interlökinlerin hücre aktivasyonundan, doku hasarından ve nekrozdan sorumlu olduğu düşünülürken, antiinflamatuvar interlökinler, inflamatuvar

süreci yavaşlattığı ve nihayetinde inflamasyon tablosunu tersine çevirmeyi amaçladığı düşünülür (50).

Tablo 8. Sepsiste Sitokinler

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

1.8.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Sepsis gelişimi sırasında TNF, inflamatuvar kaskadın ana aktivatörü olarak görev yapar. Sepsis hastalarında görülen yaygın damar içi pıhtılaşma, hipotansiyon ve organ yetmezliği gibi birçok klinik semptomun ortaya çıkmasına neden olur (51). Bazı sepsis formlarında dolaşımdaki TNF seviyeleri yüksektir ve mortalite ile ilişkilidir (33). TNF esas olarak aktive makrofajlar ve mast hücreleri tarafından üretilir. TNF konak hücrelerinin gram negatif bakterilere karşı salgıladığı esas medyatördür. TNF; TNF-alfa ve TNF-beta olmak üzere iki çeşittir. TNF- α (kaşektin) aktive makrofajlardan salınır, TNF- β (Lenfotoksin) aktif T hücrelerinden salınır. TNF antibakteriyel bağışıklıkta rol oynar ve inflamasyonun önemli bir aracısıdır (52).

TNF, IL-1 ile endojen pirojen etki göstererek ateş oluşmasına neden olur. TNF, IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasında rol oynar. Damar endotelinde prokoagülan ve antikoagülan sistem arasındaki dengeyi bozarak pıhtılaşmaya neden olabilir. Kemik iliğini baskılayarak lenfopeni ve immünsupresyona neden olabilir. Ayrıca bazı hayvan çalışmalarında uzun süreli TNF verilmesi sonucu iştah baskılanması sonucu kaşeksi gözlenmiştir (53).

1.8.2. İnterlökin-6

Makrofajlar ve mast hücreleri akut faz yanıtının önemli bir aktivatörü olan IL-6'yı üretir. IL-6 üretimi, bakteriyel endotoksinler, IL-1 ve TNF tarafından uyarılır. IL-6, TNF ve IL-1'den daha uzun bir plazma yarı ömrüne sahiptir ve konsantrasyonu septik hastaların plazmasında önemli ölçüde yüksektir. Yapılan bazı çalışmalarda, septik hastalarda yüksek IL-6 düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu

nedenle IL-6, sistemik bir bakteriyel enfeksiyonun ciddiyetinin iyi bir belirteci olabilir. TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörler, sistemik inflamatuvar yanıtın patogenezi, teşhisi ve prognozu hakkında bilgi sağlayan değerli biyobelirteçler olabilir (52).

IL-6 sentez ve salınımı TNF- α , IFN- γ , PDGF (Platelet Derive Growht Factor; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü) ve virüsler tarafından induklenirken IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilmektedir (54).

Yapılan bazı çalışmalarda IL-6 seviyelerinin septik durumlarda CRP ve PCT'den daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir. Bu sonuçlara rağmen IL-6 ölçümleri klinik pratikte rutine girmemiştir (55).

1.8.3. İnterlökin-1 Beta

İnterlökin-1 β (IL-1 β), enfeksiyon ve yaralanmaya karşı konak savunma yanıtları için çok önemli olan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Aynı zamanda tanımlanan 11 çeşit IL-1 arasında en iyi karakterize edilen ve en çok çalışılanıdır. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve salgılanır (56). IL-1 β büyük çoğunlukla nötrofillerden, dentrik hücrelerden, makrofajlardan salgılanır (57).

IL-1 β karaciğerde CRP gibi akut faz yanıt proteinlerinin salınımını uyararak, endotel hücrelerini aktive ederek, ateşi tetikleyerek, kemik iliğinden nötrofil mobilizasyonuna neden olarak sistemik inflamasyona katkıda bulunur (57).

IL-1 β , endotel de dahil olmak üzere çoklu hücre tiplerinde eksprese edilen plazmalemmal reseptör IL-1R1'in aktivasyonu yoluyla inflamatuvar ortamda parakrin ve otokrin bir şekilde işlev görür. Çalışmalarda IL-1 β 'nin vasküler bütünlüğü bozduğu ve bunun vasküler hasara yol açtığı gösterilmiştir (58).

1.9. TREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1)

TREM-1, bir hücre yüzeyi molekülüdür ve immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir. İnsan TREM-1, 6p21 kromozomunda bulunan 30-kDa büyüklüğünde bir glikoprotein ve bir tür DAP12 ile ilişkili reseptördür. Nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositlerde eksprese edilir. TREM-1, hücre dışı mantar ve bakteriyel patojenlere maruz kaldıktan sonra iltihabı güçlendiren proinflamatuvar bir belirteçtir. TREM-1, TLR4 aracılı inflamatuvar yanıtın amplifikasyonunda rol oynar, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12p40 ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörlerin salgılanmasını tetikler.

TREM-1'in sepsis modellerinde artmış kan seviyelerine sahip olduğu araştırılmıştır. Ayrıca, deneysel fare septik şok modelinde TREM-1'in bloke edilmesinin septik şokun öldürücü etkilerinden koruduğu ortaya çıkarılmıştır (8).

TREM-1 temel olarak nötrofiller ve makrofajlar üzerinde bulunan bir reseptördür, uyarılması sonucu sitokinler ve kemokinlerin salgılanır (59). sTREM, TREM-1'in eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör formudur, çeşitli vücut sıvılarında (plazma, beyin omurilik sıvısı ve bronkoalveolar lavaj gibi) bulunabilir, bakteri ve mantar enfeksiyonlarda aşırı salınır. Yakın tarihli yapılan bir meta-analizde bildirildiği gibi, tanısal değeri sınırlıdır (%79'luk duyarlılık ve %80'lik özgüllük ile), bu nedenle sepsis şüphesini doğrulamak için tek başına kullanılamaz (23).

1.10. Sirtuin-1

Sirtuin ailesinin bir üyesi olan SIRT1, NAD⁺ bağımlı sınıf III histon deasetilaz grubuna aittir. SIRT1, timusta yüksek seviyelerde eksprese edilmesinden dolayı bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Doğuştan gelen bağışıklıkta, SIRT1, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Böylece SIRT1, organ ve dokuyu işlev bozukluğundan ve hasar görmekten korur (60).

SIRT1 ayrıca glikoz ve lipid metabolizması, hücre yaşlanması, tümör oluşumu ve inflamasyonda önemli roller oynar. Son çalışmalar, SIRT1'in birkaç inflamatuvar sinyal yolunu düzenleyerek inflamatuvar yanıtları inhibe edebileceğini göstermektedir. Sepsis ve diğer inflamatuvar hastalıkların oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkilidir (61).

1.10. Malondialdehit (MDA)

Oksidatif stres, sepsis kaynaklı organ disfonksiyonunun patogenezinde yer almıştır ve bu nedenle potansiyel bir terapötik hedefi temsil eder. Ancak reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin yarı ömürleri çok kısa olduğundan, insan örneklerinde serbest radikal oluşumunun gösterilmesi son derece zordur. Bu nedenle, oksidatif stres ölçümleri, makromolekül oksidasyonunun yan ürünlerinin nicelleştirilmesine dayanmıştır (62).

MDA, oksidatif stres, somut olarak lipid peroksidasyonu sırasında oluşan bir son üründür. Hücre zarı fosfolipidlerinin bozunması sırasında oluşan birkaç üründen

biridir. MDA önce hücre dışı boşluğa sonrasında kana salınır. MDA, 30 yılı aşkın süredir lipid oksidasyonunun etkili bir biyolojik belirteci olarak kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli, gözlemsel, ileriye dönük bir çalışmada şiddetli sepsisli erişkinlerin serumunda lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Şiddetli septik hastaların serum MDA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Hayatta kalanlarda serum MDA 4 gün içinde normale dönerken hayatta kalmayanlarda seviyeler yüksek seyretmiştir. Artan MDA, 30 günlük ve 6 aylık tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili tespit edilmiştir (63).

1.11. Akut Böbrek Hasarı

1.11.1. Tanım ve Epidemiyolojisi

Akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ani bir düşüş ve ardından serum kreatinin konsantrasyonunda veya oligüri ile karakterize heterojen bir koşullar grubudur (64).

Akut böbrek hasarı en sık hastane ortamında ortaya çıkar ve hastane kaynaklı ABH dünya çapındaki tüm ABH vakalarının %22'sini oluşturur. ABH yılda 2 milyon ölüme neden olur ve kritik hastaların %50'sinde ABH gelişir. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %20'sinde, yoğun bakım ünitesinde yatanların %35 inde ABH gelişir ve %10'u RRT gerektirir (65).

1.11.2. ABH tanı ve sınıflama kriterleri

ABH'yi tanımlamak için kullanılan birden fazla sınıflandırma sistemi vardır: 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) grubu tarafından önerilen RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Function and end-stage renal disease [ESRD]) kriterleri 2007 yılında AKIN (Acute Kidney Injury Network) tarafından önerilen AKIN kriterleri ve 2012'de önerilen KDIGO (The Kidney Disease Improving Global Outcomes) evreleme sistemi (66).

RIFLE evreleme kriterlerine göre akut böbrek hasarı risk (Risc), hasar (Injury), yetmezlik (Failure), kayıp (Loss) ve son dönem böbrek yetmezliği (End stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur. RIFLE kriterlerine göre ABH'nin evrelemesi, GFR

ve idrar çıkışına göre sınıflandırır ve ABH'yi beş evreye ayırır (Tablo 9). RIFLE kriterlerine göre ABH, kreatinin değerinde başlangıç değerinden %50'lik bir artış ve/veya GFR'de %25'lik bir düşüş ve/veya 6 saat boyunca idrar çıkışında 0,5 ml/kg/saat'in altında bir düşüş olarak tanımlanmıştır (67).

Tablo 9. RIFLE kriterleri

Sınıf	GFH kriterleri	İdrar çıkış kriterleri
R-Risk	Kreatinin artışı: 1,5 kat ya da GFR azalması >%25	<0.5 ml/kg/sa (son 6 saatte)
I-Injury	Kreatinin artışı: 2 kat ya da GFR azalması >%50	<0.5 ml/kg/sa (son 12 saatte)
F-Failure	Kreatinin artışı: 3 kat ya da GFR azalması >%75 ya da kreatinin artışı >4 mg/dl (akut artış >0.5 mg)	<0.3 ml/kg/sa (son 24 saate) (oligüri) ya da anüri (son 12 saatte)
L-Loss	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-ESRD	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

ADQI grubu, Amerikan Nefroloji Topluluğu (ASN), Uluslararası Nefroloji Topluluğu (ISN), Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) ve Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) temsilcileri 2004'te bir araya gelerek AKIN (Acute Kidney Injury Network) kurulmuştur. AKIN, ABH'yi böbrek fonksiyonlarında hızlı bir düşüş olarak tanımlanmış ve akut böbrek yetmezliğinin yerine kullanımı önerilmiştir. AKIN 2007 de ABH evrelemesinde kullanmak için AKIN kriterlerini yayınlamıştır (Tablo-10) (68).

Tablo 10. AKIN kriterleri

Evre	Serum kreatinin kriteri	İdrar çıkış kriteri
1	Kreatinin artışı 1,5-2 kat olması ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/sa (son 6 saatte)
2	Kreatinin artışı 2-3 kat olması	<0.5 ml/kg/sa (son 12 saatte)
3	Kreatinin artışı 3 kat olması ya da >4mg/dl (akut artış >0.5 mg/dl) ya da RRT	<0.3 ml/kg/sa (son 24 saate) (oligüri) ya da anüri (son 12 saatte)

KDIGO'nun son klinik kılavuzları ABH'yi akut böbrek hastalıkları ve bozukluklarının bir alt grubu olarak tanımlar ve ABH'yi prognozu ve yönetimi

etkileyen şiddete (evrelere) ve nedene göre sınıflandırır. KDIGO kılavuzlarına göre ABH, serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde 0,3 mg/dL'den fazla artış veya birkaç gün içinde serum kreatinin düzeyinde başlangıç değerinin 1,5 katından fazla artış olması ve 6 saat boyunca idrar çıkışında azalma olması (<0,5 mL/kg/saat) olarak tanımlanmıştır (Tablo-11). Ayrıca KDIGO, hastanın serum kreatinin taban çizgisini belirlerken, hastanede kalış süresi boyunca ilk 7 gün içinde en düşük serum kreatinin düzeyinin kullanılmasını ve hastanede yatış sırasında serum kreatinin düzeyi eğilimlerinin karşılaştırılmasını önerir. Hastanın serum kreatinin düzeyini belirlemek zor olabilir, çünkü hastanın serum kreatinin düzeyi hastaneye kabul edildiğinde zaten yüksektir (65).

Tablo 11. KDIGO rehberine göre ABH tanı kriterleri

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

ABH başlıca komplikasyonlar hipervolemi, elektrolit bozuklukları, üremik komplikasyonlar ve ilaç toksisitesini içerir. Önleme ve tedavideki ilerlemelere rağmen, RRT gerektiren hastalarda mortalite yaklaşık %50 olarak kalmaktadır. ABH, altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan veya olmayan hastalarda ortaya çıkabilir. Eksik iyileşme, KBH'nin yeni başlangıcına veya kötüleşmesine neden olabilir. ABH'nin değerlendirilmesi ve yönetimi sırayla değil paralel olarak ilerler. Hedefler, altta yatan nedene göre spesifik tedaviler uygulamak, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek için destekleyici bakım sağlamaktır. RRT, böbrek yetmezliği komplikasyonlarının tek başına tıbbi tedavi ile yönetilemediği durumlarda kullanılır (64).

1.11.3. ABH sınıflandırma

ABH, patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (Tablo 12). En yaygın ABH tipleri, ABH vakalarının %60 ila %70'ini oluşturan prerenal ve intrarenaldır. Prerenal ABH, böbrek perfüzyonunun azalmasından, intrarenal ABH iskemiden, postrenal ABH de

obstrüksiyondan kaynaklanır. Prerenal nedenler arasında hipovolemi ve hipotansiyon bulunur. İntrarenal nedenler 4 kategoriye ayrılır: tübüler hasar, glomerüler hasar, interstisyel hasar ve vasküler hasar. Postrenal en sık neden obstrüksiyondur. Çoğu hastada her iki böbrek etkilenmedikçe postrenal ABH gelişmez (65).

Tablo 12. ABH nedenleri

Prerenal nedenler	Renal nedenler	Postrenal nedenler
Hipovolemi	Trombotik trombositopenik	Nörojenik Mesane
Kanama	Purpura	Prostat Hiperplazisi
Kusma	Aort Diseksiyonu	Prostat Kanseri
İshal	Hemolitik Anemi	Rahim Ağzı Kanseri
Aşırı Terleme/Dehidrasyon	Tromboembolizm	Retroperitoneal Fibroz
Karaciğer Yetmezliği	Renal Arter Anormalliği	Üreter Taşları
Kalp Yetmezliği	Akut Renal Ven	
NSAİD'ler	Tromboembolizmi	
Azalmış Ejeksiyon	NSAİD'ler	
Fraksiyonu	Kontrast Boya	
Azalmış Kalp Debisi	ACE İnhibitörleri	
	ARB'ler	

1.11.3.1. Prerenal ABH

ABH vakalarının yaklaşık yüzde 70'i prerenal nedenlere atfedilir. Bu vakalarda, intravasküler hacim azalması glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olur. Otoregülatuar mekanizmalar, glomerüler filtrasyon hızını korumak amacıyla sıklıkla bir dereceye kadar azalmış renal perfüzyonu telafi edebilir. Ancak önceden kronik böbrek hastalığı olan hastalarda bu mekanizmalar bozulur ve akut-kronik böbrek yetmezliği gelişme yatkınlığı daha yüksektir. Birkaç ilaç prerenal akut böbrek hasarına neden olabilir. Özellikle, ACE inhibitörleri ve ARB'ler, efferent arteriyolde dilatasyona neden olarak renal perfüzyonu bozabilir ve intraglomerüler basıncı azaltabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ayrıca renal mikro sirkülasyondaki vazodilatör/vazokonstriktif ajanların dengesini değiştirerek glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir. Prerenal hasara normal böbrek yanıtı, intravasküler hacmi ve renal perfüzyonu düzeltmek için idrarı konsantre etmek ve sodyumu yeniden absorbe etmektir. Prerenal akut böbrek hasarı olan hastalarda, yeterli hacim durumu belirlendikten, altta yatan neden tedavi edildikten veya neden olan ilaç kesildikten sonra böbrek fonksiyonu tipik olarak başlangıç düzeyine döner (65, 69).

1.11.3.2. İnrarenal ABH

İnrarenal nedenler de akut böbrek hasarının önemli nedenleridir ve glomerüler, tübüler ve intersitisyel, vasküler olmak üzere anatomik yapılara göre sınıflandırılmaktadır (69).

Akut tübüler nekroz, hastanede yatan hastalarda en sık görülen intrinsik akut böbrek hasarı türüdür. Nedeni genellikle iskemik veya nefrotoksiktir. Hem iskemik hem de nefrotoksik akut tübüler nekroz zamanla düzelebilir, ancak böbrek hasarının derecesine ve önceden var olan kronik böbrek hastalığının varlığına bağlı olarak geçici RRT gerekebilir (69).

Akut böbrek hasarının glomerüler nedenleri, kan damarlarının ve glomerüllerin akut inflamasyonunun sonucudur. Glomerülonefrit genellikle Sistemik Lupus Eritematosus gibi sistemik bir hastalığın veya Goodpasture sendromu ve Wegener granülomatozu gibi pulmonorenal sendromların bir belirtisidir (69).

Akut interstisyel nefrit birçok duruma ikincil olabilir, ancak çoğu vaka ilaç kullanımına bağlıdır ve hasta öyküsünü tanının anahtarı haline getirir. Vakaların yaklaşık üçte birinde makülopapüler eritematöz döküntü, ateş, artralji veya bu semptomların bir kombinasyonu öyküsü vardır. Akut interstisyel nefritli hastalarda eozinofilüri bulunabilir, ancak bu hastalık için patognomonik değildir. Alerjik interstisyel nefrit ile akut böbrek hasarının diğer böbrek nedenlerini ayırt etmek için böbrek biyopsisi gerekebilir (69).

Renal arterleri veya venleri içeren akut olaylar da intrinsik akut böbrek hasarına yol açabilir. Renal ateroembolik hastalık en yaygın nedendir ve yakın zamanda arteriyel kateterizasyon öyküsü, antikoagülasyon gerektiren bir durumun varlığı veya vasküler cerrahi sonrası şüphelenilir. Fizik muayene ve öykü tanı için önemli ipuçları sağlar. Akut böbrek hasarının vasküler nedenleri genellikle tanıyı doğrulamak için görüntüleme gerektirir (69).

1.11.3.3. Postrenal ABH

Postrenal obstrüksiyonda, artmış tübüler basınçla birlikte artan retrograd hidrostatik basınç ve nihayetinde azalmış GFR vardır. Renal tübülden üretraya kadar herhangi bir seviyede tıkanıklık oluşabilir. Bu nedenle öykü, obstrüksiyonun altta yatan nedenini belirlemeye odaklanmalıdır. Örneğin böbrek taşı, prostat hiperplazisi,

prostat kanseri, pelvik veya karın içi kitle gibi nedenlere bağlı olabilir. Yine, semptomların böbrek hasarının kendisinden ziyade bu hastalıkla ilgili olması daha olasıdır: kolik şeklinde karın ağrısı, idrar retansiyonu, noktüri, karın veya pelvik ağrı veya dolgunluk ve hatta hematüri böbrek tıkanıklığını gösterebilir. Mesanenin üzerinde belirgin ABH'ye neden olacak obstrüksiyon için her iki böbreğin de dahil olması gerekir (ya da tek böbrekli bir hastada bir böbreğin). Alternatif olarak, önceden var olan KBH sadece bir böbreğin tıkanması ile ABH'ye dönüşebilir. İdrar obstrüksiyonu, anüri veya aralıklı idrar akışı olarak ortaya çıkabilir (70).

1.12. Sepsis ve ABH

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı, hastanede yatan ve kritik hastalarda kronik komorbidite geliştirme riskini artıran ve son derece yüksek mortalite ile ilişkili yaygın bir komplikasyondur (71).

Yoğun bakımda takip edilen hastalarının yaklaşık olarak %35'inde ABH görülür. ABH olarak takip edilen hastaların %50'sinde en önemli altta yatan neden sepsis ve septik şoktur. Sepsis ilişkili ABH tablosunda mortalite septik hasarın şiddetine bağlı olarak %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir. Sepsisin şiddeti arttıkça ABH görülme sıklığı artmaktadır. Sepsiste ABH görülme sıklığı %19 iken kan kültürü pozitif septik şokta ise %51'dir (72).

Patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsada, sepsisin zararlı inflamatuvar kaskadı özelliğinin ABH'de de katkıda bulunduğu açık görünmektedir. ABH ile komplike sepsisli hastalarda ABH olmayan hastalara göre mortalite önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca sepsis ile ilişkili ABH'si olan hastalarda, sadece ABH'si olanlara göre mortalite önemli ölçüde artmıştır (1).

Sepsis generalize inflamatuvar ve prokoagülan yanıtı sebep olarak diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetersizliğine yol açar. Sepsis ilişkili ABH, çoğu zaman sepsis ve septik şokun erken evresinde multiple organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir. Bununla birlikte yeni kanıtlar sepsis ilişkili ve sepsis dışı ABH'lerin farkı patolojik mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir (73).

Sepsis sırasında, hücrel hipoksiye yol açan değişmiş böbrek perfüzyonu ve değişmiş hücrel metabolizmaya yol açan çeşitli araçların salınımı dahil olmak

üzere, birden fazla faktör, böbreklerde hücrel hasara neden olabilir. Hücrel hipoksi, inflamasyon, kan kaybı ve/veya hemodilüsyon gibi birçok faktörün neden olabileceği anemi ile de şiddetlenebilir. Ayrıca, sepsiste akut böbrek hasarı, görüntüleme için kullanılan nefrotoksik ilaçların veya iyotlu kontrast maddelerin uygulanmasının bir sonucu olarak kısmen iyatrojenik olabilir. Sepsiste böbrek fonksiyon bozukluğu klinik olarak genellikle septik şoka, bazen de hipovolemiye sekonder olan oligüri ile kendini gösterir. Nefrotoksik antibiyotiklerin (aminoglikozitler vb.) olumsuz etkileri veya görüntüleme için kullanılan kontrast boyalara maruz kalma gibi diğer faktörler de böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Serum üre ve kreatinin artışları yaygındır ve kreatinin konsantrasyonunda küçük bir artış bile kritik hastalığı olan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Sepsiste organ disfonksiyonunun altında yatan mekanizmaların çoğu tüm organlar için benzerdir ve bunların etkilerinin bir sonucu olarak gelişen hemodinamik ve hücrel değişikliklerin bir kombinasyonunu içerir (74).

Sepsise bağlı oluşan ABH'nin patogenezi ile ilgili veriler sınırlıdır, ancak artık septik ABH'nin hem deneysel ortamda hem de klinikte iskemik ABH'den farklı olduğu açıktır. Renal kan akışının (RKA), insanlarda ölçümünün ve izlenmesinin gerçekleştirilmesi zor olduğundan dolayı septik ABH'nin hayvan modelleri geliştirilmiştir. Septik ABH ile ilgili yapılan bazı deneysel çalışmalarda, endotoksin verildikten sonra RKA'nın düştüğü bildirilmiştir. Hipodinamik sistemik dolaşım ile ilişkili olan bu endotoksin bazlı deneyler, insan septik ABH'nin renal vazokonstriksiyon ve iskekiye bağlı olması gerektiği görüşüne yol açmıştır. Hiperdinamik sepsis ile ilgili yapılan daha yeni çalışmalarda sistemik vazodilatasyona renal vazodilatasyonun da eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, bu tür modellerde, artmış RKA varlığında septik ABH gelişir. Normal kalp debisine sahip 160 hayvan üzerinde yapılan bir deneysel septik ABH çalışmasında RKA ya korunmuş ya da artmıştır. Ancak, RKA'nın normal veya artmış olmasına rağmen, oligüri ve ABH hızla saatler içerisinde gelişmiştir. (75).

1.13. Rejuveinix

Antisepsis ilaç adayı RJX, kombinasyon halinde güçlü ve anında doku koruması sağlayan doğal olarak oluşan antioksidanlar ve antiinflamatuvar bileşiklerin

rasyonel olarak tasarlanmış bir formülasyonudur. Rejuveinix maddesi ticari bir firma tarafından temin edilmiştir. (Reven Pharmaceuticals, LLC, ABD) RJX'in aktif bileşenlerinden askorbik asit (C Vitamini), siyanokobalamin (B12 Vitamini), tiamin hidroklorür(B1 vitamini), riboflavin 5' fosfat (B2 vitamini), niasinamid (B3 vitamini) ,piridoksin hidroklorür (B6 vitamini) kalsiyum d-pantotenat(B5 vitamini) ve magnezyum sülfat heptahidrat dahil olmak üzere tamponlu asit ürünleri, elektrolit bileşenleri ve vitaminlerin bir çözeltisidir (Tablo-13) (76).

Tablo 13. Rejuveinixin bileşimi (RJX-P Formülasyonu = RJX PPP.18.1051).

Ölçek	Şartname			Test sonuçları	
Görünüm	Kahverengimsi-turuncu/kırmızımsı-turuncu			uygun	
pH	2.2–3.8			3.0	
Sterilite	USP <71>			Steril	
Endotoksin	USP <85>, NMT 17.5 EU/mL – MVD = 1: 3500			<2.5000 AB/mL	
Partikül madde	USP <788>, Test edilen birimlerde bulunan ortalama partikül sayısı, kap başına 6000 $\geq$ 10 μ m'yi ve kap başına $\geq$ 25 μ m kap başına 600'ü geçmez			$\geq$ 10 μ m: 15 parçacık/konteyner; $\geq$ 25 μ m: 0 parçacık/kap	
Tahlil	Hedef (ağırlıkça içerik yüzdesi)	Alt Sınır (ağırlıkça içerik yüzdesi)	Üst Sınır (ağırlıkça içerik yüzdesi)	Ölçülen % içerik	Belirtilen Hedef İçeriğin Yüzdesi
Askorbik asit	8.9933	8.094	9.893	9.011	100.2
Niasinamid	1.188	1.069	1.307	1.186	99.8
Piridoksin HCl	1.188	1.069	1.307	1.191	100,3
Riboflavin 5' Fosfat	0.0253	0.023	0.028	0.025	98.8
Tiamin HCl	0.6333	0,57	0.697	0.643	101.5
Kalsiyum Pantotenat	0.0293	0.026	0.032	0.028	95.6
Siyanokobalamin	0.0193	0.017	0.021	0.019	98.4
Magnezyum sülfat	8.080	7.272	8.888	8.176	101.2

RJX; Rejuveinix, USP; Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi, AB; endotoksin Birimleri, MVD; maksimum geçerli seyreltme

RJX, viral sepsis ve ARDS'li COVID-19 hastaları da dahil olmak üzere sepsisli hastalar için bir antiinflamatuvar ve antioksidan tedavi platformu olarak geliştirilmektedir (10).

C vitamini önemli antiinflamatuvar, immünomodülatör, antioksidan, antitrombotik ve antiviral özelliklere sahiptir. Vitamin doğrudan virüsidal aktivite gösterir ve hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinde efektör mekanizmalara sahiptir. C vitamininin enfeksiyon sırasında bağışıklık üzerindeki etkileri çoktur ve T-lenfositlerin gelişimi ve olgunlaşması ile lökositlerin fagositoz ve kemotaksisinin işlevlerini içerir (77-79) C vitamini proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltır, endoteliumu oksidatif hasarından korur ve doku onarımında önemli bir role sahiptir (80).

Yüksek doz intravenöz (IV) C vitamini, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı sepsiste yardımcı bir tedavi olarak araştırılmaktadır. 24 hastadan oluşan bir randomize çalışmada, yüksek doz IV C vitamininin, doza bağlı bir şekilde sepsis ile ilişkili organ yetmezliğini azalttığını gösterilmiştir (81).

Bir dizi hayvan ve insan klinik çalışması, septik şok ve diğer kritik hastalıklarda yardımcı bir terapötik ajan olarak tiaminin potansiyel rolünü araştırmıştır. Bir köpek septik şok modelinde, invaziv hemodinamik izlem yapılan 14 köpek, endotoksine maruz kaldıktan sonra tiamin veya plasebo almak üzere randomize iki gruba ayrılmıştır. Tiamin alan 7 köpeğin pH'ı, ortalama arter basıncı, kardiyak indeksi ve oksijen tüketimi önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (82). Yapılan başka bir çalışmada, hastaneye yatırıldıktan sonraki 24 saat içinde parenteral tiamin alan septik şoklu 123 hasta, tiamin almayan hastalarla karşılaştırıldı. Bu çalışmada, tiamin alanlarda daha hızlı laktat klirensi ve 28 günlük mortalitede azalma gösterilmiştir (83).

Sepsiste B2 vitamini ile tedavi, sepsis patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokin seviyeleri ve nitrik oksit düzeylerini düşürür ve muhtemel bakterilerin yok edilmesini artırır. Böylece B2 vitamini, konak savunma sistemini aşırı baskılamadan birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde immünoterapi için bir yaklaşım sağlayabilir. B2 vitamininin APC ile eş zamanlı uygulanması, endotoksin ve ekzotoksin kaynaklı şokun mortalitesini azalttığı gösterilmiştir, bu da diğer özelliklere sahip ajanlarla kombine B2 vitamini tedavisinin sepsis tedavisinde etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmüştür (84).

Yine farelerde LPS ile indüklenen bir sepsis modelinde niasinamid (nikotinamid) terapötik etkilerine bakılmış. Bu çalışmada, niasinamid ile ön tedavinin,

LPS ile indüklenen karaciğer hasarı olan farelerin hayatta kalma oranını önemli ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır. Karaciğer hasarı karaciğerin savunma fonksiyonunu bozabilir ve sepsiste daha prognozun habercisidir. Ayrıca sepsis sırasında akciğer ve böbrek gibi diğer hayati organlar da bozulur. Niasinamid uygulamasının serumdaki ALT, BUN düzeyinin yükselmesini önemli ölçüde azalttığı, akciğer, karaciğer ve böbrekteki endotoksemik organ hasarının hafiflettiği gösterilmiştir (85).

B5 vitamini olarak da bilinen pantotenik asit, insan ve hayvanların büyümesi, üremesi ve doku restorasyonu için gerekli olan suda çözünür bir besindir. Koenzim A'nın (CoA) ve açıl taşıyıcı proteinin yapısal bir bileşeni olan B5 vitamini mitokondriyal aktiviteyi artırır. Bu nedenle, pantotenik asit içeren koenzimler, esas olarak enerji üretimini ve lipid metabolizmasını etkileyen biyolojik fonksiyonlarda yer alır (86). Yapılan bazı çalışmalarda, bazı pantotenik asit amidleri CoA biyosentetik yolunu hedefleyerek etkili antimikrobiyal aktivite ortaya koymuştur (87). Pantotenik asit eksikliği, bağışıklık sistemi tepkisini olumsuz şekilde değiştirebilir ve ayrıca kortizol ve asetilkolin üretimini azaltabilir, sonuçta kapsamlı pro-inflamatuvar etkilere, miyalji ve depresyona yol açabilir (88).

B6 vitamini metabolik süreçler için önemli bir hücresel kofaktördür ve antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Ratlarda yapılan bir deneysel sepsis modelinde B6 vitaminin hayvanların karaciğer ve akciğerlerinde inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisine bakılmıştır. Karaciğer ve akciğerde inflamatuvar belirteç ve oksidatif parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (89).

Kobalamin olarak da bilinen B12 Vitamini, hayvansal proteinde bulunan temel bir mikro besindir. İnsan hücre metabolizmasında çok önemli bir rol oynayan en büyük ve en karmaşık vitaminlerden biri olup, merkezi sinir sistemi ve kemik iliği işlevi için gereklidir. Vitamin B12, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir ve sepsis ile ilgili bir dizi anahtar rol oynar (90). İnsan septik şokunda intravenöz B12 kullanımına ilişkin herhangi bir çalışma rapor edilmemiştir (91).

Hipomagnezemi, kritik hastalarda sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Unutulmuş bir elektrolit olarak magnezyum (Mg), enerjinin depolanması ve transferi, protein ve nükleik asit sentezi, inflamasyon, diğer elektrolit dengeleri ve hemostaz dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır (92). Mg, bağışıklık sisteminin işlevini düzenleyerek endotoksin kaynaklı hücresel hasarı iyileştirebilir. Aynı

zamanda solunum ve kardiyovasküler fonksiyonları da etkiler. Mg, septik hastalarda kas güçsüzlüğünü, solunum yetmezliğini, aritmiyi, proinflatuar sitokinlerin salınımını, insülin direncini ve zayıf glisemik kontrolü önleyebilir (93).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi bünyesinde bulunan Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (FÜHADEK) onayı alındıktan sonra (Tarih: 18.03.2021, Toplantı: 2021/05, Protokol No: 2020/118) etik ilkelerine riayet edilerek yapıldı. Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜDAM)’nden temin edilen 40 adet erkek BALB-c farenin (yaş: 8 haftalık) böbrek dokuları kullanıldı.

Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

1. Kontrol: (%0,9 NaCl)
2. LPS+ D-galaktozamin (100 ng LPS+8 mg D-galaktosamin/fare) + taşıyıcı madde (%0,9 NaCl: 0.5 ml / fare)
3. LPS+ D-galaktozamin + RJX 2.5 mL/kg (1: 1: 10 A+B+Salin karışımı)
4. LPS+ D-galaktozamin + RJX 5.0 mL/kg (1: 1: 10 A+B+Salin karışımı)

Bu şekilde gruplandırılan hayvanlar kontrollü bir ortamda, 12: 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de, altlıkların günlük olarak değiştirildiği, havalandırma sistemine sahip bir ortamda, özel olarak üretilen kafeslerde barındırıldı. Hayvanlara yem ve su ad libitum olarak verildi.

2.2. Laboratuvar Analizleri

2.2.1. Biyokimyasal Parametreler

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

2.2.2. Böbrek MDA Analizi

Böbrek malondialdehit düzeyleri Sahin ve arkadaşlarının bildirdiği yöntemle göre belirlendi (94). Böbrek örneklerinden 0,5 g alınarak, 1 ml ultra saf su, 100 µl butil hidroksi tolüen (500 µg/ml; 2,6-di t-butyl-p-kresol, BHT) ve 1 ml 0.5 M perklorik asit (HClO_4 , %60, Riedel, Almanya) ile ultraturrax mekanik homojenizatör yardımıyla parçalandı. Örnekler kapaklı polipropilen santrifüj tüplerine alındı ve vorteksle iyice

kariştırıldıktan sonra 5000 rpm devirde 4 °C’de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant dikkatlice viallere alınarak dokularda ekstraksiyon işlemi tamamlandı. Kalibrasyon grafiği oluşturulmak ve hesaplamalarda kullanmak üzere MDA (1,1,3,3-tetraethoksi-propan, Sigma-Aldrich, Almanya) standartları hazırlandı. MDA standardı için tetraethoksi-propandan 10 µl hacimde alınarak 10 ml’lik kapaklı bir cam tüpe alındı. Hacim 0.1 M hidroklorik asit (HCl, %37, Merck, Almanya) ile 10 ml hacme tamamlandı. Benmaride (Memmert, Almanya) 100 °C’de 5 dk kapak kapalı şekilde muamele edildikten sonra soğutuldu ve ultra saf su ile 100 ml hacme tamamlandı. Elde edilen solüsyon 2.92 µg/ml MDA içermektedir (95).

MDA analizlerinde kolon olarak C18 (ODS-3, 5 µm, 4.6 x 250 mm, Inertsil, GL Sciences, Japonya), hareketli faz olarak ise pH: 3,6 olarak ayarlanan 30 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄, Merck, Almanya) – metanol (CH₄O, Sigma-Aldrich, Almanya) karişımı (%82,5–17,5; v/v) kullanıldı. Analiz şartları; kolon fırını sıcaklığı 30 °C, hareketli faz akış hızı 1 ml/dk, enjeksiyon hacmi 30 µl, dalga boyu 250 nm ve analiz süresi 10 dk olacak şekilde ayarlandı. Örneklerde MDA için alıkonma süreleri sırasıyla yaklaşık 5 dakika olarak belirlendi. Böbrek örneklerinin MDA düzeyleri (3.43, 8.08, 5.39) nmol/mg olarak bulundu.

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

Böbrek doku örneklerinin homojenizasyon işlemi Orhan ve arkadaşlarının çalışması baz alınarak yapıldı (96). Hazırlanan homojenatlar +4 °C de 60 dakika süre zarfında 15.000 x g’de santrifüj işlemine tabi tutuldu. Elde edilen bu ilk süpernatantlar eppendorf tüplerine alındı. Pelletler, aynı hacimde eklenen homojenizasyon solusyonunda [25 mM Tris-HCl (pH= 7.4), 0.1mM PMSF, %2’lik TritonX –100 ve %1’lik SDS] tekrar süspanse edildi. Yapılan bu işlemden sonra +4 °C’de 2 saat inkübasyon için bekletildi ve homojenatlar soğutmalı santrifüjde 4 °C’de 60 dakika süreyle 15.000 x g’de santrifüj işlemine tabi tutularak bu süpernatantlar, mikrosantrifüj tüplerine alındı.

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

SDS-PAGE elektroforez jel çalışma sisteminde akrilamid monomerlerinden faydalanılmaktadır. Jel sistemde kullanılan güç kaynağından gelen elektrik akımından dolayı protein molekülleri negatif (-) kutuptan pozitif (+) kutuba doğru hareket ederler. Çalışmada kullanılan protein molekülleri, 0-43 kDa arasında ise akrilamidin konsantrasyonu %15, protein molekülleri 40 kDa'dan daha fazla ise akrilamidin konsantrasyonu %10'na ya da daha aşağıya çekilmektedir. Protein molekülünün ağırlığı ile akrilamidin konsantrasyonu ters orantılıdır, ağırlık artıkça, konsantrasyon düşürülmektedir. Akrilamid konsantrasyonundaki artış jelin içerisinde var olan boşlukların daha fazla sıklaşmasına neden olmaktadır, bu nedenden dolayı protein molekülleri daha yavaş hareket ederler.

Kullanılan Çözeltiler

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

21- Glisin 43,0 gr

22- Distile su 600 ml

SDS-PAGE için Jellerin Hazırlanması

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

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

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

2.2.5. Western Blot Analizleri

Böbrek dokularına ait ekstraktlar, proteaz inhibitörü kokteyli eklenmiş fosfat tamponu tuzu (PBS) içerisinde homojenize edildi ve nano drop cihazı ile toplam protein oranları belirlendi (MaestroGen, Las Vegas, NV, USA). Spesifik proteinlerin

aktarılaçağı nitrosellülöz membranlar (Schleicher and Schuell Inc., Keene, NH, USA), PBS solüsyonu ile yıkanarak, primer antikorların uygulanmasından 1 saat öncesine kadar %1'lik sığır serum albumini (BSA) içeren kaplarda bekletildi. Membranlar bir gece boyunca TNF- α , IL-6, IL-1 β , TREM-1 ve SIRT1 primer antikorları (Abcam, Cambridge, UK) ile buzdolabında +4 °C'de inkübe edildi. Sonraki gün, membranlar uygun oranda seyreltilmiş olan (1: 1000) konjuge sekonder antikor ile laboratuvar ortamında 1'er saat muamele edildi. Proteinlerin yüklenme oranları β -aktin'espesifik bir monoklonal antikor ile kontrol edildi (A5316; Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Spesifik bağlanma düzeyleri, di-amino-benzidin (DAB) ve H₂O₂ substratları kullanılarak daha önceden bildirilen yöntemdeki gibi saptandı (97). Nitroselüloz membranların kuruması beklendikten sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların göreceli yoğunlukları Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

2.3 Histopatolojik İnceleme

Böbrekler %10' luk formaldehit solüsyonunda tespit edilip histopatolojik incelemesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 48 saatlik tespit işlemini takiben, değişik derecelerde (%70, 80, 90, 100) alkol, ksilol ve parafin serisi içeren işlemlerden geçirildi. Parafinle bloklanan böbrekler mikrotom ile 5 mikrometre (μ m) kalınlığında kesilerek Hematoksilen-Eosin (H.E.) ile boyandı. Boyanan dokular ışık mikroskopunda incelendi.

2.4. İstatistiksel Analiz

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

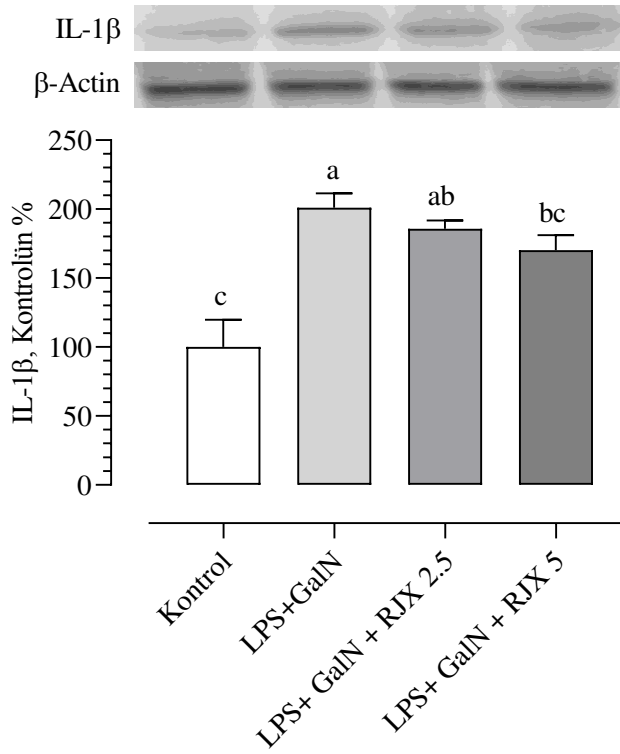
3. BULGULAR

Çalışmaya bazal diyetle beslenen ve septik şok indüklenmeyen 10 fare, LPS ve Galaktozamin ile septik şok indüklenen 10 fare, LPS ve Galaktozamin ile septik şok indüklenen ve RJX 2.5 mL uygulanan 10 fare ve LPS ve Galaktozamin ile septik şok indüklenen ve RJX 5 mL uygulanan 10 fare dahil edilmiştir.

3.1. IL-1 β Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki IL-1 β proteini düzeyleri Şekil 3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında IL-1 β proteini sonuçları açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda saptanan IL-1 β protein düzeyinde yaklaşık olarak %100 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$). Kontrol grubu ile LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda saptanan IL-1 β protein düzeyinde yaklaşık olarak %85 oranında bir anlamlı artış görülmüştür ($P<0.05$). Kontrol grubu ile LPS+GaIN+RJX 5 grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN+RJX 5 grubunda saptanan IL-1 β protein düzeyinde yaklaşık olarak %70 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ve LPS+GaIN+RJX 5 grubunun ortalama IL-1 β düzeyi kontrol grubunun ortalama IL-1 β düzeyinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GaIN grubu ile LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artmış olan IL-1 β proteini, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda %15 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu ile LPS+GaIN+RJX 5 grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artmış olan IL-1 β proteini, LPS+GaIN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %30 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$).



Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlanmıştır, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapılmıştır. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, Shapiro-Wilk normallik testine uymayan verilerde Kruskal-Wallis test analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-c), $p < 0,05$ olarak belirlendi

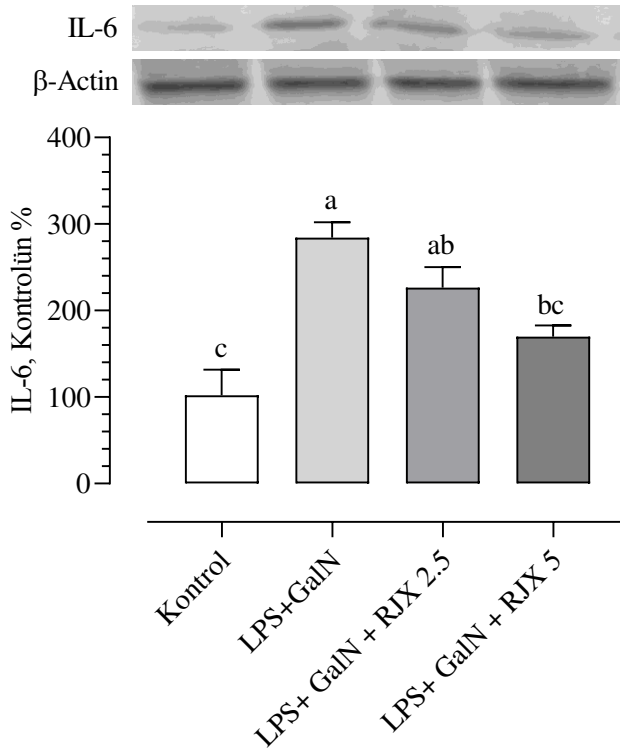
Şekil 3. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; İnterlökin 1 beta (IL-1 β), protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.

3.2. IL-6 Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki IL-6 proteini düzeyleri Şekil 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında IL-6 proteini sonuçları açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P < 0.05$). LPS+GaIN grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN grubunda saptanan IL-6 protein düzeyinde, kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %185 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P < 0.05$). LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda saptanan IL-6 protein düzeyinde yaklaşık olarak %125 oranında bir anlamlı artış görülmüştür ($P < 0.05$). LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN+ RJX 5 grubunda

saptanan IL-6 protein düzeyinde yaklaşık olarak %70 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu, LPS+GaIN+RjX 2.5 grubu ve LPS+GaIN+RjX 5 grubunun ortalama IL-6 düzeyi kontrol grubunun ortalama IL-6 düzeyinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GaIN+RjX 2.5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artmış olan IL-6 proteini, LPS+GaIN+RjX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %32 oranında bir anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$). LPS+GaIN+RjX 5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN grubunda artmış olan IL-6 proteini, LPS+GaIN+RjX 5 grubunda yaklaşık olarak %90 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$).



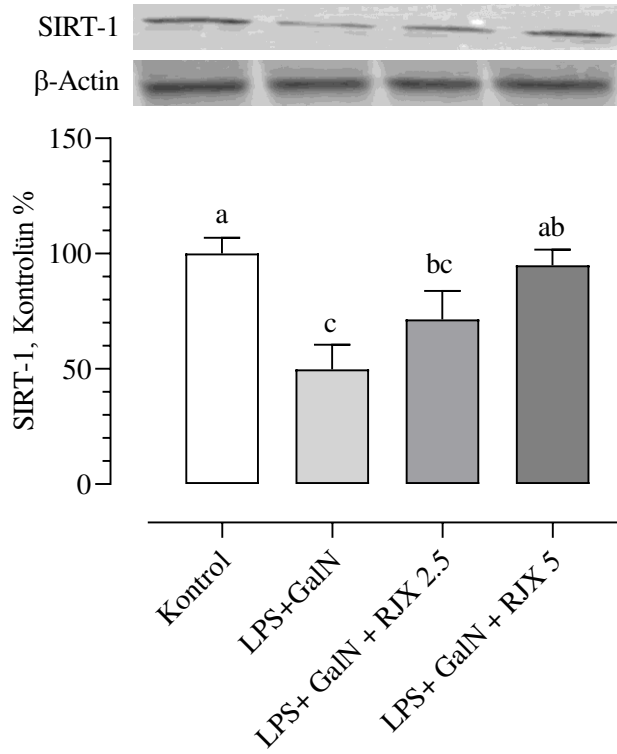
Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlanmıştır, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapılmıştır. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, Shapiro-Wilk normallik testine uymayan verilerin çoklu karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis test analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-c), $p<0,05$ olarak belirlendi.

Şekil 4. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RjX'in böbrek dokusu; İnterlökin 6 (IL-6), protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.

3.3. SIRT-1 Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki SIRT-1 proteini düzeyleri Şekil 5’de gösterilmiştir. Gruplar arasında SIRT-1 proteini sonuçları açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN grubunda saptanan SIRT-1 protein düzeyinde, kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %50’lik anlamlı bir azalış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda saptanan SIRT-1 protein düzeyinde yaklaşık olarak %30 oranında bir anlamlı azalış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN+RJX 5 grubunda saptanan SIRT-1 protein düzeyinde yaklaşık olarak %5 oranında anlamlı bir azalış ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ve LPS+GaIN+RJX 5 grubunun ortalama SIRT-1 düzeyi kontrol grubunun ortalama SIRT-1 düzeyinden anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile LPS+GaIN ile karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda azalan SIRT-1 proteini LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %40 oranında bir anlamlı olarak artmıştır ($P<0.05$). LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda azalan SIRT-1 proteini LPS+GaIN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %90 oranında anlamlı olarak artmıştır ($P<0.05$).



Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlanmıştır, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapılmıştır. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, Shapiro-Wilk normallik testine uymayan verilerin çoklu karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis test analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-c), $p < 0,05$ olarak belirlendi.

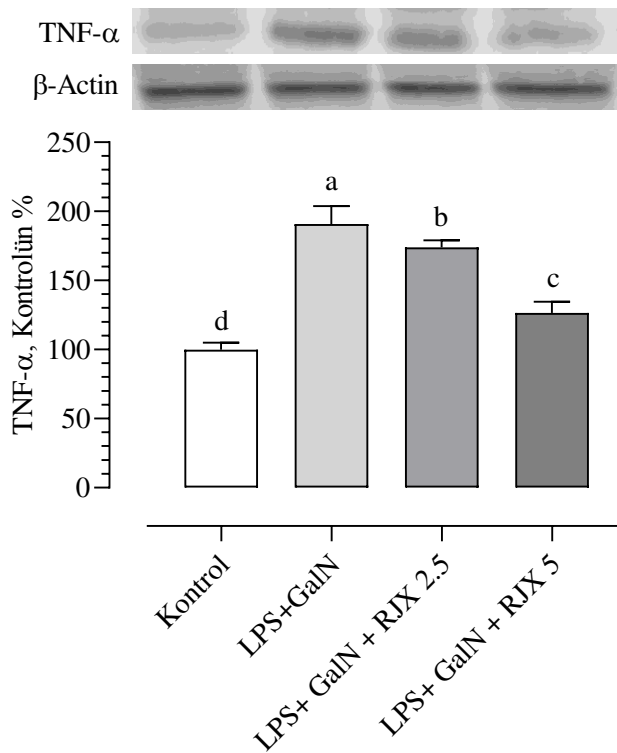
Şekil 5. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; SIRT-1 protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.

3.4. TNF-alfa Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki TNF- α proteini düzeyleri Şekil 6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında TNF- α proteini sonuçları açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P < 0.05$). LPS+GaIN grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda saptanan TNF- α protein düzeyi, kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %90'lık anlamlı olarak artmıştır ($P < 0.05$). LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda saptanan TNF- α protein düzeyinde yaklaşık olarak %75 oranında bir anlamlı artış görülmüştür ($P < 0.05$). LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN+RJX 5 grubunda saptanan TNF- α protein düzeyinde yaklaşık olarak %25

oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GalN grubu, LPS+GalN+RJX 2.5 grubu ve LPS+GalN+RJX 5 grubunun ortalama TNF- α düzeyi kontrol grubunun ortalama TNF- α düzeyinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GalN+RJX 2.5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan TNF- α proteini, LPS+GalN+RJX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %16 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$). LPS+GalN+RJX 5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan TNF- α proteini, LPS+GalN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %50 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$).



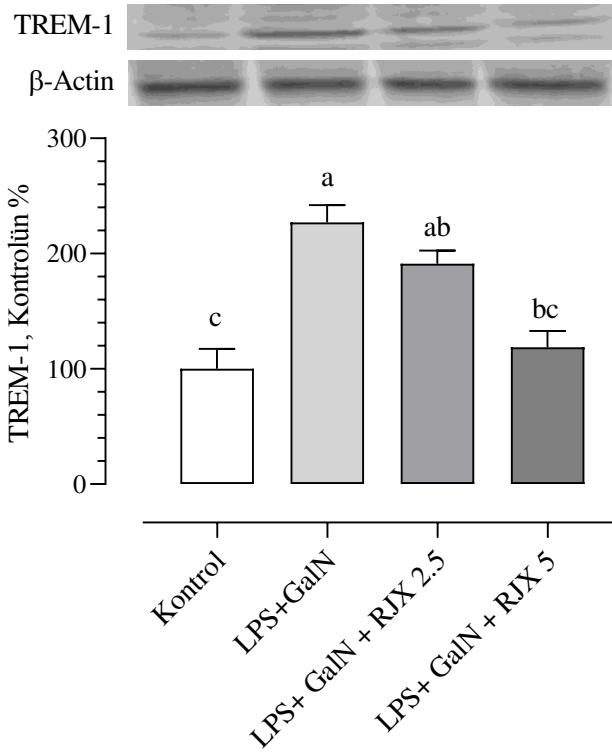
Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlanmıştır, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapılmıştır. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, Shapiro-Wilk normallik testine uyan verilerde tek yönlü ANOVA ile çoklu karşılaştırmalarda ise Tukey *post hoc* analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-d), $p<0,05$ olarak belirlendi.

Şekil 6. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GalN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; TNF- α protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.

3.5. TREM-1 Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki TREM-1 proteini düzeyleri Şekil 7’de gösterilmiştir. Gruplar arasında TREM-1 proteini sonuçları açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda saptanan TREM-1 protein düzeyinde kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %125 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda saptanan TREM-1 protein düzeyinde yaklaşık olarak %90 oranında bir anlamlı artış görülmüştür ($P<0.05$). Kontrol grubu ile LPS+GaIN+RJX 5 grubu karşılaştırıldığında TREM-1 protein düzeylerinde yaklaşık olarak %20 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$). LPS+GaIN grubu, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ve LPS+GaIN+RJX 5 grubunun ortalama TREM-1 düzeyi kontrol grubunun ortalama TREM-1 düzeyinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artan TREM-1 proteini LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %28 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$). LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artan TREM-1 proteini LPS+GaIN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %84 oranında anlamlı olarak azalmıştır ($P<0.05$). Kontrol grubu ile LPS+GaIN+RJX 5 grubu karşılaştırıldığında TREM-1 protein düzeylerinde yaklaşık olarak %20 oranında anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.05$).



Veriler, bantların dansitesine göre kontrolün yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Western blot tekniği ile ölçülen parametre için blotlar en az 3 kez tekrarlanmıştır, eşit miktarda protein yüklemesini sağlamak için β -aktin ile analiz yapılmıştır. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, Shapiro-Wilk normallik testine uymayan verilerin çoklu karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis test analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-c), $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Şekil 7. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GalN) ile indüklenen ratlarda RJX'in böbrek dokusu; TREM-1, protein düzeyleri üzerindeki etkileri ve Western blot temsili bant görüntüleri.

Tablo 14. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GalN) ile indüklenen ratlarda RJX'in BUN, Kreatinin, Serum MDA, Böbrek MDA düzeyleri üzerindeki etkileri

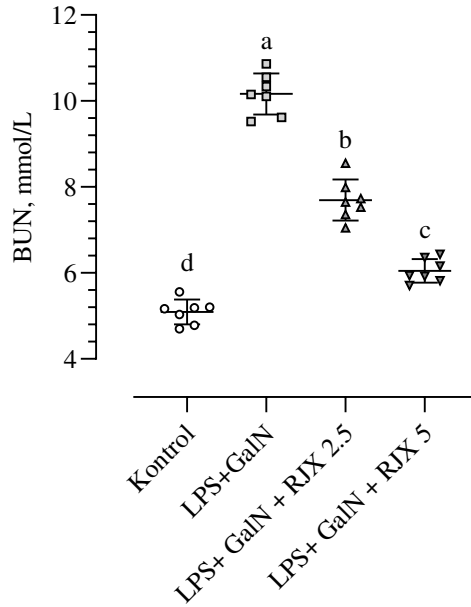
	Kontrol	LPS+GalN	LPS+GalN+RJX 2.5	LPS+GalN+RJX 5
BUN, mmol/L	5,09 $\pm$ 0,29 ^d	10,16 $\pm$ 0,48 ^a	7,69 $\pm$ 0,48 ^b	6,05 $\pm$ 0,27 ^c
Kreatinin, μmol/L	32,44 $\pm$ 4,57 ^d	65,2 $\pm$ 5,66 ^a	51,89 $\pm$ 4,95 ^b	41,01 $\pm$ 1,72 ^c
Serum MDA, μmol/L	0,82 $\pm$ 0,13 ^d	3,24 $\pm$ 0,24 ^a	2,45 $\pm$ 0,28 ^b	1,56 $\pm$ 0,14 ^c
Böbrek MDA, μmol/L	2,53 $\pm$ 0,25 ^d	6,18 $\pm$ 0,36 ^d	4,31 $\pm$ 0,31 ^b	3,45 $\pm$ 0,25 ^c

Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, tek yönlü ANOVA ile çoklu karşılaştırmalarda ise Tukey post hoc analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-d), $p < 0.05$ olarak belirlendi.

3.6. BUN Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki BUN düzeyleri Tablo-14 ve Şekil 8’de gösterilmiştir. Gruplar arasında ölçülen BUN değerleri açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P<0.05$). Kontrol grubunda ölçülen ortalama BUN değeri $5,09\pm0,29$ mmol/L, LPS+GaIN grubunda ölçülen ortalama BUN değeri $10,16\pm0,48$ mmol/L, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda ölçülen ortalama BUN değeri $7,69\pm0,48$ mmol/L ve LPS+GaIN+RJX 5 grubunda ölçülen ortalama BUN değeri $6,05\pm0,27$ mmol/L olarak bulunmuştur. LPS+GaIN grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN grubunda saptanan BUN değerinin, kontrol grubunun BUN değerinden 1,9 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda saptanan BUN değerinin, kontrol grubunun BUN değerinden 1,5 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GaIN+RJX 5 grubunda saptanan BUN değerinin, kontrol grubunun BUN değerinden 1,2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GaIN grubu, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ve LPS+ GaIN + RJX 5 grubunun BUN değerinin kontrol grubunun BUN değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GaIN+RJX 2.5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artan BUN değeri, LPS+GaIN+RJX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %21 oranında azalmıştır. LPS+GaIN+RJX 5 grubu ile LPS+GaIN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GaIN grubunda artan BUN değeri, LPS+GaIN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %36 oranında azalmıştır. Gruplar arasında BUN açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$).



. Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, tek yönlü ANOVA ile çoklu karşılaştırmalarda ise Tukey *post hoc* analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-d), $p < 0.05$ olarak belirlendi.

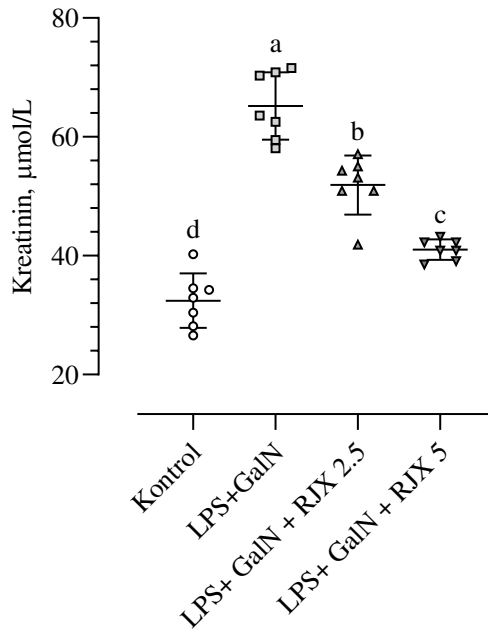
Şekil 8. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in serum biyokimyasal parametrelerinin; Kan Üre Azotu (BUN), düzeyleri üzerindeki etkileri

3.7.Kreatinin

Çalışma gruplarındaki kreatinin düzeyleri Tablo-14 ve Şekil 9'da gösterilmiştir. Gruplar arasında ölçülen kreatinin değerleri açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P < 0.05$). Kontrol grubunda ölçülen ortalama kreatinin değeri $32,44 \pm 4,57$ $\mu\text{mol/L}$, LPS+GalN grubunda ölçülen ortalama kreatinin değeri $65,2 \pm 5,66$ $\mu\text{mol/L}$, LPS+GalN+RJX 2.5 grubunda ölçülen ortalama kreatinin değeri $51,89 \pm 4,95$ $\mu\text{mol/L}$ ve LPS+GalN+RJX 5 grubunda ölçülen kreatinin değeri $41,01 \pm 1,72$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur LPS+GalN grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GalN grubunda saptanan kreatinin değerinin, kontrol grubunun kreatinin değerinden 2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GalN+RJX 2.5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GalN+RJX 2.5 grubunda saptanan kreatinin değerinin, kontrol grubunun kreatinin değerinden 1,5 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GalN+RJX 5 grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LPS+GalN+RJX 5 grubunda saptanan kreatinin değerinin, kontrol

grubunun kreatinin değerinden 1,2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında kreatinin açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre LPS+GalN grubu, LPS+ GalN + RJX 2.5 grubu ve LPS+ GalN + RJX 5 grubunun kreatinin değerinin kontrol grubunun kreatinin değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GalN+RJX 2.5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan kreatinin değeri, LPS+GalN+RJX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %25 oranında azalmıştır. LPS+GalN+RJX 5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan kreatinin değeri, LPS+GalN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %40 oranında azalmıştır.



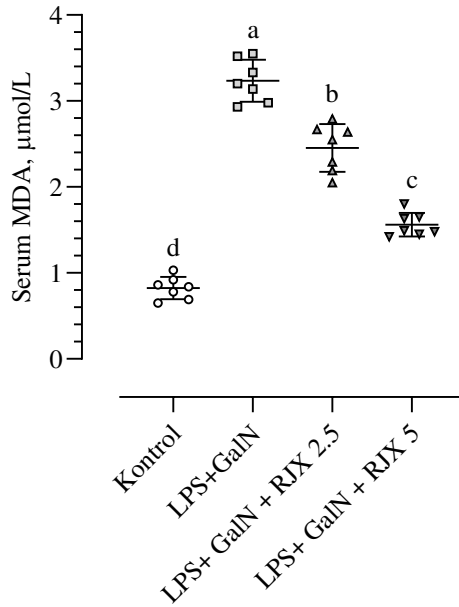
Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, tek yönlü ANOVA ile çoklu karşılaştırmalarda ise Tukey *post hoc* analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-d), $p<0.05$ olarak belirlendi.

Şekil 9. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in serum biyokimyasal parametrelerinin; Kreatin, düzeyleri üzerindeki etkileri.

3.8.Serum MDA Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki serum MDA düzeyleri Tablo-14 ve Şekil 10'da gösterilmiştir. Gruplar arasında ölçülen serum MDA değerleri açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P<0.05$). Kontrol grubunun ölçülen ortalama serum MDA değeri $0,82\pm0,13$ $\mu\text{mol/L}$, LPS+GalN grubunun ölçülen ortalama serum MDA değeri $3,24\pm0,24$ $\mu\text{mol/L}$, LPS+GalN+RFX 2.5 grubunun ölçülen ortalama serum MDA değeri $2,45\pm0,28$ $\mu\text{mol/L}$ ve LPS+GalN+RFX 5 grubunun ölçülen ortalama serum MDA değeri $1,56\pm0,14$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. LPS+GalN grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda saptanan serum MDA değerinin, kontrol grubunun serum MDA değerinden 3,9 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GalN+RFX 2.5 grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN+RFX 2.5 grubunda saptanan serum MDA değerinin, kontrol grubunun serum MDA değerinden 2,9 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+GalN+RFX 5 grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN+RFX 5 grubunda saptanan serum MDA değerinin kontrol grubunun serum MDA değerinden 1,9 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında serum MDA açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre LPS+GalN grubu, LPS+ GalN + RFX 2.5 grubu ve LPS+ GalN + RFX 5 grubunun serum MDA değerinin kontrol grubunun serum MDA değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GalN+RFX 2.5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan serum MDA değeri, LPS+GalN+RFX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %25 oranında azalmıştır. LPS+GalN+RFX 5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan serum MDA değeri, LPS+GalN+RFX 5 grubunda yaklaşık olarak %50 oranında azalmıştır.



Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, tek yönlü ANOVA ile çoklu karşılaştırmalarda ise Tukey *post hoc* analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-d), $p < 0,05$ olarak belirlendi.

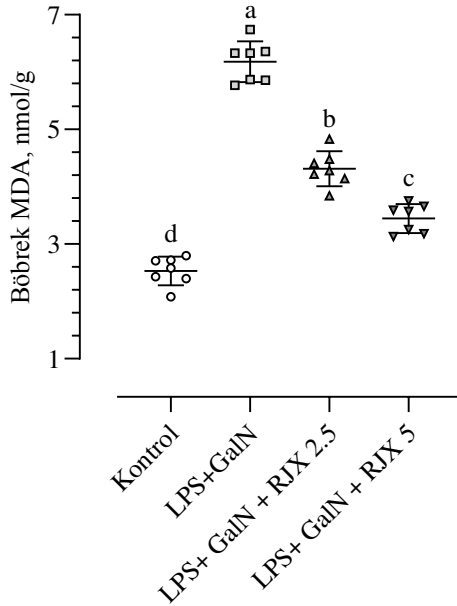
Şekil 10. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GalN) ile indüklenen ratlarda RJX'in serum malondialdehid (MDA) parametreleri üzerine etkileri.

3.9.Böbrek MDA Düzeyleri

Çalışma gruplarındaki böbrek MDA düzeyleri Tablo-14 ve Şekil 11'de gösterilmiştir. Gruplar arasında ölçülen böbrek MDA değerleri açısından önemli farklılıklar tespit edilmiştir ($P < 0.05$). Kontrol grubunun ölçülen ortalama böbrek MDA değeri $2,53 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/L}$, LPS+GalN grubunun ölçülen ortalama böbrek MDA değeri $6,18 \pm 0,36$ $\mu\text{mol/L}$, LPS+ GalN + RJX 2.5 grubunun ölçülen ortalama böbrek MDA değeri $4,31 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/L}$ ve LPS+ GalN + RJX 5 grubunun ölçülen ortalama böbrek MDA değeri $3,45 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. LPS+GalN grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda saptanan böbrek MDA değeri kontrol grubunun böbrek MDA değerinden 2,4 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+ GalN + RJX 2.5 grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+ GalN + RJX 2.5 grubunda saptanan böbrek MDA değeri kontrol grubunun böbrek MDA değerinden 1,7 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. LPS+ GalN + RJX 5 grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, LPS+ GalN + RJX 5 grubunda saptanan böbrek MDA değeri, kontrol grubunun böbrek MDA değerinden 1,4 kat daha yüksek olduğu

görülmüştür. Gruplar arasında böbrek MDA açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Buna göre LPS+GalN grubu, LPS+ GalN + RJX 2.5 grubu ve LPS+ GalN + RJX 5 grubunun böbrek MDA değerinin kontrol grubunun böbrek MDA değerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

LPS+GalN+RJX 2.5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan böbrek MDA değeri, LPS+GalN+RJX 2.5 grubunda yaklaşık olarak %29 oranında azalmıştır. LPS+GalN+RJX 5 grubu ile LPS+GalN grubu karşılaştırıldığında, LPS+GalN grubunda artan böbrek MDA değeri, LPS+GalN+RJX 5 grubunda yaklaşık olarak %41 oranında azalmıştır.



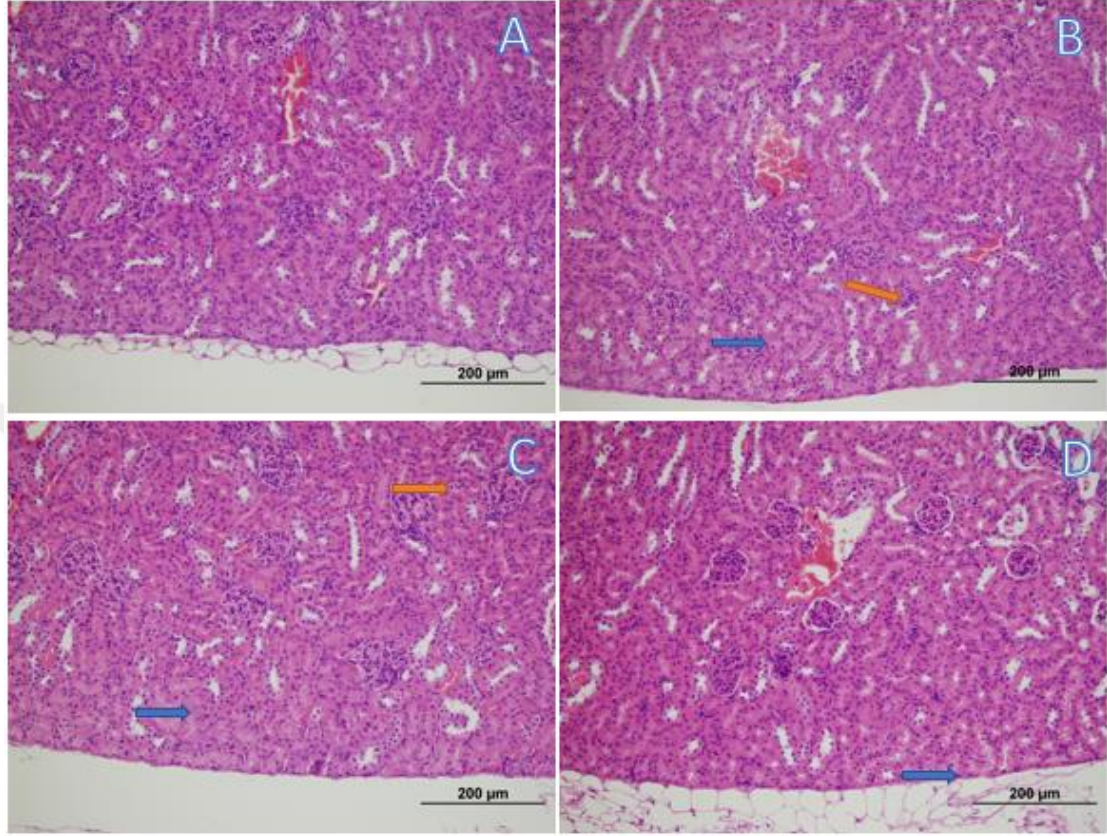
Ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilen tüm veriler, tek yönlü ANOVA ile çoklu karşılaştırmalarda ise Tukey *post hoc* analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark, farklı harflerle gösterilmiştir istatistiksel anlamlılık (a-d), $p<0,05$ olarak belirlendi.

Şekil 11. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GalN) ile indüklenen ratlarda RJX'in Böbrek malondialdehid (MDA) parametreleri üzerine etkileri.

3.10. Böbrek Dokusunun Histopatolojik İncelenmesi

Çalışma gruplarında böbreklerin histopatolojik incelemeleri yapılmıştır (Şekil-13). LPS+GalN (B) grubunda septik şoklu farelerin böbrek dokularında hidropik dejenerasyonda ve inflamatuvar hücrelerde artış görülmüştür. LPS+GalN+RJX 2.5 (C) grubunda, LPS+GalN grubuna göre daha azalmış oranda hidropik dejenerasyonda ve inflamatuvar hücreler görülmüştür. LPS+GalN+RJX 5 (D) grubunda ise hidropik

dejenerasyon LPS+GalN+RJX 2.5 grubu ve LPS+GalN grubuna göre daha da azalmıştır. LPS+GalN+RJX 5 (D) grubunda inflamatuvar hücreler neredeyse kaybolmuştur.



A) Kontrol, B) LPS+GalN, C) LPS+GalN+RJX 2.5, D) LPS+GalN+RJX 5; Mavi ok: tübül epitelinde hidropik dejeranasyon; Turuncu ok: iltahabi infiltrasyon; H&E 400x

Şekil 12. Endotoksin/D-galaktozamin (LPS/GaIN) ile indüklenen ratlarda RJX'in Böbrek dokusunda histopatolojik görüntüler.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve septik şok, enfeksiyonlara karşı düzensiz bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu, doku ve organ yaralanmalarına ve nihayetinde ölüme yol açabilen yaşamı tehdit eden durumlardır. Yönetimdeki ilerlemelere rağmen, sepsis ve septik şok hala dünya çapında sağlık bakım kaynaklarının önemli bir tüketimine yol açan önemli sağlık sorunlarıdır. Yüksek gelirli ülkelerde son dönemlerde sepsis ve septik şoka bağlı ölüm oranları artmış olsa da dünya çapında yoğun bakım ünitesine kabulün önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (23).

Sepsisin ortaya çıkan belirti ve semptomları genellikle çoklu organ sistemlerini içerir. Sepsis sırasında çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin derin salınımı, çoklu organ sistemi yetmezliğine yol açar. Bu nedenle sepsisin sistemik bir hastalık olarak yönetilmesi gerekir.(12)

Her ne kadar sepsisten herhangi bir organ sistemi etkilenebilse de, büyük ölçüde organ fonksiyonunun değerlendirilmesinin kolaylığı ile ilgili pratik nedenlerden dolayı, klinik uygulamada genellikle altı organ sistemi değerlendirilir ve en çok çalışılanlar bunlardır: kardiyovasküler, solunum, böbrek, nörolojik, hematolojik ve hepatik sistem. Her organ sistemindeki değişiklikler, hafif işlev bozukluğundan tam organ yetmezliğine kadar değişebilir. Genelde birkaç organ sisteminin işlevi genellikle aynı anda bozulur. Etkilenen organ sayısı arttıkça ölüm oranı da artar (74).

Akut böbrek hasarı, kritik hastalığı olan hastalarda yaygındır ve yüksek mortalite oranları (>%50) ve önemli ve geniş kapsamlı morbidite ile ilişkilidir. Akut böbrek hasarı olan az sayıda hasta, hiperkalemi veya perikardit gibi ilaçlar veya diyaliz ile doğrudan düzeltilebilen komplikasyonlar nedeniyle ölür ve akut böbrek hasarı ile ilişkili mortalite ve morbiditeden sorumlu mekanizmalar belirsizliğini korur. Birçok araştırmacı, özellikle hastalık süreci diyaliz gerektirecek kadar şiddetli olduğunda, ABH sonrası prognostik sınıflandırmaya yardımcı olmak için mortalite öngörücüleri olarak hizmet edebilecek klinik faktörleri belirlemeye çalışmıştır. Önceki çalışmalar, sepsisin hastaların %32-48'inde ABH'ye neden olduğunu veya katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Birkaç çalışma sepsis kaynaklı ABH'ye odaklanmış olsa da, ABH sonrası gelişen sepsisin insidansı, süresi, risk faktörleri ve prognozu hakkında seyrek veri vardır (98)

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı, kritik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarının önlenmesi zordur çünkü hastalar tanı aldıklarında çoğunda zaten akut böbrek hasarı gelişmiştir. Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı, hastanede yatan ve kritik hastalarda kronik komorbidite geliştirme riskini artıran ve son derece yüksek mortalite ile ilişkili yaygın bir komplikasyondur. Bireysel sendromlar olarak sepsis ve akut böbrek hasarı, konağı birbirine duyarlı hale getirir. Sepsis, akut böbrek hasarı gelişimine en sık katkıda bulunan faktör olmasına rağmen, herhangi bir orijinli akut böbrek hasarı, daha yüksek sepsis gelişme riski ile ilişkilidir (71).

Sepsis ilişkili ABH'de mortalite hızı çok yüksek olduğu için, tanının hızla konması ve uygun tedavinin başlanması gereklidir. Fakat sepsis ilişkili ABH hakkında çelişkili bilgiler ve genel bir uzlaşa sağlanamaması tanı konulmasını ve tedaviye başlamayı geciktirir (99).

Sepsis ilişkili ABH'nin patofizyolojisi kompleks ve multifaktoriyeldir; böbrekteki hemodinamik değişiklikler, endotel işlev bozukluğu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomeruler tromboz, tubullerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasını içerir (100). Sepsis ilişkili immun yanıt proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmaların sıralı şekilde aktivasyonunu içerir (20). ABH, serum kreatinin konsantrasyonunda artış veya oligüri ile kendini gösteren, glomerüler filtrasyon hızında ani bir düşüş ile karakterize, evre ve nedene göre sınıflandırılan bir tablodur (64).

Yoğun bakım ünitelerindeki ABH'li hastaların yaklaşık %40 ile %50'sinde sepsis bulunur (101). Vincent ve ark. (102) 24 Avrupa ülkesindeki 198 YBÜ'de sepsisli 1177 hastayı içeren ileriye dönük bir kohort çalışmasında, %51 ABH insidansı ve %41'lik bir YBÜ mortalite oranı bildirmiştir. Xu ve ark. (103) Çin genelinde yaptıkları 146.148 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada sepsis vakalarının %47,1'inde ABH saptanmıştır. Kellum ve ark. (104) septik şok tablosundaki 1243 hastayı içeren çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmalarında ABH'nin hastaların %50,4'ünde acil servise başvuru sırasında mevcut olduğu ve diğer %18,7'sinde sonraki 7 gün içinde ABH geliştiği görülmüştür. Zhao ve ark. (105) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada bir gruba liposakkarit verilerek septik şok tablosu oluşturmuşlardır.

Lipopolisakkarit verilen grupta serum BUN ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Biz de çalışmamızda bir grup farede lipopolisakkarit ile deneysel septik şok modeli oluşturduk. Septik şok ilişkili ABH'yi saptamak amacıyla BUN ve kreatinin düzeylerine baktık. Septik şok oluşturduğumuz grupta kontrol grubuna göre literatür ile uyumlu olarak BUN ve kreatini artmış saptadık. Septik şoktaki grupta kontrol grubuna göre BUN düzeyinde 2 kat, kreatinin düzeyinde 1.9 kat artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. BUN ve kreatinin artış oranları birbirine paralel olmuştur.

TNF, IL-1 β ve IL-6, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarına karşı gelişen yanıtı aracılık eden ilk sitokinlerdir. TNF ve IL-1 β , endotel hücrelerini aktive ederek dolaşımdaki polimorfonükleer lökositleri bölgeye çeker. Ayrıca dolaşıma girerek ateş ve diğer sistemik semptomlara neden olurlar. IL-6, karaciğerin CRP de dahil olmak üzere akut faz reaktanları olarak adlandırılan üretimini artırır ve ayrıca daha fazla polimorfonükleer lökosit üretilmesi için kemik iliğini uyarır. Bu üç sitokin, esasen SIRS'nin özelliklerinden sorumludur ve bu nedenle sepsisin biyolojik belirteçleri olarak potansiyel olarak yararlı olabilir (106).

Takahashi ve ark. (107) yaptığı bir çalışmada, IL-6 seviyesinin, organ disfonksiyonu olan hastalarda prognostik bir belirteç olduğu kadar enfeksiyonun da tanısı bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir. Jekarl ve ark. (108) 99'u SIRS, 62'si sepsis, 16'sı septik şok olmak üzere 117 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada hayatta kalan hastalarda IL-6 konsantrasyonunun hayatta kalmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Aznar-Oroval ve ark. (109) kanser tanılı 79 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada bakteriyemisi olan hastalarda IL-6 düzeyinin, bakteriyemisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Song ve ark.(52) 10 köpek üzerinde yaptığı bir çalışmada endotoksin ile oluşturulan sepsis grubunda TNF- α ve IL-6 düzeyleri yükselmiş olarak saptanmıştır. Septik şokun hayvan enfeksiyonu ve sepsis modelleri, TNF- α yolunun bloke edilmesinin sepsisin ilerlemesini yavaşlatmada etkili olabileceğini göstermiştir. Lv ve ark.(51) anti-TNF tedavisinin sepsisteki rolünün araştırıldığı çalışmaları dahil ettikleri bir meta-analiz yapmışlardır. Bu çalışmaya toplam 8971 hastayı içeren on yedi çalışma dahil edilmiştir. Anti-TNF tedavi alanlarda, 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitede

plaseboya göre önemli bir azalma saptanmıştır. Wilson ve ark.(110) yaptığı çalışmaya Covid-19 enfeksiyonu, ARDS ve sepsis tablosunda olan toplam 43 hasta dahil edilmiştir. Bu üç grupta kandaki sitokin seviyeleri karşılaştırılmıştır. TNF, IL-1 β , IL-6 seviyeleri artmış olarak saptanmıştır ve gruplar arasında sitokin seviyeleri birbirine yakın bulunup, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizde çalışmamızda septik şokun inflamatuvar fazını ve tedavimizin antiinflamatuvar etkilerini göstermek amacıyla TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini çalıştık. Septik şok grubunu ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda; TNF- α düzeyinde %90'lık anlamlı bir artış, IL-6 düzeyinde %185'lik anlamlı bir artış ve IL-1 β düzeyinde %100'lük anlamlı bir artış saptadık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olup literatür ile uyumlu gelmiştir. Böylece çalışmamızda amaçladığımız septik şok modelinde başarılı olduğumuzu gösterir.

Bir diğer inflamatuvar belirteç olan TREM-1, sistemik enfeksiyonlarda önemli bir rol oynayan nötrofiller ve monositlerde eksprese edilen önemli bir sinyal reseptörüdür. TREM-1'in hücre zarının yüzeyine bağlanması, sitokin üretimi, nötrofillerin degranülasyonu ve fagositoz gibi inflamatuvar etkilerle sonuçlanan bir dizi hücre içi olayların aktivasyonuna yol açar. TREM-1 tarafından ortaya çıkarılan monosit ve nötrofil hücre içi yollarının çoğu, sitokin ve kemokin üretimi ile sonuçlanır (111). Üstelik, deneysel lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen şokda TREM-1'in blokajı, fareleri LPS'nin neden olduğu şokun yanı sıra Escherichia coli veya çekum ligasyonu ve delinmesinin neden olduğu mikrobiyal sepsisten korur. Bu sonuçlar, TREM-1'in bakterilere verilen akut inflamatuvar yanıtlarda kritik bir işlevini gösterir ve TREM-1'in septik şok için potansiyel bir terapötik hedef olduğunu gösterir. (112) sTREM-1, enfeksiyöz hastalıklar için CRP ve prokalsitonin seviyeleri gibi geleneksel indekslerden daha hassas ve spesifik bir biyobelirteçtir. Bu nedenle, sTREM-1, hedefe yönelik tedavi ve bulaşıcı hastalıkların hızlı ve erken teşhisi için uygun bir biyobelirteçtir (113). Giamarellos-Bourboulis ve ark.(114) sTREM-1 kinetiğinin, septik süreçte antiinflamatuvar bir rol oynayan IL-10'a benzer olduğunu savunup enfeksiyon sırasında vücudu koruduğu düşünülmüştür. sTREM-1/TNF- α oranlarındaki değişikliklerin sepsisten ağır sepsise ve septik şoka ilerlemeyi belirleyebileceği varsayılmıştır. Zhang ve ark. (115) sTREM-1 düzeylerinin şiddetli sepsisin tanı ve değerlendirmesinde CRP ve PCT'ye kıyasla daha duyarlı ve özgül

indeks olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, Dai ve ark. (116) sepsis ile ilişkili kritik hastalığı olan hastalarda sTREM-1 düzeyinin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda septik şok grubunda kontrol grubuna göre TREM-1 düzeyini yaklaşık %125 oranında artmış saptadık. Bu bulgumuz literatür ile uyumlu olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sepsiste hiperoksidatif bir durum vardır. Oksidatif hasar, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğin bir sonucudur ve hücresel makromoleküllerin oksidatif modifikasyonunu, apoptoz veya nekroz ile hücre ölümünün indüklenmesini ve ayrıca yapısal doku hasarını içerir. MDA, çoklu doymamış yağ asitlerine serbest radikal saldırılarından kaynaklanan düşük moleküler ağırlıklı bir aldehittir. MDA ölçümü, oksidatif hasarın bir biyolojik belirteci olarak kabul edilebilir (63). Ogilvie ve ark.(117) septik şok tablosunda olan 12 hastada yaptıkları çalışmada septik şoktaki oksidatif hasarı belirlemek amacıyla plazma MDA düzeylerine bakmışlardır ve yüksek saptamışlardır. Hastaların takiplerinde hayatta kalanlarda MDA düzeyi azalmış olup hayatta kalmayan hastalarda ise yüksek seviyelerde saptanmışlardır. Lorente ve ark. (63), şiddetli sepsisli erişkinlerde yaptığı bir çalışmada hayatta kalanlarda zamanla serum MDA'da bir düşüş sergilerken, hayatta kalmayanlarda ise düşme görülmemiştir. Bu bulgular sepsiste oksidatif stresin arttığını ve özellikle membran lipidlerinin serbest radikal türleri tarafından hedef alındığını düşündürmektedir. Bizde çalışmamızda oksidatif hasarı derecesini saptamak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için serumda ve böbrek dokusunda MDA düzeylerini ölçtük. Septik şok oluşturduğumuz grupta kontrol grubuna göre serum MDA düzeyinde 2,4 kat, böbrek MDA düzeyinde 3,9 kat anlamlı artış saptadık. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu geldi.

SIRT1, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Böylece SIRT1, organ ve dokuyu işlev bozukluğundan ve hasar görmekten korur (60). Jia ve ark.(118) farelerde yaptığı deneysel bir çalışmada septik şok oluşturulan grupta kontrol grubuna göre SIRT-1 düzeyi azalmış olarak tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda antiinflamatuvar bir belirteç olarak SIRT-1 düzeyini çalıştık. Septik şok ve tedavi verdiğimiz grupları kontrol grubu ile karşılaştırdık. Septik şok grubunda ölçtüğümüz SIRT-1 düzeyi kontrol grubuna göre literatür ile uyumlu olarak saptadık. Septik şok grubunda SIRT-1 düzeyi kontrol grubuna göre %50'lik oranda anlamlı olarak azalmış tespit ettik. Bu bulgumuz SIRT-1'in

sepsiste düştüğünü ve sepsiste antiinflamatuvar belirteç olarak kullanabileceğini göstermektedir.

Sepsis için hala onaylanmış spesifik moleküler tedaviler yoktur. Sepsiste erken müdahale çok önemlidir. Sepsis için erken hastane bakımı, hızlı tanıma, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi, enfeksiyöz kaynakların ortadan kaldırılması (örneğin, enfekte kalıcı kateterlerin çıkarılması) ve düşük kan basıncı veya yüksek laktatı olan hastalar için intravenöz sıvılar ve vazopresörler ile resüsitasyona odaklanılmalıdır (17). Seymour ve ark. (119) 49 331 hastayı kapsayan yakın tarihli bir gözlemsel çalışmasında, bu tedavilerin hemen uygulanması sağkalımın artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Daha erken tedavi ayrıca patojen istilası süresini, konak yanıtını ve konak-patojen etkileşimini en aza indirerek sepsise bağlı komplikasyon riskini azaltacaktır.

Vitaminler, anti-inflamatuar ve antioksidan etkilere yol açarak, sepsis ile ilgili birçok biyolojik yolda kilit role sahip temel mikro besinlerdir.(120) Ayrıca, sepsis sırasında plazmadaki göreceli vitamin eksiklikleri yaygındır ve vitamin tedavisi, sepsisli hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda yapılan bazı gözlemsel ve randomize kontrol denemelerinde tedaviye yanıtı olumlu yönde katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, bir bütün olarak, vitaminlerin sepsisteki rolüne dair kanıtlar hala karışıktır (121).

Bizde çalışmamızda vitaminlerin bir kombinasyonu olan antiseptik ilaç adayını RJX'i kullandık. RJX C Vitamini, B12 vitamini, B1 vitamini, B2 vitamini, B3 vitamini ve B6 vitaminini içerir. Çalışmamızda RJX'in septik şok oluşturulan ratlarda inflamasyon ve akut böbrek hasarında koruyucu rolünü araştırdık. RJX'i iki farklı dozda kullandık. Bir grupta RJX 2.5 mL/kg, diğer grupta RJX 5 mL/kg kullandık.

Oksidatif stres, vasküler endotelin geçirgenliğini bozar ve normalde geçemeyecek moleküllerin geçişine neden olarak hücre hasarına yol açar. C vitamini, endotel geçirgenlik bariyerini sıkılaştıran bir antioksidandır, bu nedenle hücresel oksidatif strese bağlı endotelial geçirgenlik artışını önleyip önleyemeyeceğini May ve ark.(80) endotel hücre kültüründe araştırmıştır. C vitamini uygulandıktan sonra oksidatif stres altındaki artmış endotel geçirgenliğinin azaldığını tespit etmişlerdir. Bizde çalışmamızda oksidatif hasarın göstergesi olan serum MDA ve böbrek dokusunda MDA düzeyinde RJX uygulanan septik şok tablosundaki farelerde

tedavisiz septik şoktaki farelere göre anlamlı oranda azalma saptadık. Bu sonuçlar bize RJX'in antiokasidan etkilerini gösterir.

Tiamin pirofosfat tiaminin fosforlanmış ve aktif formudur. Tiamin pirofosfattaki eksiklik, Kreb's döngüsünü inhibe ederek oksidatif metabolizmayı ve adenosin trifosfat üretimini devre dışı bırakır. Tiamin eksikliği laktik asidoz, hipotansiyon ve ölüme neden olabilir. Septik şok hastaları, artan mitokondriyal oksidatif stres, olası azalmış besin alımı ve altta yatan komorbid durumlar nedeniyle özellikle tiamin eksikliği riski altında olabilir (122). Woolum ve ark. (83) septik şok ile başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada başvurudan sonraki 24 saat içinde tiamin uygulaması, kontrol grubuna kıyasla laktat klirensinde artma ve 28 günlük mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir. Moskowitz ve ark (123) septik şoklu hastalarda yaptıkları çalışmada sepsis ilişkili ABH'de tiamin tedavisinin renoprotektif etkisini araştırmışlardır. Tiamin tedavisi alan septik şoklu hastalarda tiamin almayan septik şoklu hastalara göre daha düşük serum kreatinin seviyesi ve RRT'ye ilerleme oranının daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bizde yaptığımız çalışmada septik şok oluşturduğumuz RJX tedavisi verdiğimiz gruplarda BUN ve kreatinin düzeylerini tedavisiz septik şok grubunda göre azalmış olarak saptadık. Bu sonuçlar ışığında RJX tedavisinin sepsis ilişkili ABH'de etkin olabileceğini düşünüyoruz.

Toyosawa ve ark. (84) sepsis ve septik şok tablosundaki hastalarda yaptığı bir çalışmada B2 vitamini ile tedavi ettikleri hastalarda, sepsis patogenezinde rol oynayan sitokin ve NO düzeylerinin azaldığı ve muhtemelen bakterileri yükünün azaldığını saptamışlardır. Ayrıca B2 vitamini ile tedavi edilen grupta hastalarda 28 günlük mortalitenin azalmıştır. Bu çalışmada bakılan bazı sitokinler, bizimde çalıştığımız TNF- α , IL-6 ve IL-1 β 'dir. Biz de çalışmamızda RJX ile tedavi ettiğimiz septik şoklu farelerde tedavisiz septik şoklu gruba oranla bu sitokinlerin seviyelerinde anlamlı azalma oldu. Bu sonuçlar RJX'in antiinflamatuvar etkilerini göstermektedir.

Yuan ve ark. (85) fareler üzerinde yaptıkları deneysel septik şok modelinde B3 vitamininin teröpatik etkilerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada bizimde çalıştığımız proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, TNF- α düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla BUN düzeylerini ölçmüşlerdir. Tedavisiz septik şok grubunda artan IL-6, TNF- α ve BUN düzeyleri, B3 vitamini ile tedavi edilen septik şok grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Bizde çalışmamızda tedavisiz

septik şok grubunda artan BUN, kreatin, IL-6, IL-1 β , TNF- α düzeylerini RJX ile tedavi ettiğimiz septik şok grubunda azalmış olarak saptadık.

Demirci ve ark. (124) yaptıkları deneysel bir çalışmada septik şok oluşturdıkları ratlarda B5 vitamininin koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Septik şok oluşturdıkları grupta ALT, AST, üre, kreatinin, laktat, prokalsitonin, TNF- α , IL-1 β , böbrek MDA düzeyleri artmış olup b5 vitamini ile tedavi ettikleri grupta azalmıştır. Bizimde çalışmamızda septik şok grubunda BUN, kreatinin, TNF- α , IL-1 β , IL-6, TREM-1, serum MDA, böbrek MDA düzeylerinin arttığını ve SIRT-1 düzeyinin azaldığını saptadık. RJX ile tedavi ettiğimiz septik şoklu iki grupta BUN, kreatinin, TNF- α , IL-1 β , IL-6, TREM-1, serum MDA, böbrek MDA düzeylerinin azaldığını ve SIRT-1 düzeyinin arttığını tespit ettik.

Giustina ve ark. (89) ratlarda yaptıkları deneysel septik şok modelinde B6 vitamininin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini araştırmışlardır. B6 vitamini ile tedavi edilen septik şoklu ratlarda karaciğer ve akciğerde inflamasyonun, MDA seviyesinin azaldığını gösterdiler. Bizde çalışmamızda RJX ile tedavi ettiğimiz septik şoklu grupta tedavisiz gruba oranla proinflamatuvar belirteçlerde ve MDA' nın böbrek dokusu ve serumda azaldığını saptadık. Böylece RJX'in septik inflamasyonu ve oksidatif stresi modüle etmede olumlu etkiler gösterir.

Vitamin B12, anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Gözlemsel insan septik şok çalışmalarında intravenöz vitamin B12 kullanımına ilişkin herhangi bir rapor bulunmamaktadır (91).

Jiang ve ark. (93) yaptıkları bir meta-analizde hipomagnezeminin yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda prognoz üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hipomagnezemi, yüksek sepsis riski, mekanik ventilasyon ihtiyacında artış ve yoğun bakımda kalış süresinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Noormandi ve ark. (125) ağır sepsisli hastalarda magnezyum takviyesinin laktat klirensi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, art arda 3 gün boyunca serum Mg düzeyini 3 mg/dl'ye yakın tutmak için Mg takviyesi, ciddi sepsisli kritik hastalarda laktat klirensini hızlandırdığı saptanmış. Lee ve ark. (126) ratlarda yaptıkları deneysel septik şok modelinde magnezyum sülfatın akciğer hasarı üzerindeki iyileştirici etkilerine bakmışlardır. Magnezyum sülfatı farklı dozlarda septik şoklu ratlara uygulamışlardır. Magnezyum sülfatın akciğer inflamatuvar yanıtını, oksidatif stresi ve akut akciğer

hasarını doza bağılı bir şekilde hafiflettiğini saptamışlardır. Bizimde çalışmış olduğumuz IL-6 ve doku MDA düzeylerine bakmışlardır. Septik şok grubunda artan IL-6 ve MDA düzeyleri magnezyum sülfat ile tedavi edilen gruplarda azalmıştır. Bizim çalışmamızda da septik şok grubunda artmış olan IL-6, serum ve böbrek MDA düzeylerini RJX ile tedavi ettiğimiz gruplarda anlamlı olarak azalmış saptadık.

Castro ve ark. (127) fareler üzerinde yaptığı deneysel bir çalışmada antioksidan tedavisinin Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)'ün neden olduğu akciğer pulmoner inflamasyonu ve akciğer hasarını üzerindeki iyileştirici etkiler araştırmışlardır. Farelere, bir antioksidan olan oral yoldan uygulanan bütillenmiş hidroksianisol (BHA) verilmiştir. Bronkoalveolar lavajda (BAL) antioksidan tedavinin etkilerini belirlemek amacıyla oksidatif hasar belirteçleri, sitokinler, kemokinler ve lökotrienler ölçülmüştür. Çalışılan belirteçlerden bazıları MDA, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α olmak üzere bizimde çalıştığımız belirteçlerdir. Bu çalışmada antioksidan tedavi ile oksidatif hasar belirteci olan MDA düzeyinde azalma saptanmıştır ve proinflatuar belirteç olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinde azalma saptanmıştır. Yaptığımız çalışmamızda RJX'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini göstermek amacıyla septik şok oluşturduğumuz farelere RJX uyguladık. Elde ettiğimiz sonuçlar RJX ile tedavi ettiğimiz septik şok grubunda tedavisiz septik şok grubuna göre serum ve böbrek dokusunda ölçtüğümüz MDA düzeylerinde anlamlı olarak azalma saptadık. İnflatuar belirteçler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerine baktığımızda septik şok grubunda artmış olup, RJX ile tedavi ettiğimiz septik şoktaki farelerde bu sitokinlerde anlamlı ölçüde azalma saptadık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar rejuvinixin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini göstermektedir.

Bir diğer proinflatuar belirteç olan TREM-1 ile ilgili bizim çalışmamıza benzer bir çalışma rapor edilmemiştir. Zhang ve ark.(128) yaptıkları bir çalışmada ratlarda diyabetik nefropati oluşturarak vitamin D ile tedavi etmişlerdir. Diyabetik nefropati oluşturulan ratların böbrek dokularında makrofaj infiltrasyonunun ve TREM-1 ekspresyonunun arttığını, ancak vitamin D'nin TREM-1'i azaltarak bu ilerlemeyi önemli ölçüde engellediğini gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda septik şok oluşturduğumuz grupta TREM-1 seviyelerinde artmış olarak saptadık ve RJX ile tedavi ettiğimiz gruplarda azaldığını tespit ettik.

İnflamatuvar yanıtı baskılayan doku ve organ hasarının engellemesinde rol oynayan SIRT-1 ile ilgili bizim çalışmamıza benzer bir çalışma rapor edilmemiştir. Çalışmamızda septik şok oluşturduğumuz farelerde azalan SIRT-1 düzeyini RJX ile tedavi ettiğimiz septik şoklu farelerde anlamlı derecede artmış olarak saptadık.

Çalışmamızda septik şok oluşturduğumuz fareleri rastgele üç gruba ayırıp bir grubu tedavisiz izledik diğer iki grubada farklı dozlarda RJX uyguladık. Bir gruba RJX 2.5 mL/kg uyguladık, diğer gruba da RJX 5 mL/kg uyguladık. Grupları birbiriyle karşılaştırdığımızda anlamlı sonuçlar elde ettik.

RJX'in akut böbrek hasarındaki iyileştirici etkilerini değerlendirmek amacıyla ölçtüğümüz BUN ve kreatinin sonuçlarına bakarsak; septik şoklu grupta 1,9 kat artan BUN düzeyi, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %21 oranında azaldı, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %36 oranında azaldı. Kreatinin sonuçlarına bakarsak septik şoklu grupta 2 kat artan kreatinin düzeyi, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %25'lik azalma saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %40'lık azalma saptadık. Bu sonuçlar bize RJX'in sepsis ilişkili ABH'de yüksek dozda iyileştirici etkisinin daha fazla olduğunu gösterir.

RJX'in antioksidan etkisini değerlendirmek amacıyla ölçtüğümüz serum ve böbrek dokusu MDA düzeylerine bakarsak; septik şoklu grupta 3,9 kat artan serum MDA, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %25'lik azalma saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %51'lik azalma saptadık. Böbrek MDA düzeylerine bakarsak septik şoklu grupta 2,4 kat artan serum MDA, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %29'luk azalma saptadık. RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %41'lik azalma saptadık. Bu sonuçlar bize sepsiste oksidatif hasarın baskılanmasında RJX yüksek dozlarda daha etkili olduğunu gösterir.

RJX'in antiinflamatuvar etkilerini değerlendirmek amacıyla IL-1 β , IL-6, TNF- α , SIRT-1 ve TREM-1 seviyelerini ölçtük. Septik şoklu grupta %100 oranında artan IL-1 β seviyesinde, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %15'lik azalma saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %30'luk azalma saptadık. Septik şoklu grupta %185 oranında artan IL-6 seviyesinde, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %32'lik azalma saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %90'luk azalma saptadık. Septik şoklu grupta %90 oranında artan TNF- α seviyesinde, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %16'lık azalma saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi

ettiğimiz grupta da %50'lik azalma saptadık. Septik şoklu grupta %125 oranında artan TREM-1 seviyesinde, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %28'lik azalma saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %84'lük azalma saptadık. Septik şoklu grupta %50 oranında azalan SIRT-1 seviyesinde, RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta %40'lık artış saptadık, RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta da %90'lık artış saptadık. Bu sonuçlar da RJX'in antiinflamatuvar etkisini yüksek dozda daha belirgin olduğunu gösterir.

Aslan ve ark. (129) sepsise nedeni ile ölen 27 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Ölümünden sonra hastalardan böbrek biyopsisi alınmıştır. Histopatolojik incelemede kontrol grubuna göre sepsis grubunda glomerüller ve tübülointerstisyel kompartmanlarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu önemli derecede arttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da sepsis grubunda hidropik dejenerasyonda ve inflamatuvar hücrelerde yoğun şekilde artış saptadık. RJX ile tedavi edilen gruplarda inflamatuvar hücrelerde ve hidropik dejenerasyonda azalma olduğunu gördük. RJX 5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz grupta RJX 2.5 mL/kg ile tedavi ettiğimiz gruba göre histopatolojik olarak daha fazla iyileşme saptadık. Bu sonuçlarla RJX'in antiinflamatuvar etkilerini histopatolojik olarak da görmüş olduk. Yüksek doz RJX'in iyileştirici etkisinin daha fazla olduğunu sonucuna vardık.

RJX'in içerdiği vitaminlerle ilgili ayrı ayrı veya kombinasyonlar halinde hastalar ve hayvan grupları üzerinde çalışmalar yapılmış olup etkinlikleri büyük oranda gösterilmiştir. Ama 6 vitamini içeren Rejuvinix veya multivitamin kombinasyonları ile sepsis veya septik şok üzerinde pek çalışma yapılmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında RJX her iki farklı dozda uygulandığında antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olduğu sonucunu vardık. Ancak yüksek dozda uyguladığımızda aldığımız yanıt daha iyi olmuştur. Böylece yüksek doz RJX tedavisi sepsis ve septik şok tablosundaki inflamasyonu ve oksidatif hasarı baskılamak için destek tedavisi olabileceği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *Bmj* 2019; 364: 4891-4894.
2. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1699-1713.
3. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med* 2015; 43: 1928-1937.
4. Skube SJ, Katz SA, Chipman JG, Tignanelli CJ. Acute Kidney Injury and Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 216-224.
5. Irwin RS RJ. Yoğun Bakım Tıbbı (Çev.: Turhan S.Ç). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 1855-1869.
6. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 103-110.
7. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-336.
8. Şen S, Kamit F, İşgüder R, Yazıcı P, Bal Z, Devrim İ, et al. Surface TREM-1 as a Prognostic Biomarker in Pediatric Sepsis. *Indian J Pediatr* 2021; 88: 134-140.
9. Yang H, Bi Y, Xue L, Wang J, Lu Y, Zhang Z, et al. Multifaceted Modulation of SIRT1 in Cancer and Inflammation. *Crit Rev Oncog* 2015; 20: 49-64.
10. Uckun FM, Carlson J, Orhan C, Powell J, Pizzimenti NM, van Wyk H, et al. Rejuveinix Shows a Favorable Clinical Safety Profile in Human Subjects and Exhibits Potent Preclinical Protective Activity in the Lipopolysaccharide-Galactosamine Mouse Model of Acute Respiratory Distress Syndrome and Multi-Organ Failure. *Front Pharmacol* 2020; 11: 594321.
11. Kao SJ, Liu DD, Su CF, Chen HI. Niacinamide abrogates the organ dysfunction and acute lung injury caused by endotoxin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50: 333-342.

12. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am* 2020; 104: 573-585.
13. Cankurtaran M KA. Sepsiste renal hemodinami ve mediyatörler. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2002: 202-208.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
16. Yorgancı K Sİ. Sepsis ve İlgili Tanımlamalar. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 75-79.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377.
18. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762-774.
19. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 906-911.
20. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018; 392: 75-87.
21. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: 495-512.

22. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 259-272.
23. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 10: 204-212.
24. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e187571.
25. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 410-415.
26. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-873.
27. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1213-1228.
28. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-851.
29. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J* 2019; 49: 160-170.
30. De La Rica AS, Gilsanz F, Maseda E. Annals of translational medicine. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. 2016; 4: 144-149.
31. Mitchell E, Pearce MS, Roberts A. Gram-negative bloodstream infections and sepsis: risk factors, screening tools and surveillance. *Br Med Bull* 2019; 132: 5-15.
32. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.
33. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138-150.
34. Karaalı R. Sepsis patogenezi. *Klimik Gelişim*, 2009.

35. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
36. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016; 353: 1585-1590.
37. Carsetti A, Aya HD, Pierantozzi S, Bazurro S, Donati A, Rhodes A, et al. Ability and efficiency of an automatic analysis software to measure microvascular parameters. *J Clin Monit Comput* 2017; 31: 669-676.
38. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence* 2014; 5(1): 66-72.
39. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 227-236.
40. Sepsis ve Septik Şok. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2002; 37: 131-40.
41. Bennett JE, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. . Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences 2014; 2: 377-401.
42. Lee J, Levy MM. Treatment of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: Current Evidence-Based Practices. *R I Med J* 2013; 102: 18-21.
43. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 797-808.
44. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 809-818.
45. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 3251-3276.
46. Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, Oberg E, Kirkegaard PR, Maymann-Holler N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J* 2014; 61: 4811.

47. Boddi M, Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 167-181.
48. De Waele E, Malbrain M, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review *Nutrients* 2020; 12(2).
49. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. *Shock*. 2017; 47: 41-46.
50. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 517-528.
51. Lv S, Han M, Yi R, Kwon S, Dai C, Wang R. Anti-TNF- α therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014; 68(4): 520-528.
52. Song R, Kim J, Yu D, Park C, Park J. Kinetics of IL-6 and TNF- α changes in a canine model of sepsis induced by endotoxin. *Vet Immunol Immunopathol*. 2012; 146: 143-149.
53. Güner I, Özmen DB. Sitokinler T *Klin J Med Sci* 1997; 17: 65-74
54. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-book: Elsevier Health Sciences. 2014.
55. Uusitalo-Seppälä R, Koskinen P, Leino A, Peuravuori H, Vahlberg T, Rintala EM. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 883-890.
56. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22: 189-195.
57. Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2564-2575.
58. Xiong S, Hong Z, Huang LS, Tsukasaki Y, Nepal S, Di A, et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J Clin Invest* 2020; 130: 3684-3698.

59. Murao A, Arif A, Brenner M, Denning NL, Jin H, Takizawa S, et al. Extracellular CIRP and TREM-1 axis promotes ICAM-1-Rho-mediated NETosis in sepsis. *Faseb J* 2020; 34: 9771-9786.
60. Gao R, Ma Z, Hu Y, Chen J, Shetty S, Fu J. Sirt1 restrains lung inflammasome activation in a murine model of sepsis. *AJP-LCMP* 2015; 308: 847-853.
61. Li L, Liu M, Cao M, He T, Bai X. Research progress on SIRT1 and sepsis. *Histol Histopathol* 2019; 34: 1205-1215.
62. Weiss SL, Deutschman CS. Elevated malondialdehyde levels in sepsis - something to 'stress' about? *Crit Care* 2014; 18: 125-130.
63. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Domínguez-Rodríguez A, Labarta L, Díaz C, et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Crit Care* 2013; 17: 290.
64. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med* 2017; 167: 66-80.
65. Farrar A. Acute Kidney Injury. *Nurs Clin North Am* 2018; 53(4): 499-510.
66. Tyagi A, Aeddula NR. Azotemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC, 2021.
67. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015; 87(1): 62-73.
68. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2): 31-35.
69. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2012; 86(7): 631-639.
70. Jacob J, Dannenhoffer J, Rutter A. Acute Kidney Injury. *Prim Care* 2020; 47: 571-584.
71. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int* 2019; 96: 1083-1099.

72. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
73. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1614-1618.
74. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14: 417-427.
75. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 816-828.
76. Uckun FM, Orhan C, Powell J, Sahin E, Ozercan IH, Volk M, et al. Non-clinical safety profile and pharmacodynamics of two formulations of the anti-sepsis drug candidate Rejuveinix (RJX). *Biomed Pharmacother* 2021; 141: 823-827.
77. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18: 99-101.
78. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 1: 141 -149.
79. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9: 1211-1214.
80. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 2011; 37: 46-50.
81. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 32-34.
82. Lindenbaum GA, Larrieu AJ, Carroll SF, Kapusnick RA. Effect of cocarboxylase in dogs subjected to experimental septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17: 1036-1040.
83. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Thompson Bastin ML, Morris PE, Flannery AH. Effect of Thiamine Administration on Lactate Clearance and Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med* 2018; 46: 1747-1752.

84. Toyosawa T, Suzuki M, Kodama K, Araki S. Highly purified vitamin B2 presents a promising therapeutic strategy for sepsis and septic shock. *Infect Immun* 2004; 72(3): 1820-1823.
85. Yuan H, Wan J, Li L, Ge P, Li H, Zhang L. Therapeutic benefits of the group B3 vitamin nicotinamide in mice with lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *Pharmacol Res.* 2012; 65: 328-37.
86. Kohlmeier M. *Nutrigenetics: applying the science of personal nutrition*: Academic Press; 2012.
87. Spry C, Macuamule C, Lin Z, Virga KG, Lee RE, Strauss E, et al. Pantothenamides are potent, on-target inhibitors of *Plasmodium falciparum* growth when serum pantetheinase is inactivated. *PLoS One* 2013; 8: e54974.
88. Corinti D, Chiavarino B, Scuderi D, Frascchetti C, Filippi A, Fornarini S, et al. Molecular Properties of Bare and Microhydrated Vitamin B5-Calcium Complexes. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2):692-696.
89. Giustina AD, Danielski LG, Novochadlo MM, Goldim MPS, Joaquim L, Metzker KLL, et al. Vitamin B6 reduces oxidative stress in lungs and liver in experimental sepsis. *An Acad Bras Cienc* 2019; 91(4): e20190434.
90. Romain M, Svirid S, Linton D, Stav I, van Heerden PV. The role of vitamin B12 in the critically ill-a review. *Anaesthesia and Intensive Care* 2016; 44: 447-452.
91. Wald EL, Badke CM, Hintz LK, Spewak M, Sanchez-Pinto LN. Vitamin therapy in sepsis. *Pediatr Res* 2021: 1-9.
92. Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Ghaini MR, Abdollahi M, Sharifzadeh M, et al. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *Excli J* 2017; 16: 464-482.
93. Jiang P, Lv Q, Lai T, Xu F. Does Hypomagnesemia Impact on the Outcome of Patients Admitted to the Intensive Care Unit? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock.* 2017; 47: 288-295.
94. Sahin K, Orhan C, Kucuk O, Sahin N, Tuzcu M, Er B, et al. A Dose-Dependent Effect of Carnipure(®) Tartrate Supplementation on Endurance Capacity, Recovery, and Body Composition in an Exercise Rat Model. *Nutrients.* 2020; 12(5):1519-1524.

95. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, Tennenbaum T, Lichti U, Yee D, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995; 269(5221): 230-234.
96. Orhan C, Er B, Deeh PBD, Bilgic AA, Ojalvo SP, Komorowski JR, et al. Different Sources of Dietary Magnesium Supplementation Reduces Oxidative Stress by Regulation Nrf2 and NF- κ B Signaling Pathways in High-Fat Diet Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199: 4162-4170.
97. Erten F, Orhan C, Tuzcu M, Er B, Defo Deeh PB, Sahin N, et al. Salacia chinensis exerts its antidiabetic effect by modulating glucose-regulated proteins and transcription factors in high-fat diet fed-streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Food Biochem* 2020; 44(12): e13513.
98. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med.* 2011; 37(2): 241-248.
99. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28: 436-446.
100. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; 36: 198-203.
101. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama.* 2005; 294(7): 813-8.
102. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 344-53.
103. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1510-1518.
104. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, Singbartl K, Palevsky PM, Pike FL, et al. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. *Am J Res Crit Care Med* 2016; 193: 281-287.

105. Zhao Y, Feng X, Li B, Sha J, Wang C, Yang T, et al. Dexmedetomidine Protects Against Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury by Enhancing Autophagy Through Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Front Pharmacol* 2020; 11: 128.
106. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50: 23-36.
107. Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units *Shock* 2016; 46: 254-260.
108. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75(4): 342-347.
109. Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballesteros P, et al. [Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 8, interleukin 6, and C-reactive protein for detecting bacteremia and fungemia in cancer patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 273-277.
110. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira AM, Rustagi A, Roque J, Asuni A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight*. 2020; 5(17): e140289
111. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 2000; 164(10): 4991-4995.
112. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001; 410: 1103-1107.
113. Cao C, Gu J, Zhang J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases. *Front Med* 2017; 11: 169-177.
114. Giamarellos-Bourboulis EJ, Zakyntinos S, Baziaka F, Papadomichelakis E, Vitzili S, Koutoukas P, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32(2): 237-243.

115. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 53-57.
116. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y, Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19(1): 223-227.
117. Ogilvie AC, Groeneveld AB, Straub JP, Thijs LG. Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intensive Care Med* 1991; 17: 40-44.
118. Jia Y, Li Z, Cai W, Xiao D, Han S, Han F, et al. SIRT1 regulates inflammation response of macrophages in sepsis mediated by long noncoding RNA. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 784-792.
119. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235-2244.
120. Corcoran T, O'Neill M, Webb S, Ho K. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37(2): 254-60.
121. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44: 360-366.
122. Costa NA, Gut AL, de Souza Dorna M, Pimentel JA, Cozzolino SM, Azevedo PS, et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2014; 29: 249-252.
123. Moskowitz A, Andersen LW, Cocchi MN, Karlsson M, Patel PV, Donnino MW. Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock. A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 737-741.

124. Demirci B, Yilmaz M, Uysal HB. Protective effect of dexpanthenol (vitamin B5) in a rat model of LPS-induced endotoxic shock. *Turkish Journal of Biochemistry* 2018; 43: 632-637.
125. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 175-184.
126. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma*. 2011; 70: 1177-1185.
127. Castro SM, Guerrero-Plata A, Suarez-Real G, Adegboyega PA, Colasurdo GN, Khan AM, et al. Antioxidant treatment ameliorates respiratory syncytial virus-induced disease and lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1361-1369.
128. Zhang X, Zhao Y, Zhu X, Guo Y, Yang Y, Jiang Y, et al. Active vitamin D regulates macrophage M1/M2 phenotypes via the STAT-1-TREM-1 pathway in diabetic nephropathy. *J Cell Physiol* 2019; 234: 6917-6926.
129. Aslan A, van den Heuvel MC, Stegeman CA, Popa ER, Leliveld AM, Molema G, et al. Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care* 2018; 22: 359-365.