



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LİPOPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN  
SEPTİK ŞOK İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK  
HASARINDA PİOGLİTAZONUN ETKİSİ**

DR. ÖMÜR KAMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:

Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL

**AYDIN-2019**

BU ÇALIŞMA BAP'TAN DESTEK ALMIŞTIR.

BAP NO:TPF-17025

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LİPOPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN  
SEPTİK ŞOK İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK  
HASARINDA PİOGLİTAZONUN ETKİSİ**

DR. ÖMÜR KAMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:  
Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL

**AYDIN-2019**

## TEŞEKKÜRLER

*Bu mesleğe başlamamda çok önemli yeri olan ve beni her zaman destekleyen annem ve bir defa dahi olsa beyaz önlükle göremese de her zaman benimle olduğuna inandığım babama, tez için ne kadar doğru bir rehber edindiğimi ilk andan beri gördüğüm, tezin her aşamasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana sabreden Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL'a, moral motivasyon destekleri için Ebru KAMAN, Ümit Yaşar KAMAN ve ailemizin en güzel parçası Umut Efe KAMAN'a, Dahiliye anabilimdalında ve rotasyonlarımda bana bir şeyler katmaya çalışan öğretim üyelerime, özveri ile çalışan başta Dr. Serra Alpözen olmak üzere sevgili çalışma arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan zevk alıp onur duyduğum ve şimdi yurdun dört bir tarafında iyi bir hekim olarak görev yapan başta Dr. Beyza Berna Önal, Dr. Abdülkadir Demir ve Dr. Eda Findos olmak üzere tüm intörn doktor arkadaşlarıma ve tıp fakültesine başladığım ilk anlarımdan beri her zaman yardımına koşan, en kötü anımda bana destek olan, tıp fakültesini bitememde büyük emeği olan fakülte hocam, tribün arkadaşım ve ikinci annem sevgili Dr. Öğretim Üyesi Funda Sibel Pala'ya en içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim...*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
GRAFİK DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsis Tanımları.....	3
2.1.1. qSOFA.....	7
2.2. Sepsis Epidemiyolojisi.....	8
2.3. Sepsis Etiyolojisi.....	9
2.4. Sepsis Risk Faktörleri.....	11
2.5. Sepsis Klinik Prezantasyon.....	11
2.6. Sepsis Patofizyolojisi.....	13
2.7. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı.....	15
2.8. Pioglitazon.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. Biyokimyasal Testler.....	25
3.1.1. Prokalsitonin.....	25
3.1.2. IL-1 $\beta$ .....	26
3.1.3. TNF- $\alpha$ .....	26
3.2. Doku Örnekleri.....	26
3.2.1. MDA.....	27
3.2.2. NO.....	27

3.2.3. GSH .....	27
3.2.4. Katalaz .....	27
3.3. Patolojik Değerlendirme .....	27
3.4. İstatistiksel Değerlendirme .....	28
4. BULGULAR .....	29
4.1. Doku Oksidan-Antioksidan Parametreleri Sonuęları ( MDA, NO, GSH ve CAT ): ...	29
4.2. Üre, Kreatinin ve Laktat Sonuęları .....	30
4.3. Patolojik Değerlendirme Sonuęları .....	33
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	40
ÖZET .....	41
SUMMARY .....	43
KAYNAKLAR .....	45

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo I.</b> Sepsisin Tanı Kriterleri .....	5
<b>Tablo II.</b> SOFA Skorlama Sistemi .....	8
<b>Tablo III.</b> Sepsis Etkenleri.....	10
<b>Tablo IV.</b> Sepsis Klinik Semptom ve Belirtileri.....	12
<b>Tablo V.</b> Sepsiste Laboratuvar Bulguları .....	13
<b>Tablo VI.</b> Virulans Faktörleri .....	14
<b>Tablo VII.</b> Renal Dokuda Oksidan-Antioksidan Parametrelerin Karşılaştırılması <sup>1</sup> .....	30
<b>Tablo VIII.</b> Rat Gruplarında İnflamatuvar Parametrelerin Sonuçları <sup>2</sup> .....	33

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. SIRS ile Sepsis İlişkisi .....	6
Şekil 2. Sepsis Patogenezi .....	15
Şekil 3. Çoklu Organ Yetmezliği Patogenezi.....	17
Şekil 4. Sepsis ve Sepsis İlişkili-ABH Patofizyolojisi .....	18
Şekil 5. Sepsiste Akut Böbrek Hasarı Oluşum Mekanizması .....	20
Şekil 6. TZD'un Glukoz ve Yağ Asitlerine Etkisi .....	22



## GRAFİK DİZİNİ

**Grafik 1.** Rat Gruplarında Kreatin Sonuçları ..... 31

**Grafik 2.** Rat gruplarında Laktat Sonuçları ..... 32





## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACCP</b>	: American College Of Chest Physicians (Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği)
<b>AIDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu)
<b>AKI</b>	: Acute Kidney Injury (Akut Böbrek Hasarı-ABH)
<b>ALI</b>	: Acute Lung Injury(Akut Akciğer Hasarı)
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ARDS</b>	: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
<b>AT-1</b>	: Anjiotensin-1
<b>BK</b>	: Beyaz Küre
<b>CAT</b>	: Catalaz(Katalaz)
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>GFH</b>	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör)
<b>GSH</b>	: Glutatyon
<b>IL-(1,2,4,6,8,10)</b>	: Interlokın-(1,2,4,6,8,10)
<b>INR</b>	: International Normalised Rate (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
<b>IR</b>	: İskemi-Reperfüzyon
<b>İNOS</b>	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentataz
<b>LBP</b>	: Lipopolisakkarit Bağlayan Protein

<b>LODS</b>	: Logistic Organ Dysfuction System (Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi)
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>M.Ö</b>	: Milattan Önce
<b>MCP-1</b>	: Monocyte Chemoattractant Protein-1 (Monosit Kemotaktik Protein-1)
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MODS</b>	: Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>MyD88</b>	: Myeloid Farklılaşma Primer Yanıt Geni
<b>NF-kB</b>	: Nukleer Faktor-Kappa Beta
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OAB</b>	: Ortalama Arteriyel Basınç
<b>PAF</b>	: Platelet Activating Faktor(Trombosit Aktive Edici Faktör)
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
<b>PPAR</b>	: Peroksizom Proliferatör İle Aktive Edilmiş Reseptör
<b>qSOFA</b>	: Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment (Hızlı-Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirilmesi)
<b>RRT</b>	: Renal Replasman Tedavisi
<b>RXR</b>	: Retinoid X Reseptörü
<b>SCCM</b>	: Society Of Critical Care Medicine (Yoğun Bakım Dernekleri)
<b>SIRS</b>	: Systemic Inflammatory Response Syndrome(Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SSC</b>	: Surviving Sepsis Campaign (Sepsiste Sağkalım Kampanyası)

- TGF-B** : Transforming Growth Faktör-Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta)
- TNF** : Tümör Nekroz Faktör
- TZD** : Thiazolidinediones
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü
- WHOLIS** : WHO Library Database (Dünya Sağlık Örgütü Kütüphane Veri Bankası)



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikler içeren bozulmuş yanıtıdır. 1970'lerden sonra Amerika Birleşik Devletinde her yıl yaklaşık 164000 vaka görülmekte olup bu sayı giderek artmaktadır. 1979-2000 yılları arasında yapılan bir araştırmada yıllık 1665000 vaka olduğu tahmin edilmektedir (1). Bu sayı her geçen gün artmaktadır. Tanı ve tedavisindeki gelişmelere karşın, mortalite fazlaca görülmeye devam etmektedir. Bu hastalar hayati risk taşıdıkları için yoğun bakım ünitelerinde izlenmektedir ve bundan dolayı maliyetleri sağlık sistemine yüksek olmaktadır (2,3).

Çeşitli enfeksiyon etmenleri sepsise neden olmaktadır. Gram pozitif bakteriler daha sık görülmesine rağmen gram negatif bakteriler önemli bir yer kaplamaktadır (4). Son dekatlarda ise fungal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. Sepsis ve inflamatuvar yanıt, çoklu organ yetersizlik sendromu (Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu-MODS) ve ölüme neden olabilmektedir. Çoklu organ yetersizlik sendromu gelişiminden enflamatuvar mediyatörler, endotel hasarı, bozulmuş hemostazis ve mikrosirkülatuvar anormallikler gibi organizma ilişkili faktörler sorumlu tutulmaktadır (5,6).

Akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury-AKI), genellikle geri dönüşümlü glomerüler filtrasyon hızının azalmasıdır. Bu durum kan üre azotu, kreatinin ve böbrek tarafından atılan diğer metabolitlerin kan düzeyinin artmasına neden olur. Etyolojisinde birçok neden vardır. En sık etyolojik nedenler: prerenal nedenler (kalp yetmezliği veya karaciğer siroz gibi üçüncü boşluklara volüm kaybı...), iskemiye bağlı akut tübüler nekroz, nefrotoksik ajan kullanımı veya sepsis... (7).

Sepsisteki hastalarda akut böbrek hasarı çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olup mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden biridir (8). Hastaneye yatan hastaların %5'inde, yoğun bakım hastalarının %35'inde geliştiği görülmektedir. Bunların çoğu çoklu organ yetmezliğinin bir parçasıdır. Renal replasman tedavisine (RRT) rağmen hastaların yaklaşık yarısı hayatını kaybetmektedir (9).

İki grup ilaç insülin direnci üzerine etkilidir. Biri biguanidler (metformin), diğeri thiazolidinedionlar (rosiglitazon ve pioglitazon). Pioglitazon karaciğer, kas ve yağ

dokusunda insülin duyarlılığını arttırarak etki gösterir (10). TZD'lerin hangi mekanizma ile çalıştıkları tam olarak anlaşılmasına rağmen ligand bağlanmasına cevap olarak gen ekspresyonunu düzenleyen peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptöre (PPAR) bağlanır ve bu reseptörü aktive ederek etki gösterir (10,11). PPAR-gama konsantrasyonu obez ve diyabetik hastaların kas-iskelet sisteminde serum insülin konsantrasyonu ile korele bir şekilde artmaktadır.

İnsan adipositlerinde TZD tedavisinin, lipid depolanmasını teşvik eden genlerin ekspresyonunu arttırdığı ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyona ilişkili gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle TDZ'lerin insülin duyarlılaştırıcı etkisi, kısmen adipoz doku üretiminin PPAR-gama aktivasyonu yoluyla düzenlenmesi ile ilgilidir (12).

Bu çalışmada amacımız, yüksek mortaliteye neden olan sepsiste oluşan çoğul organ yetmezliğinin bir parçası olan akut böbrek hasarına etkili olabilecek diyabet ilacı olmasına rağmen anti inflamatuar özelliği bulunan pioglitazonun etkisini görmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis Tanımları

Sepsis “bakteri varlığında hayvan veya sebze veya organik maddenin bozulması” demek olup Yunanca “sepo” kelimesinden gelmektedir. M.Ö. 400 yılında Hippocrates tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır (13).

Sepsis günümüzde çeşitli nedenlere karşı konakçı savunmasının geliştirdiği yanıtla bağlı ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerle seyreden, acil tedavi gerektiren ve ciddi mortaliteye neden olan klinik bir tablodur (14, 15).

Sepsis fizyopatolojisindeki gelişmelere rağmen, terminolojide oluşan karmaşanın aydınlatılması amacı ile American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) uzlaşma komitesi tarafından sepsisin tanımı, evrenmesi ve tedavisi için 1991 yılında toplantı düzenlenip, 1992 yılında rapor yayımlanmıştır (16).

Konsensus toplantılarındaki bu tanımlamalara göre:

- **Enfeksiyon:** Mikroorganizmaların, steril olan konak dokularında bulunması veya mikroorganizma invazyonu ile oluşan inflamatuvar yanıtıdır.
- **Bakteriyemi:** Bakterinin kan dolaşımında olmasıdır ve tanısı kültür pozitifliği ile konur.
- **Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu:** Enfeksiyon ilişkili veya ilişkisiz nedenlerle başlayan sistemik inflamatuvar yanıtıdır.

Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması

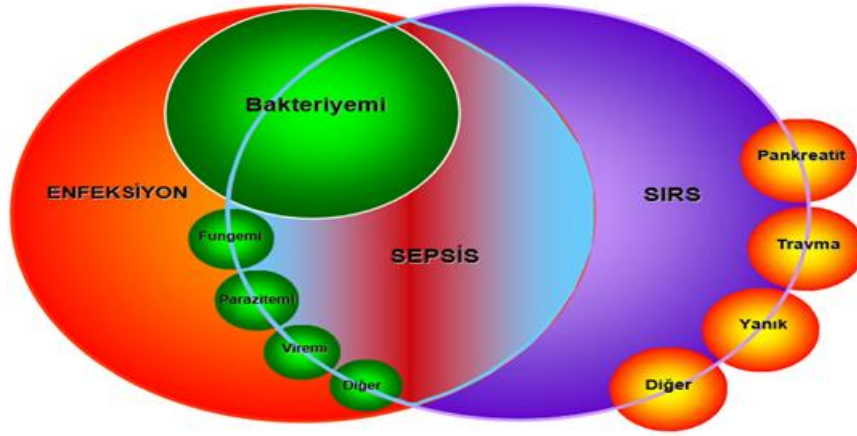
1. Vücut ısısının 38 °C’den yüksek veya 36 °C’den düşük olması,
2. Kalp tepe atımının 90/dk’nın üzerinde olması,
3. Solunum sayısının 20/dk’dan veya PaCO<sub>2</sub>’nin 32 mmHg fazla olması,
4. Lökosit sayısının 12000 / $\mu$ L’den fazla veya 4000 / $\mu$ L’den düşük olması veya periferik yaymada %10’un üzerinde band formu bulunması.

- **Sepsis:** Enfeksiyonun sistematik göstergeleri ile birlikte enfeksiyon (muhtemel ya da belgelenmiş) varlığı olarak tanımlanır. 2012 yılında yayınlanan sepsis tanımlamasında, bir dizi tanı kriterleri belirlenmiştir. Kriterler arasında hemodinamik bozukluk, arteryel hipoksi, oligüri, koagulasyonda ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yer almaktadır. Ancak bu kriterler başka hastalıklarda da görülmesi nedeniyle sepsise özgü değildir (**Tablo I**).
- **Ağır Sepsis:** Sepsis üzerine eklenen organ disfonksiyonları, perfüzyon yetersizliği veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Dolaşım yetmezliği sonucu gelişen perfüzyon bozukluğuna bağlı laktik asit seviyesinde artış, idrar çıkışında azalma ve mental fonksiyonlarda akut değişiklikler görülebilir.
- **Septik şok:** Sepsiste yeteri kadar hidrasyona rağmen, hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesidir. Perfüzyon bozukluğu geliştiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.
- **Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS):** Akut hastalık tablosu içinde olan hastada çoklu organ fonksiyon bozukluğu bulunmasıdır.

**Tablo I.** Sepsisin Tanı Kriterleri

Sepsis için tanısal kriterler
Belgelenmiş ya da şüpheli enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:
Genel değişkenler <ul style="list-style-type: none"><li>• Ateş (&gt; 38,3°C)</li><li>• Hipotermi (santral sıcaklık &lt; 36°C)</li><li>• Kalp atış hızı yaş için normal değere göre &gt; 90/dk ya da yaşa göre normal değer 2 standart sapma yukarısı</li><li>• Takipne</li><li>• Bilinç durumunda değişiklik</li><li>• Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca &gt; 20mL/kg)</li><li>• Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu &gt; 140mg/dL ya da 7.7mmol/L)</li></ul>
İnflamatuvar değişkenler <ul style="list-style-type: none"><li>• Lökositoz (Beyaz küre &gt; 12000 <math>\mu</math> L-1)</li><li>• Lökopeni (Beyaz küre &lt; 4000 <math>\mu</math> L-1)</li><li>• Normal beyaz küre sayısı ve immatür formların %10'dan fazla olması</li><li>• Normal değer 2 standart sapma üzerinde plazma C-reaktif protein düzeyi</li><li>• Normal değer 2 standart sapma üzerinde plazma prokalsitonin düzeyi</li></ul>
Hemodinamik değişkenler <ul style="list-style-type: none"><li>• Arteriyel hipotansiyon (erişkinde SKB &lt; 90mmHg, OAB &lt; 70mmHg veya SKB'nda &gt; 40mmHg azalma veya normal yaşa göre 2 standart sapma daha düşük)</li></ul>
Organ disfonksiyon değişkenleri <ul style="list-style-type: none"><li>• Arteriyel hipoksemi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300)</li><li>• Akut oligüri (uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı &lt; 0.5 mL/kg/saat)</li><li>• Kreatinin artışı &gt; 0.5 mg/dL ya da 44.2 <math>\mu</math> mol/L</li><li>• Koagülasyon anormallikleri (INR &gt; 1.5 ya da aPTT &gt; 60 saniye)</li><li>• İleus</li><li>• Trombositopeni (&lt; 100000 <math>\mu</math> L-1)</li><li>• Hiperbilirübinemi (plazma total bilirübin &gt; 4 mg/dL ya da 70 <math>\mu</math> mol/L)</li></ul>
Doku perfüzyon değişkenleri <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperlaktatemi (&gt; 1 mmol/L)</li><li>• Azalmış kapiller yeniden dolum ya da deride beneklenme</li></ul>
SKB: Sistolik Kan Basıncı, OAB: Ortalama Arteriyel Basıncı, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı





**Şekil 1.** SIRS ile Sepsis İlişkisi

Daha sonrasında 2004, 2008, 2012, 2016 ve 2018 yıllarında yapılan toplantılar ile sepsiste sağkalm kampanyası (Surviving Sepsis Campaign, SSC) kriterleri ortaya çıkarılmış ve ilgili klinisyenlerin sepsis yönetiminde aynı dili konuşmaları ve yüksek standartta hasta bakımının sağlanması için zemin hazırlanmıştır (17-20).

Bahsedilen tanımlar uzun yıllar kabul görmüş ve kullanılmış ancak patofizyolojideki yeni bilgiler ve buna bağlı yaklaşımlarla tanımlamalar tekrardan düzenlenmiştir. SSC 2012 rehberinde sepsis, iki veya daha fazla SIRS kriteri varlığında bilinen ya da şüphelenilen enfeksiyon odağının varlığı olarak tanımlanmıştır (18). Ancak bu tarihten sonra yapılan pek çok araştırmada sepsis tanımında yer alan SIRS kriterlerinin sepsis patofizyolojisini yeterince açıklayamaması, sensitivitesinin yeterli olmaması, hastalığın ağırlık derecesini değerlendirmede yeterli olmaması gibi sebeplerden dolayı sepsis tanımından çıkarılması gerektiği öngörülmüştür (21). Bütün bu nedenlerden dolayı, 2016 yılında düzenlenen “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3)” toplantısında sepsis tanımı tekrar gözden geçirilmiş, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtına bağlı organ fonksiyon bozukluğu şeklinde değiştirilmiştir. Şiddetli sepsis tanımlaması ve SIRS kriterlerinin kullanılmaması önerilmiştir. Bu yeni tanımda, sepsis olgularının tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği varlığı şartı yer almıştır. Bu organ işlev bozukluğu “Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA)” skora sistemi ile değerlendirilmiş ve skorda 2 puan ve daha fazla artış organ yetmezliği olarak tanımlanmıştır.(**Tablo II**) Rehber yeni eklenen

hızlı SOFA (quick SOFA-q SOFA) skorlaması ile yatak başında sepsis ön değerlendirmesinin yapılabileceği vurgulanmıştır. qSOFA yoğun bakım dışında sepsis olduğu şüphelenen hastalarda en faydalı skorlama sistemi olduğu görülmüştür (22). qSOFA'da üç komponent bulunmaktadır ve yatak başında ileri tetkik gerektirmeden fizik muayene bulguları yardımı ile yapılmaktadır. Her bir komponent bir puandır. 2 ve üzeri sepsis gelişme riskinin arttığını göstermektedir (23). qSOFA, yoğun bakıma yatışlarını hızlandırmak ve hastaların yakından izlemesini sağlamak için ve yoğun bakım üniteleri dışındaki sepsisle ilişkili çoklu organ yetmezliğinin gözden geçirilmesi ve acil servislerde hastaların erken tanı ve tedavisini başlatmak için geliştirilmiştir. qSOFA skorunda iki veya daha fazla artış hastane mortalitesini 3 ila 14 kat artırmaktadır. qSOFA skoru sepsis tanısı için gerekli bir kriter değildir ve yeni tanımın bir parçası değildir. Özellikle, enfeksiyon şüphesi olan hastalarda sepsis riskinde artış olduğuna dair bir uyarı olarak görülebilir.

### **2.1.1. qSOFA**

- Solunum hızı  $\geq 22$ /dk
- Bilinç durumunda değişiklik (Glaskow Koma Skalası  $\leq 13$ )
- Sistolik kan basıncı  $\leq 100$ mmHg

Acil kararlar dışında daha detaylı olan ve organ yetmezliği araştırılmasını sağlayan SOFA skorlaması qSOFA'ya göre daha fazla parametre içermekte ve daha karmaşıktır.

**Tablo II.** SOFA Skorlama Sistemi

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Bilirubin mol/l	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<70	Dopa≤5 Dobu	Dopa>5 Epi≤0.1 Nor ≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Kreatinin (μmol/l)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
İdrar çıkışı (ml/gün)				<500	<200

SOFA skorlama sistemi sepsis tanılı 1 milyondan fazla yoğun bakımdaki kritik hastaların sorgulanması sonucu elde edilmiştir (24-26). Çeşitli skorlama sistemleri karşılaştırıldığında SOFA skorunun hastanedeki hastalarda mortaliteyi tahmin gücü SIRS kriterlerinden daha yüksek bulunmuştur. LODS (Logistic Organ Dysfunction System) ile SOFA benzer olarak bulunmasına rağmen SOFA'nın hesaplanması kolay olduğu için tercih edilmesi önerilmiştir. Bütün bu skorlar organ yetmezliği skorlamaları olduğu için sepsis tanısı değil sepsise bağlı mortalite riskini gösterirler. Tedavi stratejilerini ya da altta yatan hastalığa bağlı mortaliteyi öngöremezler.

## 2.2. Sepsis Epidemiyolojisi

15 farklı uluslararası veritabanından elde edilen “PubMed, WHOLIS, African Index Medicus, African Journals Online, African Healhline, OpenGREY, MedCarib, Pascal Biomed, Index Medicus for the WHO Eastern Mediterranean Region, LILACS, Web of Science, Index Medicus For South East Asia Region, EMBASE, Western Pacific Region Index Medicus, IndMed” retrospektif bir analizde, 1995 ve 2015 yılları arasında sepsis için küresel olarak her 100 000 kişide yıl başına 437 oranında insidans belirlenmiştir ancak bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerin sonuçlarını yansıtmamaktadır (27). 2005 yılından 2014 yılına kadar 27 akademik hastanede yapılan bir analizde klinik kriterlere göre belirlenen septik şok oranı, her 1000 hastaneye başvuru için 12,8'den 18,6'ya

yükselmiş ve mortalite oranları ise yüzde 55'ten yüzde 51'e düşmüştür (28). Sepsis artış hızının ilerleyen yaş, immünsupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (29). İnsidans kış aylarında muhtemelen solunum yolu enfeksiyonlarında artışa bağlı artış göstermektedir (30). Buna ek olarak genetik predispozisyon, yaş, cinsiyet, malignite, kronik hastalıklar (kalp yetmezliği, diyabet, kronik böbrek yetmezliği...) sepsis gelişmesine neden olan diğer risk faktörlerdendir (31). Henüz ispatlanmamış olmasına rağmen, sepsis eğitim ve bilinçlendirme kampanyalarının erken sepsis tespiti ve kontrol altına alınmasında etkili olacağı düşünülmektedir.

Sepsis, Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır. Dünyada günde 1400, yılda yaklaşık 500.000 vakanın sepsis nedeniyle öldüğü düşünülmektedir. Çok sayıda çalışmanın incelendiği bir meta-analizde sepsiste mortalite %49,7 olarak bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletlerine maliyeti yaklaşık 17 milyar dolar/yıldır (4,32,33).

### **2.3. Sepsis Etiyolojisi**

Sepsis; bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerden kaynaklanabildiği gibi, ağır travma veya pankreatit gibi non-infeksiyöz olaylar nedeniyle de olabilmektedir. Olguların yaklaşık yarısında etken gösterilememesine karşın, bu grubun çoğunluğu antibiyotik tedavisine yanıt vermesi nedeniyle bu hastalarda da etkenin bakteriyel olabileceği düşünülmektedir (34). Vücuda giren mikroorganizmalar, enfeksiyon ve bakteriyemiden sepsis ve septik şoka kadar geniş bir yelpazede etkili olabilir ve MODS ve ölümlerle sonuçlanabilir.

Çeşitli etkenler sepsise neden olmakla birlikte zamanla sıklık sıralaması değişmektedir. Sepsis nedeni olarak, 1960'larda ve 1970'lerin başında Gram (-) bakteriler ağırlıktaydı. Bu seyir 1980'li yılların ortalarına kadar devam etti. 1980'lerin ortasında Gram (+) sepsis sıklığı, Gram (-) sepsisle yaklaşık olarak aynı oranda idi. Son yıllarda ise, Gram (+) bakterilere bağlı sepsis sıklığında artış gözlenmektedir. Bu artışın nedenleri arasında; uzun süre yaşama imkanı sağlanan kanserler, Gram (-) bakterilere etkili kinolon ve sefalosporin gibi antibiyotiklerin kullanımında artma, kollajen bağ doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kateter uygulanmasında artış, vücuda yerleştirilen protez kullanımında artış ve periton diyalizi gibi yöntemlerin uygulamasıdır (35,36). Tüm

sepsis vakalarının %5-15'inden anaerop bakteriler nedeniyle olmaktadır. En sık izole edilen bakteriler bacteroides fragilis ve fusobacterium türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler (37). Ayrıca son yıllarda sepsis vakalarının yaklaşık % 5'i başta candida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen hastaların %20'sinde ise çoklu mikroorganizma (polimikrobiyal sepsis) tespit edilmiştir (38). Ayrıca yaklaşık olarak sepsis vakalarının yarısında herhangi bir organizma identifiye edilememektedir (Kültür negatif sepsis) (39).

**Tablo III.** Sepsis Etkenleri

<b>Sepsis etkenleri</b>	
<b>Gram pozitif bakteriler</b>	<b>%30-50</b>
-Metisilin duyarlı S. Aerijs	%14-24
-Metisilin dirençli S. Aerijs	%5-11
-Diğer stafilokoklar	%1-3
-Streptokok pnömoniae	%9-12
-Diğer streptokoklar	%6-11
-Enterokoklar	%3-13
-Anaeroplara	%1-2
-Diğer gram pozitif bakteriler	%1-5
<b>Gram negatif bakteriler</b>	<b>%25-30</b>
-E. Coli	%9-27
-P. Aeruginasae	%8-15
-K. Pnömoniae	%2-7
-Diğer enterobakterler	%6-16
-H. İnfluenza	%2-10
-Anaeroplara	%3-7
-Diğer gram negatif bakteriler	%3-12
<b>Mantarlar</b>	<b>%1-3</b>
-C.albicans	%1-3
-Diğer kandidalar	%1-2
-Mayalar	%1
<b>Parazitler</b>	<b>%1-3</b>
<b>Virüsler</b>	<b>%2-4</b>

## 2.4. Sepsis Risk Faktörleri

Sepsis risk faktörleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, ileri yaş, bakteriyemi, immünsupresyon, diyabet/obezite, malignite, toplum kökenli pnömoni, genetik polimorfizm, hastanede daha önce yatış yapılmış olması gibi nedenlerdir. Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %50'sinde hastane kökenli enfeksiyon mevcuttur ve bu da sepsis için yüksek risk oluşturmaktadır (40). Yaşlı hastalarda sepsis insidansı artmaktadır ve yaş sepsise bağlı ölümler için bağımsız bir belirleyicidir. Ayrıca hastaneye yatışı yapılan ileri yaş hastalarda daha erken ölüm görülmekte olup daha fazla sağlık hizmet alma ihtiyacı gerekmektedir (41). İmmün sistemi baskılayacak ilaç kullanımı veya komorbit hastalıklar (spleni, AIDS, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, neoplazm...) sepsis ve septik şok riskini arttırmaktadır. Diyabet ve obezite immün sistemi değiştirmekte ve sepsis riskini arttırmaktadır. Hem obezite hem de diyabet tekrarlayan sepsis, nazokomiyal ve sekonder enfeksiyon riskini artırır. Obez bireylerde özellikle toplum kökenli pnömoni, biliyer hastalıklar, cilt enfeksiyonları, aspirasyon pnömoni riski yüksektir. Obez hastalarda normal ağırlıktaki hastalara göre yoğun bakımda daha fazla komplikasyon görülmekte olup, daha fazla sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni, santral katater ilişkili enfeksiyon ve mortalite görülmektedir (42). Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda genetik polimorfizmin enfeksiyon riskini arttırdığı görülmüştür. Enfeksiyona karşı savunma sistemi kusurlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Antikor üretiminde eksiklik, T lenfosit, doğal öldürücülerin ve fagositoz yapan hücrelerde fagositoz kusuru ve patojenlerin tanınmasında defekt olduğu tespit edilmiştir (43).

## 2.5. Sepsis Klinik Prezantasyon

Sepsisteki hastalarda tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş, takipne ve lökositoz gibi sistemik inflamasyon bulguları görülür. Sepsis kliniği kötüleşirse organ perfüzyon bozuklukları (oligüri, akut böbrek hasarı, mental durumda değişiklik...) ve şok bulguları (siyanoz, solukluk...) görülebilir (21,44).

Ciddi sepsiste kardiyovasküler, renal, solunumsal, hematolojik ve metabolik işlev bozuklukları görülebilir. Kardiyovasküler bulgular taşikardi, hipotansiyon ve miyokard depresyonudur. Hipotansiyon, doku perfüzyon bozukluğunun göstergesidir. Renal disfonksiyon tipik olarak oligürik renal yetmezlik şeklinde görülür. Solunum sistemi ile

İlgili akut solunum yetmezliği görülebilir. Solunum yetmezliğine bağlı arteriyel hipoksi ve buna bağlı takipne görülebilir. Solunum yetmezliğinin sonu ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) ve ALI (Akut Akciğer Hasarı) şeklinde olabilir. Hafif mental değişiklikten komaya kadar değişebilen ensefalopati santral sinir sistem bulgusu olarak çıkar.(**Tablo IV**)

**Tablo IV.** Sepsis Klinik Semptom ve Belirtileri

Enfeksiyon kaynağına ait semptomlar (örn. Pnömonide öksürük ve nefes darlığı; cerrahi yarada ağrı; altta yatan apse durumunda pürülan akıntı)
Arteriyel hipotansiyon (Sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg, ortalama arteriyel basınç (OAB) < 70 mmHg)
Ateş > 38,3 °C veya < 36 °C
Kalp hızı > 90 atım/dk
Takipne, solunum sayısı > 20 soluk/dk
Değişmiş mental durum
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (> 20ml/kg 24 saatte)
İleus (bağırsak seslerinin yokluğu; hipoperfüzyonun genellikle son dönem belirtisi)
Kapiller yeniden dolmada azalma, siyanoz (şok tanısını koydurabilir)

Sepsiste karaciğer fonksiyon bozuklukları inflamatuvar mediatör salınımı ile ilişkili olup kolestaz tabloya eşlik edebilir. Hafif transaminaz yüksekliğinden iskemik hepatit bulgularına kadar geniş bir tablo ortaya çıkar. Endojen katekolaminler salınır ve buna bağlı diyabet olmaksızın hiperglisemi eşlik edebilirken, ağır sepsiste kontrinsülinler hormon yetmezliği gibi tabloların oluşmasına bağlı hipoglisemi görülebilir. Hematolojik bulgu olarak daha sıklıkla lökositoz görülür. Lökopeni görülmesi kötü prognoz göstergesi kabul edilmektedir. Ayrıca immünolojik trombosit hasarı ve tüketim koagülopatisi gelişebilir. Koagülasyon bozukluğuna bağlı trombozlar oluşabilir. Tüm ciddi sepsislerde koagülasyon bozukluğu beklenir. 24 saat içinde oluşması mortalite riskinin yüksek olacağına işarettir.(**Tablo V**)

**Tablo V.** Sepsiste Laboratuvar Bulguları

Lökositoz (beyaz küre > 12.000 $\mu\text{L}^{-1}$ ) veya lökopeni (beyaz küre < 4.000 $\mu\text{L}^{-1}$ ), %10'dan fazla immatür form
Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glukoz > 140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
Plazma C- reaktif protein; normal değerini iki standart sapma (SD) fazlası
Plazma prokalsitonin; normal değerini iki standart sapma(SD) fazlası
Arteriyel hipoksemi ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen son iki saatte idrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat) veya Kreatin artışı > 0.5 mg/Dl
Trombositopeni (trombosit < 100.000 $\mu\text{L}^{-1}$ )
Koagülasyon anomaliteleri (INR> 1.5 veya aPTT> 60 saniye)
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 $\mu\text{mol/L}$ )
Hiperlaktatemi (>1mmol/L)
Adrenal disfonksiyon (örn. hipernatremi, hipokalemi) veya ötiroid hasta sendromu

Spesifik bir bölge enfeksiyonunun görüntülenmesi (pnömoni için toraks bt veya intraabdominal enfeksiyon için abdomen bt gibi) dışında sepsise spesifik radyolojik yöntem yoktur.

## 2.6. Sepsis Patofizyolojisi

Sepsis patofizyolojisi son yıllarda yapılan araştırmalarla büyük ölçüde aydınlatılmış olsada hala açıklanamayan pek çok durum vardır. Etken mikroorganizma ile konağın immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabının etkileşmesi sonucu sepsis oluşmaktadır. Yani sepsiste oluşan hasarda hem konağın cevabı hem de etken mikroorganizma sorumludur (19).

Mikroorganizmanın vücuda girmesini defansif faktörler engellemektedir. Defansif faktörlerin aşılması halinde nonspesifik koruma mekanizması olan doğal bağışıklık sistemi mikroorganizmayı uzaklaştırmaya çalışır ve kazanılmış bağışıklığın devreye girmesi için zaman kazandırır. Sepsis bütün bu sistemlerin geçilmesi sonucu oluşan bir durum olup mikroorganizmaya konakçının verdiği aşırı yanittir. Yani sepsisteki fizyopatolojik olayların temeli, vücuda giren mikroorganizmaların antijenik yapıları veya ortaya çıkan toksinler nedeniyle konak immün sisteminin harekete geçmesidir. İnflamatuvar yanıt artma meydana gelir ve kontrolden çıkarsa sepsis oluşur. Sepsisin neden olduğu jeneralize inflamatuvar ve prokoagülan yanıt yaygın endotelial fonksiyon bozukluğuna, endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetmezliğine (MODS) yol açar (45). Sepsisi



mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinlerin oluşturduğu enflamasyon başlatır (46,47) (Tablo VI).

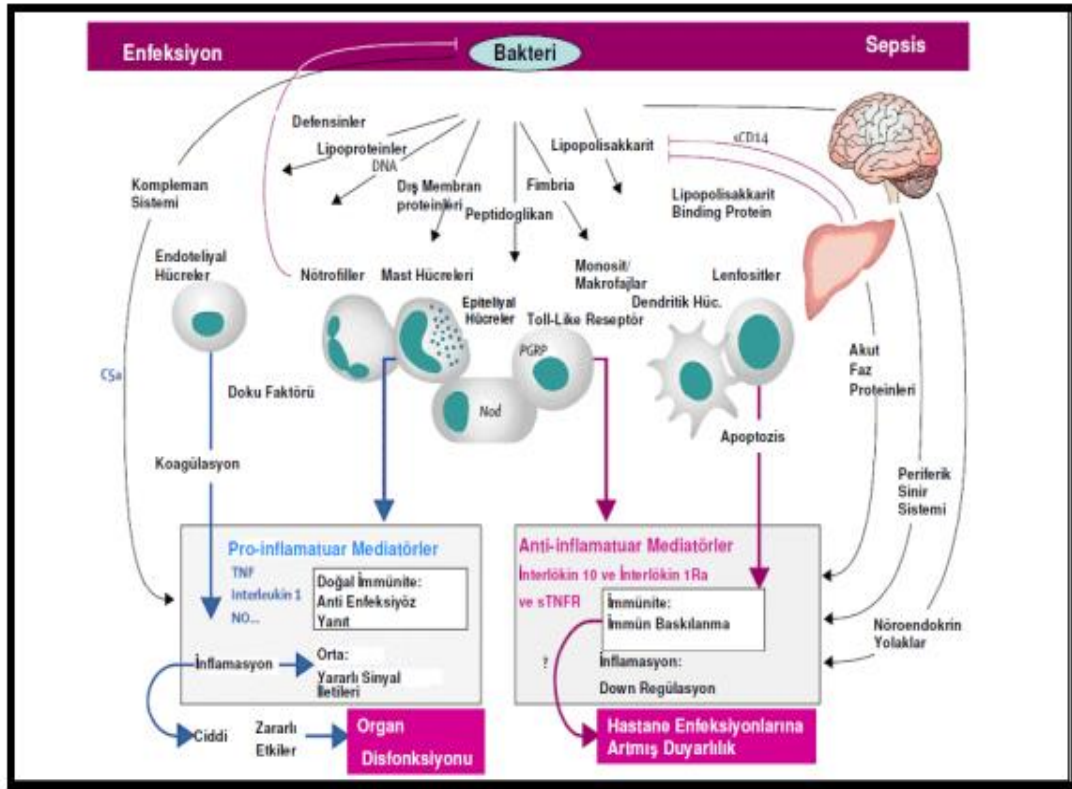
**Tablo VI.** Virulans Faktörleri

<b>Bakteri</b>	<b>Virülans Faktörü</b>
<b>S. pneumoniae</b>	Kapsüler, Polisakkarit, Peptidoglikan, Lipoteikoik asit,
<b>C. substans</b>	M-Protein, Pnömolizin
<b>Grup A streptokoklar</b>	Kapsül (Hyalüronik asit, Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S
<b>S. aureus</b>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, Clumping faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<b>E. coli</b>	Alfa-hemolizin, Endotoksin
<b>P. aeruginosa</b>	Slimeglidikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin
<b>C. histolyticum</b>	Histolikolizin (delta-toksin)

Biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen bu hücresel yapı ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer hücreleri, endotel hücrelerini ve diğer birçok hücreyi uyararak güçlü mediyatörün salınmasına neden olurlar. Monositlerden TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek IF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, granülosit makrofaj koloni stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar. (Şekil 3) TNF- $\alpha$  ve IL-1'in birçok biyolojik etkileri ortak olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsiste ateş, hipotansiyon ve şok patogeneğinde rol oynayan en önemli neden sitokinlerdir (48). Mediyatörlerin salınmasını takiben koagülasyon sistemi, kompleman sistemi, fibrinolizis ve kinin sistemi aktive olur (49). Sepsiste hedef hasar damar endotelinde oluşur ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- $\alpha$ , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı oluşmasına katkıda bulunur.

Bakterilerin özelliklerine göre savunma sistemi özgül yanıtlar oluşturur. Bu yanıtlar normalde konakçıya zarar vermeyecek şekilde yapılırken sepsiste denge sağlanamaz ve bu yanıtın konakçıya zarar vermesine bağlı daha önce belirtilen klinik bulgular oluşur. Sepsise neden olan bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit (LPS)

yapısındaki endotoksinlerdir. LPS, komplemanın alternatif yolağını aktif hale getirmektedir. Komplemanın aktifleşmesiyle lenfosit proliferasyonu, makrofaj aktivasyonu ve sitokin salınımı gerçekleşmektedir. Sitokinler, nitrik oksit, intraselüler adezyon molekülleri, prostoglandinler ve lökotrienler septik şok patogenezinde önemli rol oynarlar (50). Etken gram pozitif bakteri ise yapısındaki peptidoglikan gibi yapılar konakçıda benzer yanıtların oluşmasına neden olmaktadır. Konakçının immünsupresif olması halinde sepsis ve septik şok tablosu daha erken dönemde görülmektedir. Homeostazın sağlanmasında önemli yere sahip olan inflamatuvar-antiinflamatuvar, oksidan-antioksidan, koagülasyon-antikoagülasyon ve apoptotik-antiapoptotik dengenin bozulması geri dönüşümsüz organ yetmezlikleri oluşmasına neden olmaktadır (51).



Şekil 2. Sepsis Patogenezi

## 2.7. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı

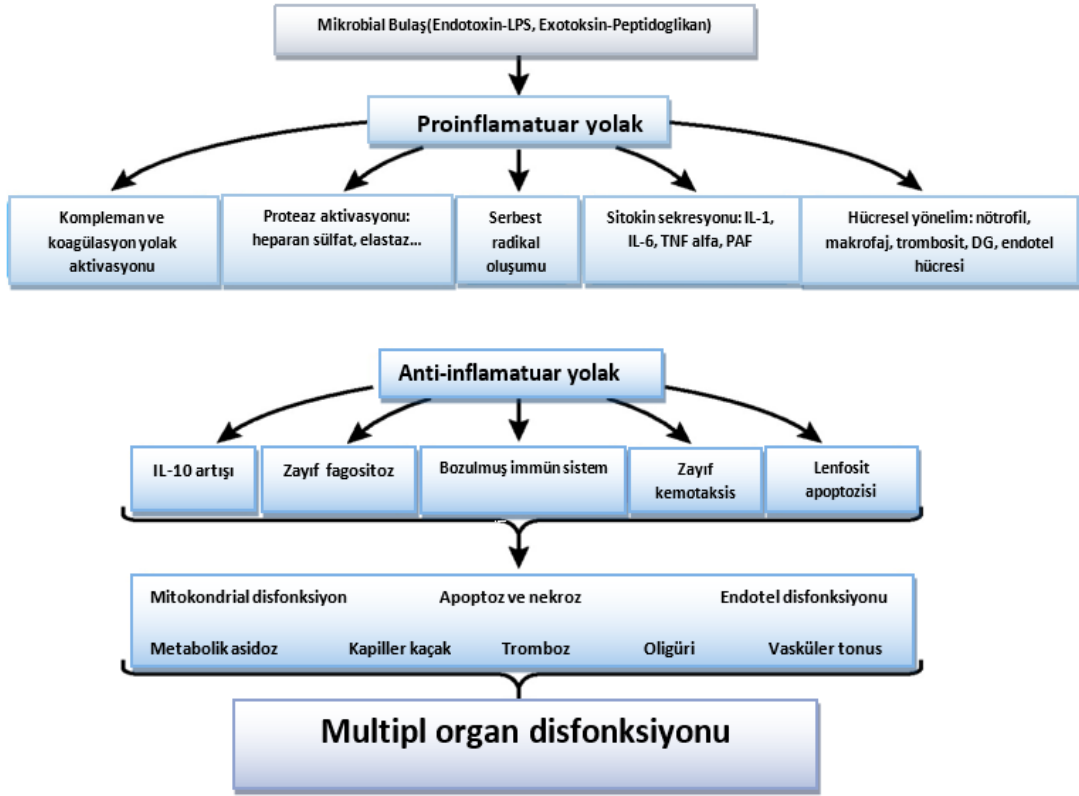
Akut böbrek hasarı (ABH), saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, GFH'nin azalması ve böbreğin fonksiyonlarındaki kısmi ya da tam kayıp ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Potansiyel olarak geri döndürülebilir olmakla birlikte ABH, kronik

böbrek yetmezliğinin önemli bir kaynağıdır. Şiddetli hastalıklara yaygın biçimde eşlik eden ABH, mortalite ve morbiditede anlamlı artışa yol açmaktadır (52).

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %35'inde ABH görülür. ABH'nın %50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur. Sepsis ilişkili ABH'nın mortalitesi hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir. Sepsisin şiddeti arttıkça akut böbrek hasarı görülme sıklığı artmaktadır. Sepsiste ABH görülme sıklığı %19 iken, ağır sepsiste %23, kan kültürü pozitif septik şokta ise %51'dir (53). Yoğun bakım ünitelerinde bu kadar büyük sorun haline gelen ABH'nın erken tanınması ve patogenezinin iyi bilinmesi önemlidir. Sepsis ilişkili ABH ile sepsis dışı ABH karşılaştırıldığında; sepsis ilişkili ABH'da mortalite anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ve bu hastalarda yoğun bakımda yatış süreleri daha uzun bulunmuştur (54).

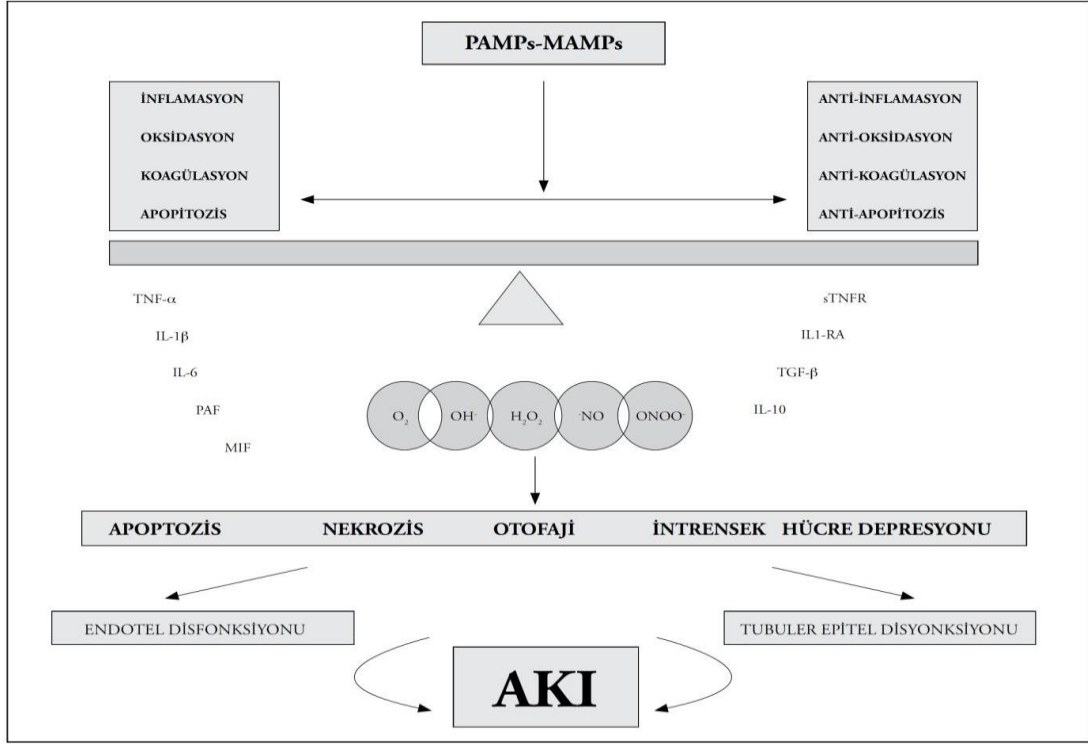
Sepsisin sebep olduğu jeneralize inflamatuvar ve prokoagülan yanıt diffüz endotelial

disfonksiyona endovasküler hasara ve sonunda çoklu organ yetersizliğine yol açar.(Şekil 3) Çoğu zaman sepsis ilişkili ABH, sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir. Diğer organların işlev yetersizliklerinden sorumlu patofizyolojik mekanizmaları paylaşmasına rağmen, nefronun yüksek derecede organize yapısı hasara karşı farklı yanıtı neden olur. Bununla birlikte yeni kanıtlar sepsis ilişkili ve sepsis dışı ABH'ların farkı patolojik mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir (55).



**Şekil 3.** Çoklu Organ Yetmezliği Patogenezi

Sepsis ilişkili akut böbrek hasarının, renal iskemi, akut tübüler nekroz, hücresel hasardan kaynaklanan mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak düşünülmektedir (56). Buna karşın renal perfüzyon bozukluğu olmadan da ABH görülmesi patofizyolojinin tek başına mikrosirkülasyon bozukluğu olmadığını düşündürmektedir (57,58). Muhtemel sepsis ilişkili ABH'na neden olan mekanizmalar; iskemi-reperfüzyon hasarı, doğrudan enflamatuar hasar, koagülasyon ve endotel hücre disfonksiyonu ve apoptozistir (59). Kesin olarak bilinen bir şey var ki o da yüksek sitokin seviyeleri (IL-1,IL-6,TNF ...) ile ABH'nın kötüleştiğidir (60). Bu sitokin yağmuru ile tübüler ve glomerüler hücreler, podositler fonksiyon kaybına uğramakta ve ömürleri kısalmaktadır.(Şekil 4)



**Şekil 4.** Sepsis ve Sepsis İlişkili-ABH Patofizyolojisi

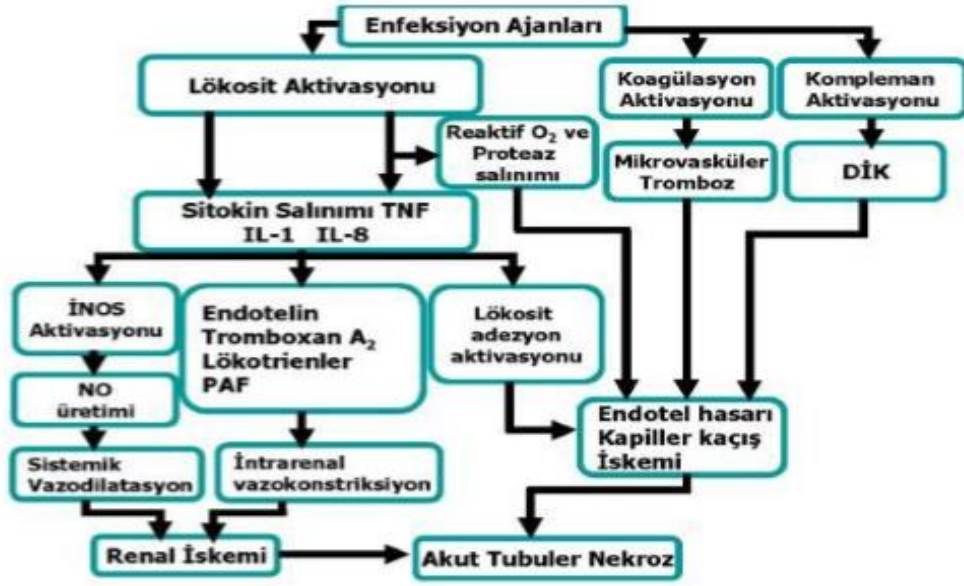
Gram negatif bakteri ilişkili sepsislerde lipopolisakkaritin kan konsantrasyonu artmaktadır ve buna bağlı sitokin ve nitrik oksit salınımı olmaktadır. LPS'in biyolojik olarak aktif bileşeni lipit A yoluyla LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlanır (61). LPS-LBP kompleksi, monositler, makrofajlar ve nötrofiller üzerinde hücre yüzeyi Toll benzeri reseptör-4-MD-2 kompleksi ile etkileşime yol açan yardımcı reseptör CD-14'e bağlanır. Bu kompleks sadece bahsedilen hücelere değil böbrek tübül epitel hücresi dahil başka hücelere de bağlanabilir (62). Bu hücreler daha sonra myeloid farklılaşma primer yanıt geni (MyD88) bağımlı ve MyD88 bağımsız bir yol ile sitokinler üretmek için uyarılır (63).

LPS maruziyeti sonrası ortaya çıkan tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinler farklı hücrelerde spesifik reseptörlerine bağlanır.(49) Böbrek glomerüler endotel hücrelerde TNF reseptörü 1'e ve tübüler epitel hücrelerinde TNF reseptörü 2'ye bağlanır (64). Bir çeşit reaksiyon zincirinden sonra indüklenebilir NO sentetaz (iNOS) geninin transkripsiyonu ve iNOS mRNA'sının translasyonu NO oluşumuna neden olur (65). Sepsis sırasında ortaya çıkan fazla miktarda NO septik şok oluşumuna neden olan vazodilatasyonundan sorumludur. Arteriye hacimin tükenmesi, artan sempatik aktivite ve anjiyotensin üretimi baroreseptörler tarafından

algılanır. Sodyum ve suyun tutulması ile intrarenal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülür (56).

Hayvan modellerinde LPS'in belirgin hipotansiyon yapmadan böbrek yetmezliği yaptığı gösterilmiştir (66). Öte yandan hiperdinamik sepsisin hayvan modelleri (kan basıncının düşmesiyle birlikte artmış kardiyak debi) renal hiperperfüzyon ve intrarenal vazodilatasyona rağmen sepsise akut böbrek hasarı oluşabileceği gösterilmiştir (67). Sağlam bir böbrek kan akımı, sistemik inflamasyon sırasında ortaya çıkan kortikal mikrovasküler perfüzyonun azalmasıyla mikrovasküler yataklarda yeterli perfüzyon sağlanamamaktadır (68,69). Ne sistemik ne de intrarenal hemodinamik insitabilite sepsis kaynaklı akut böbrek hasarının tek faktörü değildir. Ağır sepsisli kritik hastalarda hipotansiyon ile akut böbrek hasarı korelasyon göstermediğinden hemodinamik faktörler çok anlamlı görünmemektedir (70). Ayrıca in vivo olarak LPS 'in doğrudan toksik etkilerinin renal proksimal tübül hücrelerine in vivo olarak eklenmesi, LPS'in Lipit A'sının NO aracılı oksidan hasardan sorumlu olduğunu gösteren in vitro çalışmalardan elde edilen bulgular ile doğrulanmıştır (71). Sistemik inflamasyonda hem sitokinlerin hem de oksijen radikallerin üretilmesi renal tübüler hasara neden olabilir (56). Bu nedenle sepsise bağlı akut böbrek hasarının patogenezi çok faktörlü olmasına ve tamamen tanımlanmamış olmasına rağmen NO'in bu süreçte kilit rol oynadığı sonucuna varılabilir (72,73).

Destekleyici tedavilerin (sıvı yönetimi, antibiyotikler, vazopressör ilaçlar, diüretikler, diyaliz...) yanı sıra sepsis ilişkili akut böbrek hasarını sınırlamak ve tersine çevirmek için bir dizi farmakolojik girişimlerde bulunulmuştur. Anti-TNF tedavisi, özellikle farklı hayvan modellerinde umut verici sonuçlar almıştır (74-76). Bununla birlikte monoklonal anti-TNF antikoları ve çözünür TNF reseptör füzyon proteinleri ile yapılan birkaç çalışmada sepsisli hastalarda sağkalım üstüne fayda gösterilememiştir (74).



**Şekil 5.** Sepsiste Akut Böbrek Hasarı Oluşum Mekanizması

Sonuçta, sepsiste otoregülasyon mekanizmalarının bozulması inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan sitokinler, tromboz-kanama, vazodilatasyon-vazokonstrüksiyon, oksidasyon-redüksiyon, katabolik-anabolik aktivite arasındaki dengesizlik ve enzim aktivitelerindeki düzensizlik ve tam olarak aydınlatılmamış mekanizmalarla böbrek fonksiyon kaybı meydana gelir. Septik ABH patofizyolojisi hakkındaki tartışmalar günümüzde, hemodinamik mekanizmalardan immünolojik/toksik/inflamatuvar mekanizmalara, iskemik vazokonstrüksiyondan, vazodilatasyona, akut tübüler nekrozdan akut tübüler apopitoza doğru değişmektedir. Patofizyoloji iyi anlaşıldıkça tedavi yaklaşımları da buna göre şekillenecektir (77).

## 2.8. Pioglitazon

Pioglitazon, antidiyabetik ilaçlardan Tiazolidindionlar (TZD) grubunda yer alan insülin duyarlılaştırıcı ajanlardır. İnsülin direncini azaltarak glisemik kontrolü sağlarlar. TZD’lar esasen antilipidemik ve antihiperglisemik potansiyelleri için klofibril asit analoglarının taranması sırasında, moleküler hedefleri bilinmeksizin geliştirilmişlerdir. Daha sonraları çekirdek hormon reseptörlerinin bir üyesi olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamanın ( PPAR $\gamma$ ) doğrudan ligandı oldukları bulunmuştur (78). İnsülin duyarlılığını geliştirerek glisemik kontrolü sağlayan TZD’lar, lipofilik

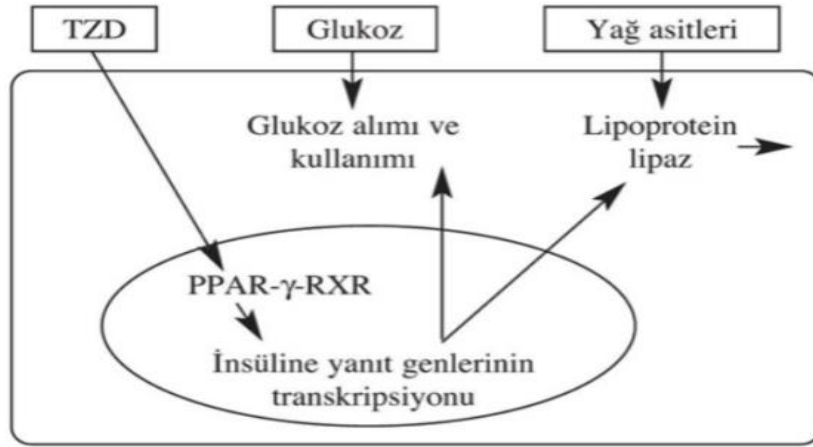
olduklarından çekirdeğe girebilirler ve PPAR $\gamma$ 'ya bağlanır ve onu aktive ederler; PPAR $\gamma$  agonisti gibi davranırlar (79).

PPAR'ler diğerk nükleer hormon reseptörleri gibi öncelikle hedef genin promotor bölgesindeki spesifik bölgeye bağlanırlar. PPAR'ün de içinde bulunduğu bazı nükleer hormon reseptörleri DNA ya Retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturarak bağlanırlar. Ligandın bağlanması ile transkripsiyonu aktive ederler (56). Üç farklı PPAR alt tipi tanımlanmıştır: PPAR  $\alpha$  , PPAR  $\beta$ , PPAR  $\gamma$ . Böbreklerde bu 3 PPAR subtipleri eksprese edilmektedir. PPAR  $\alpha$  mezangiyal hücreler, proksimal tübül ve medullada henlenin çıkan kolundan eksprese edilir. PPAR  $\gamma$  mezangiyal hücreler, proksimal tübül hücreleri, medüller toplayıcı kanallardan ve kortikal fibroblastlardan yüksek miktarlarda eksprese edilir. PPAR  $\gamma$  daha efektiftir (26,34).

Thiazolidinedionlar glukoz kullanımını artırır ve glukoz üretimini azaltmak için yağ dokusuna, kas dokusuna ve karaciğere etki ederek insülin duyarlılığını artırılar (10). TZD'lerin etki mekanizması tam olarak bilinmese de gen ekspresyonunu düzenleyen PPAR'e bağlanır ve onu aktive eder (10,11). PPAR'ler ligand aracılıklı transkripsiyon yoluyla işlev gören nükleer reseptör süpergen ailesinin bir üyesidir (80,81). PPAR-gama ağırlıklı olarak yağ dokusu, pankreas hücrelerinde, makrofajlarda ve santral sinir sisteminde bulunur. PPAR-alfa ise çoğunlukla karaciğerk, kalp ve iskelet kası ve damar duvarında bulunur. TZD'lerin PPAR-alfa ve PPAR-gama üzerinde farklı etkileri vardır. Piogitazon hem PPAR-alfa (fibratlara benzer) hem de PPAR-gama üzerinde etki gösterir. Bu dual etki lipit profilinde ve kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkilerini açıklamaktadır. Lipit ve glukoz metabolizmasındaki rolü yanı sıra PPAR-gama immün sistem ve inflamasyon üzerinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (81-85).

Obez ve diyabetik hastaların iskelet kaslarında PPAR-gama konsantrasyonunun yüksek olduğu görülmüş olup bu yükseklik serum insülin konsantrasyonu ile koreledir (86). TZD'lar iskelet kası içine glikoz taşıma aktivitesini kolaylaştırdıkları için insülin yanıtını artırır, böylece kas glikojen sentezi ve glikoz oksidasyonunu arttırdığı anlaşılmıştır (87).





**Şekil 6.** TZD'un Glukoz ve Yağ Asitlerine Etkisi

TZD tedavisi santral sinir sistemindeki etkisi tam olarak anlaşılamamış olsa da hepatik insülini duyarlılaşmaya katkıda bulunduğu ve artan PPAR-gama etkisi nedeniyle beslenmeyi teşvik eden gıda alımını arttırdığı ve kilo alımına neden olduğu düşünülmektedir. Bu da TZD tedavisinde kilo alımını açıklamaktadır (88-90). TZD'ların kilo alımı dışında kardiyovasküler hastalık riskinde artış, hipoglisemi, sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliğinin ağırlaşması, osteoporoz ve kırıklarda artış, mesane kanseri, maküler ödem, egzema, hepatotoksisite gibi yan etkileri bulunmaktadır.

TZD, insan yağ dokusunda lipit depolanmayı arttırmayı sağlayan gen ekspresyonunu artırır ve interlökin-6, tümör nekroz alfa, interlökin-8, interlökin-1b, mpo, mcp-1 ve iNOS gibi inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki sağlamaktadır (12, 91-93). Ayrıca PPAR-gama ligandlarının in vitro nükleer faktör-kappa beta (NF-kb) sinyal yolunun seçici olarak blokajı ile inflamatuvar sitokinler olan interlökin-8 ve MCP-1 ekspresyonunu belirgin şekilde azalttığı görülmüştür (94,95). Bazı çalışmalarda pioglitazon tedavisinin serum adiponektin düzeyinde artışa neden olduğu ve inflamasyona konağın verdiği yanıtı azalttığı görülmüştür (96). NF-kb, sepsiste PPAR-gama ekspresyonunu karaciğer, akciğer ve periferel kan hücrelerinde belirgin azalma görülmüştür. Bu azalma siddetli inflamasyon ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (97-101). PPAR-gama agonsit tedavisi ile inflamasyon azalır ve sağkalım artar. İnfluenza pnömonisinde ve çekal ligasyon ve ponksiyonda pioglitazon tedavisinin inflamasyonu azaltması TZD'lerin inflamasyonu modüle ettiği ve inflamasyon ile ilişkili durumlarda faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (102-105). Bu nedenle

pioglitazon ile aktive olan PPAR-gamanın aktivasyonu sonucunda antiinflamatuvar yanıt oluşması sepsiste yeni bir terapötik bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Sepsis oluşumunda birçok mekanizma rol oynadığı için pioglitazon tedavisinin yanıtı tam olarak bilinmemektedir. LPS kullanılarak sepsis oluşturulan ratlarda pioglitazonun inflamatuvar yanıtı azaltıp akut böbrek hasarına faydalı olacağını düşündük.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulunun 22/12/2016 tarih, 64583101 sayılı toplantısı ve 193 nolu kararı ile ve Helsinki bildirisindeki hayvan çalışması etik kurallarına uyularak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Laboratuvarında yürütölmüştür.

Çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Laboratuvarından temin edilen ağırlıkları 250-350 gram arasında değişen sağlıklı, genç erişkin 40 adet erkek cinsi Wistar-Albino ratlar kullanılmıştır. Çalışma süresince tüm ratlar aynı laboratuvar koşullarına tabi tutulmuş, ticari sıçan yemi ve normal musluk suyuyla beslenmiştir. Oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda tel kafeslerde muhafaza edilmişlerdir. Her grupta 8 rat olacak şekilde toplam 5 grup oluşturuldu. Ratların ağırlıklarına göre uygulanacak dozlar hesaplanmıştır. Lipopolisakkarit (LPS from Escherichia coli serotype 055:B5, L-2880) Sigma Kimyadan (Interlab, İzmir, Turkey) temin edildi. İntraperitoneal 5mg/kg LPS verilerek, sepsis modeli oluşturulmuştur (106). Kontrol grubuna sadece intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Bir gruba da sadece peroral 30mg/kg pioglitazon verilerek uygulanan dozda bakılacak parametrelere etkisinin gösterilmesi planlandı. Ayrıca 10mg/kg ve 30mg/kg dozunda peroral pioglitazon uygulanan rat grubuna takiben 60 dakika sonra intraperitoneal 5mg/kg LPS uygulanarak sepsis modeli oluşturulan ratlarda pioglitazonun değişen dozlarının etkisinin gözlenmesi planlandı.

#### **Gruplar:**

**1. grup** Kontrol grubu (n=8) (**HG**): İntraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

**2. grup** Sepsis Grubu (n=8) (**SG**): İntraperitoneal 5mg/kg LPS verilerek, hastalık modeli oluşturulacak.

**3. grup** Pioglitazon Grubu (n=8) (**PG**): Peroral 30mg/kg verildi.

**4. Grup** LPS+Pioglitazon 10 Grubu (n=8) (**SPG10**): Peroral 10mg/kg PIO verilmesi takiben, 60 dakika sonra intraperitoneal 5mg/kg LPS uygulandı.

5. Grup LPS+Pioglitazon 30 Grubu (n=8) (SPG30): Peroral 30mg/kg PIO verilmesi takiben, 60 dakika sonra intraperitoneal 5mg/kg LPS uygulandı.

İntraperitoneal LPS uygulamasını takiben 18 saat sonra hayvanlara 50mg/kg ketamin (Ketalar ®, Pfizer Pharma GMBH, Almanya) ve 10mg/kg xylazine hydrochloride (Alfazyne®, %2, Alfasan International, Woerden, Hollanda) intraperitoneal olarak uygulanarak anestezi sağlanmıştır. Genel anestezi altında intrakardiyak yolla kan alındı ve sıçan serum örnekleri ve böbrek eksize edilmiştir. Serumda böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) çalışılmıştır. Dokunun bir kısmı proinflamatuvar sitokinler (TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ ), oksidan/antioksidan parametreler (MDA, MPO, NO, Katalaz, GSH) çalışmak üzere -80°C de saklandı, söz konusu dokunun bir diğer parçası da patolojik değerlendirme için %10 formole alınmış ve uygun boyalar ile doku hasarı ve zedelenmenin derecesi patolojik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar kayıt altına alınmıştır.

### **3.1. Biyokimyasal Testler**

Kan örnekleri sıçanın direk olarak kalbinden EDTA'lı ve antikoagülan içermeyen tüplere alındı. 20-60 dakikalık bir bekleme süresinden sonra 1000 G'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumdan üre, kreatinin ve laktat düzeyleri, EDTA'lı tam kandan ise katalaz düzeyleri bekletilmeden çalışıldı. Serumun diğer kalan bölümü mikrosantrifüj tüplerine ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C 'de saklandı.

Serum üre, kreatinin ve laktat düzeyleri rutin biyokimya otoanalizörü (Architect C8000, Abbott, IL, USA) ile spektrofotometrik olarak çalışıldı.

#### **3.1.1. Prokalsitonin**

Serum prokalsitonin düzeyleri ticari Fine Test Rat PCT ELISA ticari kiti (Katolog No; ER1235,Wuhan fine Biological Technology Co. Ltd., EastLike Hight-tech Development District, Wuhan, China).

Test sonuçları ELISA plak okuyucu cihaz ile (ELX800, BioTek Instruments, Inc. Winooski, Vermont, USA) 450 nm'de ölçüldü. Firma verilerine göre saptama sınırı 9,37 pg/ml, deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı (CV) %10, okuma aralığı 15,6-1000

pg/ml idi. Prosedür, üretici firmanın talimatları doğrultusunda hiçbir değişiklik yapılmadan uygulandı.

### **3.1.2. IL-1 $\beta$**

Serum IL-1 $\beta$  düzeyleri ticari Fine Test Rat PCT ELISA ticari kiti (Katolog No; ER1094, Wuhan fine Biological Technology Co. Ltd., EastLike Hight-tech Development District, Wuhan, China).

Test sonuçları ELISA plak okuyucu cihaz ile (ELX800, BioTek Instruments, Inc. Winooski, Vermont, USA) 450 nm'de ölçüldü. Firma verilerine göre saptama sınırı 18,75 pg/ml, deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı (CV) %10, okuma aralığı 31,25-2000 pg/ml idi. Prosedür, üretici firmanın talimatları doğrultusunda hiçbir değişiklik yapılmadan uygulandı.

### **3.1.3. TNF- $\alpha$**

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ticari Fine Test Rat PCT ELISA ticari kiti (Katolog No; ER0302, Wuhan fine Biological Technology Co. Ltd., EastLike Hight-tech Development District, Wuhan, China). Test sonuçları ELISA plak okuyucu cihaz ile (ELX800, BioTek Instruments, Inc. Winooski, Vermont, USA) 450 nm'de ölçüldü. Firma verilerine göre saptama sınırı 1 pg/ml, deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı (CV) sırasıyla %8 ve %10, okuma aralığı 15,6-1000 pg/ml idi. Prosedür, üretici firmanın talimatları doğrultusunda hiçbir değişiklik yapılmadan uygulandı.

## **3.2. Doku Örnekleri**

Böbrek ve karaciğer dokularından alınan örnekler tartıldı ve 50 mM pH 7,4 fosfat tamponu içinde (PBS) homojenize edildi (PRO 250 scientologyinc. Monro, CT, USA). Homojenize edilmiş örnekler 20000 g'de 15 dakika süresince soğutmalı santrifüj cihazında santrifüj edildi. Süpernatant ayrı bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve testlerin çalışılacağı zamana kadar -85 °C'de saklandı.

### **3.2.1. MDA**

MDA üretimi ve lipit peroksidasyonu Ohkawa (107)'nın yöntemi ile değerlendirildi. MDA, yüksek ısıda, tiyobarbitürik asit varlığında pembe renkli bir kompleks oluşturur ve bu renk 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunur. Tetraetoksipropan standart olarak kullanıldı. Sonuçlar mikromol/mg protein olarak verildi.

### **3.2.2. NO**

Nitrik oksit (nitrit+nitrat) düzeyleri Navarro- Gonzalves ve ark (108) kadmiyumla indirgeme yönteminin modifikasyonu ile çalışıldı. Örnekler boş ELISA plağı kullanılarak ELISA okuyucu cihazda (ELX800, BioTek Instruments, Inc. Winooski, Vermont, USA), 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Standart olarak KNO<sub>3</sub> kullanıldı ve sonuçlar mikromol/mg protein olarak verildi.

### **3.2.3. GSH**

GSH düzeyleri Beutler ve ark. Metodu (109) ile 412 nm'de spektrofotometrik (Shimadzu UV-160) olarak ölçüldü. GSH solüsyonu standart olarak kullanıldı ve sonuçlar mikromol/mg protein olarak ifade edildi.

### **3.2.4. Katalaz**

Tam kandan katalaz aktivitesi için Aebi metodu (110) ile Shimadzu UV-160 cihazında, oda ısısında, 240 nm dalga boyunda 90 saniye süresince her 30 saniyede bir ölçüm yapıldı. Katalaz aktivitesi nmol/dk/mg protein olarak verildi.

## **3.3. Patolojik Değerlendirme**

Patolojik incelemede; gönderilen böbreğe ait dokular %10'luk nötral tamponlu formalinde tespit edilerek, rutin doku takibine alınmıştır. Bu işlem sonrası parafin bloklara gömülen doku örneklerinden rotary mikrotom ile 4µm kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Bu kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak, ışık mikroskopu (BX51, Olympus, Tokyo, Japan) altında x10, x20 ve x40'lık büyütmelede değerlendirme yapılmıştır. Böbreğe ait dokularda: Glomerüllerde; skleroz, nekroz, bowman kapsülünde genişleme, tübüllerde; dejenerasyon, nekroz, dilatasyon, interstisyel alanda; inflamasyon, fibrozis, damarlarda;

konjesyon, duvar kalınlaşması parametreleri değerlendirilerek skorlanmıştır. Skorlamada öncelikle yukarıda tanımlanan parametreler “var/yok” şeklinde yapılmıştır. Değerlendirilen parametre yok ise “0” olarak belirtilmiştir. Değerlendirilen parametre var ise aşağıdaki skalaya göre: hafif “1” (%1-%25 tutulum); orta “2” (%26-%75 tutulum); şiddetli “3” (%76-%100 tutulum) şeklinde semikantitatif skorlama yapılmıştır.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Tüm nicel değişkenler normal dağılıma uygunluk gösterdiği için gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel farklılık çıktığı durumda çoklu karşılaştırmalar için varyansların homojenlik durumuna göre Tukey-HSD ya da Tamhane testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 40 adet erkek Wistar-Albino cinsi rat dahil edilmiş ve bu ratlar her bir grupta 8 olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Ratlara intraperitoneal 5mg/kg LPS verilerek sepsis hastalık modeli oluşturulmuştur. Çalışma sırasında herhangi bir rat kaybı yaşanmamıştır.

### 4.1. Doku Oksidan-Antioksidan Parametreleri Sonuçları (MDA, NO, GSH ve CAT):

Tablo VII'de renal dokuda ölçülen oksidan (MDA, NO) ve antioksidan (CAT, GSH) parametrelerin seviyeleri gösterilmiştir. Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Buna göre, HG, PG, SPG10 ve SPG30 gruplarının verileri SG verileri ile oksidan ve antioksidan parametreler açısından karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oksidan parametrelerde çok belirgin bir artış gözlenirken, antioksidan parametrelerde de belirgin bir düşüş olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). HG ve PG grupları arasında hem oksidan hemde antioksidan parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Bu durum tek başına pioglitazon verilen grupta, pioglitazonun böbrek dokusu üzerinde tek başına pozitif veya negatif yönde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermekte idi. HG ve SPG10 grubu belirtilen parametreler açısından karşılaştırıldığında, hem oksidan hemde antioksidan parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Yani 10mg/kg pioglitazon verilen sepsisli ratların sonuçları neredeyse sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile birbirine benzer şekilde idi. Aynı şekilde HG ve SPG30 grubu belirtilen parametreler açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ayrıca SPG10 ve SPG 30 grupları kendi aralarında oksidan ve antioksidan parametreler açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). SPG30 grubunda SPG10 grubuna göre oksidan parametrelerin ölçülen değerleri daha belirgin olarak azaldığı ve antioksidan parametreler daha belirgin olarak arttığı gösterilmiş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



**Tablo VII.** Renal Dokuda Oksidan-Antioksidan Parametrelerin Karşılaştırılması <sup>1</sup>

	<b>SG N=8</b>	<b>HG N=8</b>	<b>PG N=8</b>	<b>SPG30 N=8</b>	<b>SPG10 N=8</b>
<b>MDA</b>	2.83+0.29	1.23+0.38*	1.05+0.25*	1.15+0.33*	1.18+0.16*
<b>NO</b>	69.92+10.56	26.62+5.79*	26.45+4.06*	30.71+7.67*	38.70+12.37*
<b>GSH</b>	4.85+1.76	15.64+3.68*	16.89+3.95*	15.26+3.68*	12.17+3.15*
<b>CAT</b>	7.78+1.97	20.32+3.42 <sup>#</sup>	19.01+1.42 <sup>#</sup>	15.37+1.93 <sup>#</sup>	13.39+3.01 <sup>#</sup>

<sup>1</sup> Her gruptaki MDA, NO, GSH ve CAT değerlerinin SG grubu verileri ile tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılması

\* p<0.001 Post-ANOVA olarak TUKEY-HSD testi kullanılmıştır <sup>#</sup> p < 0.05 Post-ANOVA olarak Tamhane testi kullanılmıştır

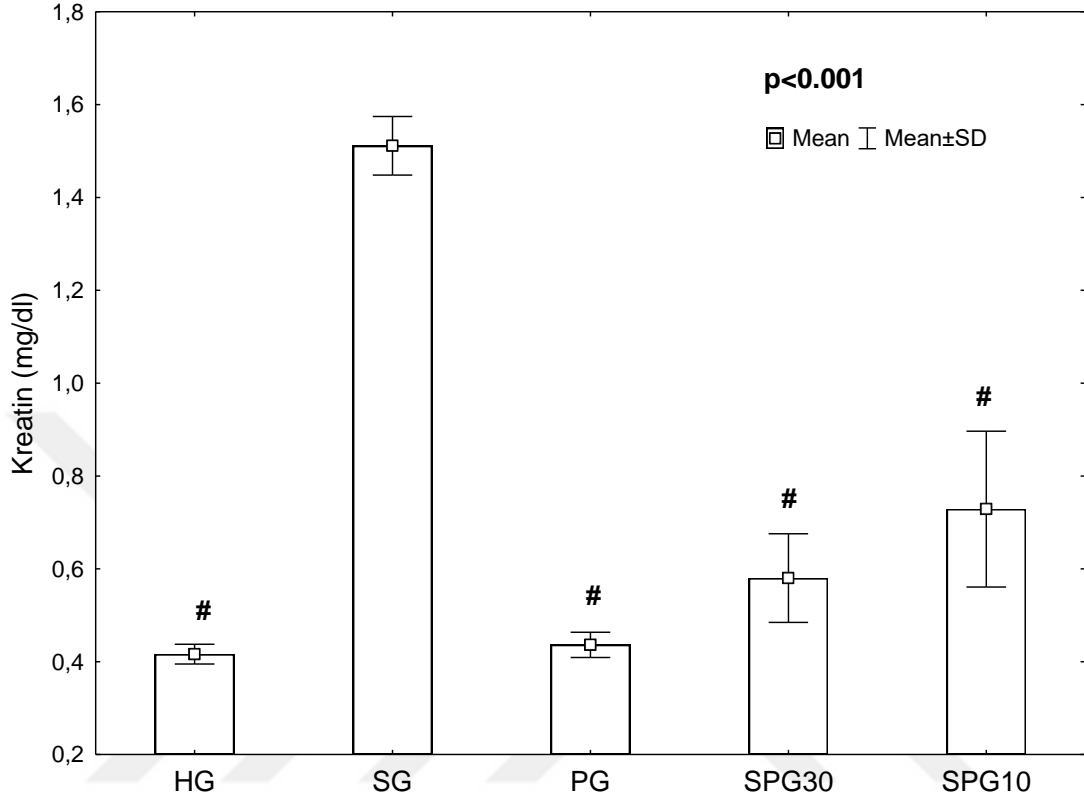
#### **4.2. Üre, Kreatinin ve Laktat Sonuçları**

Üre düzeyleri HG grubu için 38.50±2.26, SG grubu için 105.50±22.3, PG grubu için 39.25±5.89, SPG10 grubu için 63.87±17.28 ve SPG30 grubu için 57.37±12.44 mg/dl olarak saptandı. HG grubu ile karşılaştırıldığında, SG grubunda üre değerlerinin anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı (p<0.001). HG ve PG grupları arasında ve SPG10 ve SPG 30 grupları arasında üre değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p =1.00, p =1.00).

Kreatin düzeyleri HG grubu için 0.41±0.02, SG grubu için 1.51+0.06, PG grubu için 0.43+0.02, SPG10 grubu için 0.72+0.16 ve SPG30 grubu için 0.58+0.09 mg/dl olarak saptandı. SG grubu; HG, PG,SPG10 ve SPG30 grupları ile karşılaştırıldığında kreatin düzeyleri anlamlı farklılık gösteriyordu (p<0.001). PG grubu ile HG grubu arasında ve SPG10 ve SPG30 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.94, p=0.67 ). (**Grafik 1**)

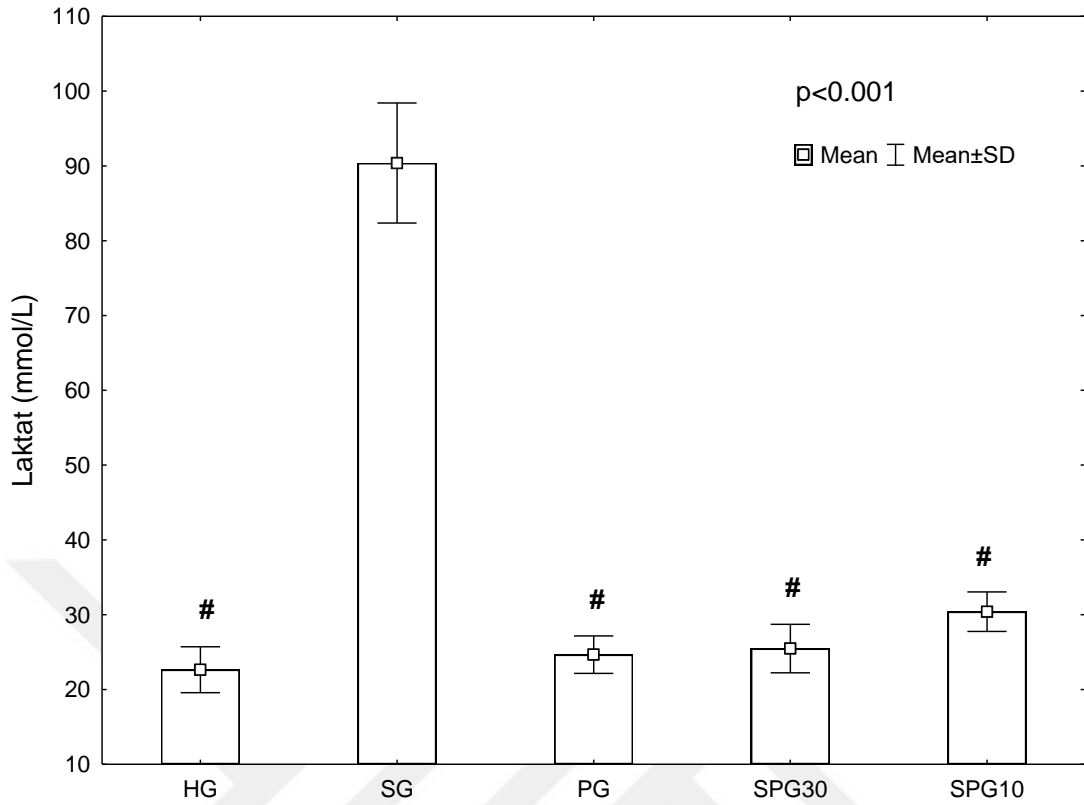
HG grubu laktat değerleri 22.65±3.07 mmol/L, PG grubunun laktat düzeyleri 24.66±2.50 mmol/L ile neredeyse benzer şekilde idi ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.98). Aynı şekilde laktat için SPG10 ve SPG30 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p = 0.10). SG grubu; HG, PG,SPG10 ve SPG30 grupları ile karşılaştırıldığında laktat düzeyleri anlamlı farklılık gösteriyordu (p<0.001). SG grubu laktat düzeyleri HG grubuna göre anlamlı şekilde artış gösterirken (p =0.000), aynı gruba sırasıyla 10mg/kg ve 30 mg/kg dozunda pioglitazon uygulanması ile laktat düzeylerinde anlamlı şekilde düşüş olduğu gözlemlendi (sırasıyla p<0.001, p<0.001). Ancak HG grubu ile SPG10 grubu karşılaştırıldığında laktat sonuçları birbirine yakın olsa da (sırasıyla 22.65± 3.07, 30.40±2.64) aralarında istatistiksel olarak

anlamli fark olduğu gözlemlendi ( $p<0.001$ ). HG grubu ve SPG30 grubu arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ( $p=0.87$ ). (**Grafik 2**)



Her gruptaki kreatin değerinin SG grubu verileri ile tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılması  
# $p<0.001$  Post-ANOVA olarak Tamhane testi kullanılmıştır

**Grafik 1.** Rat Gruplarında Kreatin Sonuçları



Her gruptaki laktat değerinin SG grubu verileri ile tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılması # $p < 0.001$  Post-ANOVA olarak Tamhane testi kullanılmıştır

## Grafik 2. Rat gruplarında Laktat Sonuçları

İnflamatuvar parametreler açısından bakılan testlerin sonuçları Tablo VIII'de verilmiştir. SG grubu ile karşılaştırıldığında HG, PG, SPG10 ve SPG30 grupları arasında prokalsitonin açısından anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). HG ile SG grubu karşılaştırıldığında prokalsitonin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde neredeyse 3 kat artış gösterdiği saptandı ( $p < 0.001$ ). HG ve PG grupları arasında ve SPG10 ve SPG30 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p = 0.95$ ,  $p = 0.09$ ). Ancak HG ve SPG10 grubu arasında prokalsitonin değerleri açısından anlamlı fark gözlenirken ( $p < 0.001$ ) HG ve SPG30 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.84$ ).

TNF- $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  açısından değerlendirildiğinde; SG grubu HG, PG, SPG10 ve SPG30 grupları verileri ile karşılaştırıldığında her iki parametre açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Her iki parametre açısından HG ve PG grupları arasında, SPG10 ve SPG30 grupları arasında anlamlı fark olmadığı

gözlendi ( $p > 0.05$ ). HG ile SPG10 ve HG ile SPG30 grupları arasında TNF $\alpha$  açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p= 0.60$ ,  $p = 0.53$  ). Aynı şekilde HG ile SPG10 ve HG ile SPG30 grupları arasında IL 1 $\beta$  açısından da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p = 1.00$ ,  $p = 1.00$  ).

**Tablo VIII.** Rat Gruplarında İnflamatuar Parametrelerin Sonuçları<sup>2</sup>

	<b>SG N=8</b>	<b>HG N=8</b>	<b>PG N=8</b>	<b>SPG30 N=8</b>	<b>SPG10 N=8</b>
<b>PROKALSİTONİN</b>	107.62+12.27	35.25+8.32*	27.37+13.54*	45.50+17.91*	67.37+22.42*
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	116.86+20.36	36.52+4.11 <sup>#</sup>	37.90+4.16 <sup>#</sup>	46.17+13.27 <sup>#</sup>	48.62+13.73 <sup>#</sup>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	140.18+31.52	49.58+8.78 <sup>#</sup>	40.75+7.64 <sup>#</sup>	48.77+6.86 <sup>#</sup>	54.50+14.24 <sup>#</sup>

<sup>2</sup> Her gruptaki Prokalsitonin, TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerlerinin SG grubu verileri ile tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılması

\*  $p < 0.001$  Post-ANOVA olarak TUKEY-HSD testi kullanılmıştır <sup>#</sup>  $p < 0.05$  Post-ANOVA olarak Tamhane testi kullanılmıştır

### 4.3. Patolojik Değerlendirme Sonuçları

Patolojik olarak böbrek kesitlerinin incelenmesi sonucunda, HG grubundaki böbrek kesitlerinde normal böbrek patolojisine uygun olarak herhangi bir patolojik değişiklik yoktu. Aynı şekilde PG grubunda da herhangi bir patolojik değişiklik saptanmadı. Bununla beraber SG grubunda, belirgin bir tübüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, vasküler konjesyon ve vasküler duvar kalınlaşması saptandı. Ayrıca Bowman kapsülünde belirgin bir genişleme olduğu görüldü. Ancak SGP10 ve SGP30 gruplarının böbrek kesitleri incelendiğinde patolojik bulgularda göze çarpan belirgin bir iyileşme olmadığı ve tübüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, vasküler konjesyon, vasküler duvar kalınlaşması ve Bowman kapsül genişlemesi bulgularının devam ettiği görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Sepsis tanısı ve tedavisi zor olup yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin en sık nedenleri arasındadır (14). Son yıllarda yoğun bakım ünitelerindeki hastaların bakımlarında ilerlemeler sağlanmasına rağmen mortalite oranları halen çok yüksektir. Ciddi sepsiste prognoz sepsisin indüklediği çoklu organ yetersizliği-MODS ile ilişkilidir. MODS inflamatuvar sitokinler, endotel hasarı, hemostaz ve mikrosirkülasyonun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (111). Sitotoksik olaylar toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve hem bölgesel hem de böbrek başta olmak üzere diğer birçok organı etkileyerek çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (112). Sepsisin tedavi edilebilmesi için patofizyolojisinin anlaşılması gerekmektedir ve bu nedenle klinik çalışmalar öncesinde hayvan deneylerine ihtiyaç vardır (25).

Sepsis bakteriyel patojenin vücut savunma sistemi tarafından algılanması ile başlar ve konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt sonucunda gelişir. Bu durum öncelikle akut bir inflamasyon süreci olarak başlar ve nötrofil, makrofaj gibi fagositik hücrelerin patojeni tanınması ile aktifleşir. Sürecin yönetilmesi için inflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  ortama salınır. Böylece hem daha fazla fagositik hücrenin gelmesi sağlanır hem de ortamdaki mevcut hücrelerin daha aktif olması sağlanmış olur (24). Septik süreçte TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın rol aldığını gösteren çalışmalar vardır. Özellikle endotoksik şok durumlarında bu sitokinlerin düzeylerinin çok yükseldiği ve mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (44). Literatürde birçok çalışmada sepsis ciddiyeti ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Başka bir deyişle ciddi sepsisli olgularda TNF- $\alpha$  seviyeleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (113). Wacker ve arkadaşlarının 30 araştırmayı ve 3244 hastayı içeren meta-analiz sonuçlarına göre prokalsitonin gerçek sepsis ve non-enfeksiyöz kaynaklı SIRS vakalarını etkin bir şekilde birbirinden ayırabildiği gösterilmiştir (114). Prokalsitonin testi, FDA tarafından yoğun bakım hastalarında yatışın ilk gününde ciddi sepsis gelişim riskinin değerlendirilmesi amacı ile onaylanmış bir test olarak kullanılmaktadır (115).

Sepsis sıklıkla mikro-makro dolaşımsal disfonksiyon, hipotansiyon ve periferal dokulara azalmış oksijen sunumu ile ilişkilidir. Bu sebepler nedeniyle laktat ölçümünün

sepsiste organ disfonksiyonu gelişiminin tespiti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (116).

Çalışmamızda deneysel sepsis modelini başarılı bir şekilde oluşturup oluşturamadığımızı gözlemek amacıyla TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve prokalsitonin parametrelerini araştırdık. Ayrıca serum laktat seviyesi ölçümleri de eş zamanlı olarak yapıldı. LPS ile sepsis oluşturduğumuz grupta kontrol grubuna kıyasla bu değerler anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sepsis grubunda prokalsitonin, TNF- $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  değerlerinin her birinin neredeyse 3 kat artış gösterdiği saptandı. Literatür ile uyumlu şekilde sepsis grubunda laktat düzeyleri sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artış gösterdiği gözlemlendi. Bu da sepsis modelini başarılı bir şekilde oluşturduğumuzu göstermektedir.

Yoğun bakımlarda gelişen ABH genellikle birden çok nedene bağlı olup sıklıkla sepsis ve diğer sistemik inflamatuvar durumlara bağlı olarak gelişir. Rangel ve arkadaşlarının araştırma sonuçlarına göre; sepsiste ABH görülme oranı %19, septik şokta ise %51 olarak saptanmıştır (53). ABH septik olgularda görülen ciddi bir komplikasyondur. Endotoksemi inflamatuvar sitokinlerin artmasına ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz aracılı NO oluşumuna yol açar. Lipopolisakkarid (LPS) ilişkili sistemik vasküler rezistans azalması hipotansiyon/şok gelişimini potansiyalize eder. Sistemik vasküler rezistans düşüşü paradoksal olarak renal vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Sepsisin başlattığı inflamatuvar kaskadın spesifik komponentleri akut tübüler nekroz ve intrarenal enflamasyonu modüle ederek iskemik ABY'ni iyice kötüleştirir (117).

Çalışmamızda sepsis oluşturulan rat gruplarının üre ve kreatin ölçüm sonuçları kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldığında her iki parametrede de 3 kat veya daha fazla artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar sepsis modeli oluşturduğumuz ratlarda, sepsis ilişkili ABH geliştiğini göstermekte idi.

Sepsiste ve sepsis ilişkili organ yetmezliğinde büyük oranda iyileşme sağlayacak bir tedavi seçeneği henüz olmaması nedeniyle halen konu ile ilgili birçok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalarda antioksidan ajanların mortaliteyi azalttığı ve organ yetmezliğini önlediği gösterilmiştir. Sepsis patofizyolojisi karmaşık olduğu için sadece antimikrobiyal tedavinin yeterli olmadığı düşünülmektedir. Özellikle mediatörler ve

sitokinlerin patofizyolojideki yeri nedeniyle antioksidan ajanların sepsis ve inflamasyon sürecinde koruyucu olabileceği kanısına varılmıştır (118).

Pioglitazon böbrek üzerindeki etkisini tübül hücreleri ve mezengial hücrelerden eksprese edilen PPAR  $\gamma$  üzerinden yapar ve su, sodyum retansiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Plazminojen Aktivatör Inhibitör-1 (PAI-1) glomerül matriks degradasyonunu dolaylı yolla inhibe ederek glomeruloskleroza neden olduğu bilinmekte olup TZD grubu ilaçlar PAI-1 inhibisyonu yaparak glomeruloskleroza azaltmakta ve böbrek glomerüllerini korumaktadır. Ayrıca pioglitazonun, üriner albümin ekskresyonunu azalttığı renal fonksiyonları bu yolla da koruduğu gösterilmiştir (119). Pioglitazon, insan yağ dokusunda lipit depolanmasını arttıran gen ekspresyonunu artırır ve IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , MPO, Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve iNOS gibi inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki sağlamaktadır (12, 91-93). Ayrıca PPAR  $\gamma$  ligandlarının in vitro Nükleer faktör-kappa beta (NF- $\kappa$ B) sinyal yolunun seçici olarak blokajı ile inflamatuvar sitokinleri belirgin şekilde azalttığı görülmüştür (94,95). Fröde ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karreganın ile indüklenen plörezi pioglitazonun etkisi araştırılmış ve PPAR-gama aktivasyonu ile TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (120). Çekal ligasyon ile oluşturulan sepsis modelinde, pioglitazonun adipoz dokuda TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini ve mRNA ekspresyonunu azalttığını gösterilmiştir (121). Benigni ve arkadaşlarının pioglitazonun antiproteinürik etkisinin moleküler mekanizmasını araştırdıkları çalışmalarında pioglitazon ve kandesartanı karşılaştırılmıştır. Pioglitazonun serum kolesterol düzeyini, proteinüriyi, glomeruloskleroz ve tübül hasarını, monosit kemoatraktan protein-1 ve TNF- $\alpha$  seviyesini kandesartan ile benzer şekilde azalttığı ancak böbrek intersitisyumunda biriken monosit/makrofaj sayısını azalmasında kandesartandan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada pioglitazon, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı sınırlandırmış ve nefrin ekspresyonunu neredeyse kontrol grubu ile benzer seviyeye getirmiştir (122).

PPAR  $\gamma$  agonisti olan pioglitazonun yaşlanma sonucu olan renal hasarı azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalarda pioglitazon proteinüriyi azalttığı, GFR'yi düzelttiği ve glomeruloskleroza azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle yaşa bağlı renal zedelenmenin mitokondrial fonksiyonun düzeltilmesi sonucu olumlu yönde etkilenebileceği öne sürülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda pioglitazonun normal böbrek dokusuna hasar

vermediği düşünülmektedir (123). Kaplan ve arkadaşları, çekal ligasyonla oluşturulan polimikrobal sepsis çalışmalarında, pioglitazonun plazma glukoz, adiponektin ve inflamatuvar sitokinleri anlamlı seviyede azalttığı ve inflamatuvar yanıtın azalması nedeniyle sepsis tedavisinde pioglitazonun kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (124). Benzer şekilde çekal ligasyon ile indüklenen sepsis modelinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; intestinal inflamasyon, oksidatif stres, nötrofil infiltrasyonu, morfolojik hasar ve gastrointestinal geçirgenlik daha şiddetli olarak görülmüş olup pioglitazon uygulaması ile oksidan parametrelerde gerileme, inflamatuvar yanıtta baskılanma ve mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir (125). Zingarelli ve arkadaşları TZD'lerin PPAR  $\gamma$  üzerinden antiinflamatuvar etkisinin olması nedeniyle sadece diyabet tedavisinde değil, geniş çalışmalar yapılarak sepsis ve inflamasyonda yeni hedef tedaviler olarak kullanılabileceğinden bahsetmektedir (126).

Sepsiste dokularda iskemi reperfüzyon (IR) hasarı sonucu artan serbest oksijen radikalleri ve hidrojen peroksidin, lipid peroksidasyonu ve protein hasarını başlatarak hücre apoptozisi ve doku nekrozuna yol açtığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu sonucu thiobarbituric acid reaktive substance (TBARS)-MDA açığa çıkmaktadır (127). Lipit peroksidasyonu endotoksin bağımlı hasar oluşturur ve yıkım ürünleri en çok dokularda ve plazmada birikir (128). Çalışmamızda dokularda serbest oksijen radikalleri oluşumunun göstergesi olarak lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA düzeyi ölçüldü.

Crimi ve arkadaşları sepsisli hastalarda MDA düzeylerinin arttığını, bununla ters ilişkili olarak antioksidan sistemin zayıfladığını bildirmişlerdir (129). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan siyatik sinir iskemi-reperfüzyon hasarında pioglitazonun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinin 15 mg/kg dozunda pioglitazon ile tedavi edilen grupta belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (130). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak; sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oksidan parametrelerde çok belirgin bir artış gözlenirken, antioksidan parametrelerde de belirgin bir düşüş olduğu saptandı. Sepsis grubunda MDA düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu düzeylerinin iki katı kadar yükselmiş ve hem 15mg/kg hemde 30mg/kg dozunda pioglitazon verilen sepsisli gruplarda neredeyse sağlıklı kontrol grubu düzeylerine düştüğü gözlenmiştir.



Distal bir inflamatuvar mediyatör olan NO'in, septik şok sırasında arttığı pek çok çalışmada gösterilmekle birlikte nitrit/nitrat (NOx) düzeyleri septik hayvanların vücut sıvılarında yüksek bulunmuş ve bakteri veya bakteriyel endotoksin verilen deneysel modellerde de yükseldiği gösterilmiştir (131). Wu ve arkadaşları, NO düzeylerinin sepsisli hastalarda yüksek olmasından dolayı in vivo iNOS aktivitesinin geçici bir inhibitörü olan aminoguanidinin, sıçanlardaki endotoksik şok ile ilişkili çoklu organ yetmezliği ve dolaşım bozukluğunu azalttığını çalışmalarında göstermişlerdir (132). Kama ve arkadaşları yürüttükleri deneysel endotoksemik rat çalışmasında iNOS inhibitörü aminoguanidinin endotoksemi nedeniyle inhibe olmuş nötrofil kemotaksisine, bozulmuş gastrointestinal endotel bütünlüğüne ve artmış gastrointestinal translokasyona olumlu yönde etkili olduğunu göstermişlerdir (133). Çalışmamızda da sepsis grubunda renal dokuda ölçülen NO seviyeleri literatür ile uyumlu olarak kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ve 10mg/kg ve 30mg/kg pioglitazon verilen sepsisli rat gruplarının NO seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamış, pioglitazon tedavisi ile NO seviyeleri neredeyse sağlıklı kontrol seviyelerine gerilemiştir.

Hu ve arkadaşları, renal IR hasarı oluşturulan farelerde pioglitazonun böbrek üzerine etkisini araştırmışlar. Pioglitazon ile tedavi verilen grupta daha düşük kan üre azotu ve kreatinin düzeyi ve düşük histopatolojik skorlar ve daha fazla sağkalım elde edilmiştir (134). Yine benzer bir çalışmada renal IR hasarını engellemek için pioglitazon verilen grupta kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri daha düşük; SOD, glutasyon, katalaz ve total antioksidan kapasite ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (135). Ratlardaki karaciğer IR hasarına karşı pioglitazonun etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, IR öncesi pioglitazon tedavisi MDA düzeylerini belirgin olarak azaltmıştır. Aynı zamanda SOD aktivitesi pioglitazon verilen grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur (136).

Çalışmamızda sepsis grubunda; oksidan parametreler olan MDA ve NO renal doku düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve antioksidan parametreler olan CAT ve GSH düzeylerinde ise belirgin düşüş olduğu gözlemlendi. 10mg/kg ve 30mg/kg dozlarında pioglitazon uygulanan sepsisli ratlarda oksidan parametrelerde anlamlı gerileme saptanırken eş zamanlı antioksidan seviyelerinde de anlamlı yükselme olduğu görüldü. 10mg/kg ve 30mg/kg pioglitazon gruplarında oksidan/antioksidan parametrelerdeki değişimler açısından anlamlı fark olmaması koruyucu etkinin dozdan bağımsız

olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler ışığında pioglitazonun hem inflamasyonu baskıladığı hem de sepsisin böbrek üzerinde oluşturduğu organ hasarını azalttığı sonucuna varılmıştır. Pioglitazonun antiinflamatuvar etkisini ortaya koyan birçok çalışmada etkili olması nedeniyle deneysel artrit modellerinde (137), inflamatuvar barsak sendromunda (138), miyokarditte (139), otoimmün ensefalitte (140) ve ateroskleroz (141) tedavisinde denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Tüm bu çalışmalar ışığında pioglitazonun antiinflamatuvar özelliğinin olduğunu ve doz gözetmeksizin inflamatuvar süreci azalttığı sonucuna varılmıştır.

Lerolle ve arkadaşları post mortem vakalarda yaptıkları bir histolojik çalışmada 19 sepsis hastası ile 17 kontrol grubu (8 hasta travma, 9 hasta septik olmayan hasta) hastası değerlendirilmiştir. Sepsis grubunda histopatolojik olarak akut tübüler lezyon, glomerülde ve interstisyel kapillerlerde özellikle monosit ağırlıklı lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir. Tüm hastalarda akut tübüler hasar ile ilişkili proksimal ve distal tübül değişiklikleri gözlenmiştir. Glomerülde bazıları apoptotik olan ciddi kapiller lökosit infiltrasyonu saptanmıştır. Medullada ise interstisyel kapillerlerde konjesyon ve dilatasyon gözlenmiştir. Kortikal ve medüller peritübüler kapillerde monosit/makrofaj ve polimorf nüveli lökosit (PMNs) artışı tespit edilmiştir. Travma ve septik olmayan hastalardan oluşan kontrol grubunda tübüler lezyon, monosit/makrofaj, PMNs ve apoptotik hücre daha az bulunmuştur (142). Benzer şekilde çalışmamızda da böbrek kesitleri patolojik olarak incelenmiş sepsis grubunda, belirgin bir tübüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, vasküler konjesyon, vasküler duvar kalınlaşması ve Bowman kapsülünde belirgin bir genişleme saptanmıştır. Ancak pioglitazon ile tedavi verilen gruplarının böbrek kesitleri incelendiğinde patolojik bulgularda göze çarpan belirgin bir iyileşme olmadığı ve tübüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, vasküler konjesyon, vasküler duvar kalınlaşması ve Bowman kapsül genişlemesi bulgularının devam ettiği görülmüştür. Pioglitazon ile tedavi verilen sepsisli ratlarda dramatik bir biyokimyasal yanıt elde edilmiş olmasına rağmen patolojik değişikliklerin düzelmemiş olmasını, pioglitazon uygulamasında mevcut dozların patolojik iyileşme yaratacak düzeye ulaşmamış olmasına ve tedavisi süresinin kısa olmasına bağlayabiliriz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu deneysel çalışmada, yüksek mortaliteye neden olan sepsiste oluşan çoklu organ yetmezliğinin önemli bir parçası olan akut böbrek hasarına karşı pioglitazonun etkisi araştırılmıştır. Pioglitazonun antiinflamatuvar etkinliğinin yanı sıra sepsiste oluşan ABH'nda antioksidan ve böbrek koruyucu etkilerini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızın sonuçlarına göre; artan inflamatuvar ve oksidan parametreler, üre ve kreatinin değerleri ile sepsis modelini ve buna bağlı akut böbrek hasarı oluşturabildiğimizi gördük. 10 mg/kg ve 30mg/kg dozlarında pioglitazon verilen sepsisli ratlarda antioksidan parametrelerde yükselme, oksidan parametrelerde ve üre ve kreatinin değerlerinde düşme olduğunu saptadık. Ancak pioglitazonun artan dozlarında oksidan ve antioksidan parametreler açısından herhangi bir fark saptanmadı. Aynı şekilde inflamatuvar parametrelerde sepsis ile saptanan artışın pioglitazon tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın verileri ışığında, sepsis oluşumunda birçok mekanizma rol oynadığı için pioglitazonun antiinflamatuvar ve antioksidan olmak üzere çoklu etki yolları sayesinde sepsis ilişkili akut böbrek hasarında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Konu ile ilgili geniş çaplı çalışmalar yapılarak kolay ulaşılabilen, ucuz ve birçok alanda etkinliği literatürde kanıtlanmış olan pioglitazonun sepsis ilişkili akut böbrek hasarı tedavisinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

## ÖZET

### LİPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE PİOGLİTAZONUN AKUT BÖBREK HASARINA ETKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız, yüksek mortaliteye neden olan sepsiste oluşan çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olan akut böbrek hasarına etkili olabileceğini düşündüğümüz; diyabet ilacı olmasına rağmen anti inflamatuvar özelliği bulunan pioglitazonun etkisini görmektir.

**Materyal-Metod:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi ‘Hayvan Deneyleri Etik Kurulu’ onayı alınarak 250-350 gram 40 adet Wistar-Albino erkek rat randomize olarak 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol (HG), Sepsis (SG), Pioglitazon (PG), Sepsis+Pioglitazon 10 (SPG10) ve Sepsis+Pioglitazon 30 (SPG30) grupları oluşturuldu. Kontrol grubuna sadece serum fizyolojik, sepsis grubuna 5 mg/kg LPS, pioglitazon grubuna peroral 30 mg/kg pioglitazon, sepsis+pioglitazon 10 ve 30 gruplarına sırayla peroral 10 mg/kg ve 30 mg/kg pioglitazon verildikten 60 dakika sonra 5 mg/kg LPS uygulandı. Serumda böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) çalışıldı. Dokulardan proinflamatuvar sitokinler (TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ ), oksidan/antioksidan parametreler (MDA, MPO, NO, Katalaz, GSH) çalışıldı. Patolojik değerlendirme için doku hasarı ve zedelenmenin derecesine bakıldı.

**Bulgular:** HG, PG, SPG10 ve SPG30 gruplarının verileri SG verileri ile oksidan ve antioksidan parametreler açısından karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Sepsis grubunda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oksidan parametrelerde çok belirgin bir artış gözlenirken, antioksidan parametrelerde de belirgin bir düşüş olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). SPG30 grubunda SPG10 grubuna göre oksidan parametrelerin ölçülen değerleri daha belirgin olarak azaldığı ve antioksidan parametreler daha belirgin olarak arttığı gösterilmiş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HG grubu ile karşılaştırıldığında, SG grubunda üre değerlerinin anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı ( $p < 0.001$ ). SG grubu; HG, PG, SPG10 ve SPG30 grupları ile karşılaştırıldığında kreatin ve laktat düzeyleri açısından anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). HG ile SG grubu karşılaştırıldığında prokalsitonin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde neredeyse 3 kat artış gösterdiği saptandı ( $p < 0.001$ ). TNF- $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  açısından değerlendirildiğinde; SG grubu

HG, PG, SPG10 ve SPG30 grupları verileri ile karşılaştırıldığında her iki parametre açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). SG grubunun böbrek kesitlerinin patolojik değerlendirilmesinde, belirgin bir tübüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, vasküler konjesyon ve vasküler duvar kalınlaşması saptandı. Ayrıca Bowman kapsülünde belirgin bir genişleme olduğu görüldü. Ancak pioglitazon tedavisi ile bulgularda patolojik tam gerileme olmadığı, kısmi iyileşme olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Sepsis oluşumunda birçok mekanizma rol oynadığı için pioglitazonun anti inflamatuvar ve antioksidan olmak üzere çoklu etki yolları sayesinde sepsis ilişkili akut böbrek hasarında faydalı olabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, Akut Böbrek Hasarı, Pioglitazon

**İletişim Adresi:**

## SUMMARY

### THE EFFECT OF PIOGLITAZON ON KIDNEY DAMAGE IN THE SEPSIS MODEL BY WHICH CONTRIBUTED WITH LYPOPOLYSACCARITE

**Objective:** The purpose of this project, to investigate the effect of diabet medicine pioglitazon which have anti inflamatar property on acute kidney damage which is a part of multi-organ sufficiency that cause high mortality.

**Material-Method:** 40 wistar-albino male rat weighted 250-350 grams were separated into 5 groups by acceptance of Aydın Adnan Menderes University "Animal Test Ethics Committee". Control (HG), Sepsis (SG), Pioglitazon (PG), Sepsis+Pioglitazon 10 (SPG10) and Sepsis+Pioglitazon 30 (SPG30) groups were constituted. LPS 5 mg/kg were applicated after 60 minutes; peroral 10 mg/kg pioglitazon were given to Sepsis+Pioglitazon 10 (SPG10) group; peroral 30 mg/kg pioglitazon were given to Sepsis+Pioglitazon 30 (SPG30) group; peroral 30 mg/kg pioglitazon were given to Pioglitazon group. Only serum phisoyogic was given to control group and 5 mg/kg LPS was given to sepsis group. Kidney function tests (urea, creatinin) were studied in serum. Proinflamatar sitokins (TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ ) and oxidant/antioxidant parameters (MDA, MPO, NO, Katalaz, GSH) were studied in tissues. Degree of tissue damage are tested for pathological evaluation.

**Results:** It was found signifacanty difference between all groups when SG datas and oxidant and antioxidant parameters of were compared HG, PG, SPG10 ve SPG30 groups ( $p < 0.001$ ). An increase in oxidan parameters were detected in sepsis group when compared healthy coontrol group, in the other hand, a decrease in antioxidant parameters were detected ( $p < 0.001$ ). Datas of oxidan parameters were decreased more in SPG 30 group than SPG 10 group, Datas of antioxidant parameters were increased more in SPG 30 group than SPG 10 group. But, signifacanty difference was not found. An increased were detected in urea datas in SG group when compared to HG group ( $p < 0.001$ ). Creatin and laktat datas of SG group were detected as significantly different when compared to HG, PG, SPG10 and SPG30 group ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Prokalsitonin datas were detected as increased as three fold when compared to HG and SG group ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Significantly difference were detected for TNF- $\alpha$  and IL 1 $\beta$  parameters in SG group when

compared to HG, PG, SPG10 and SPG30 groups ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). It was detected tubular degeneration, tubular dilatation, vascular congestion and vascular thickness in kidney pathological evaluation in SG group. Besides, an expansion was detected in Bowman capsule. However, particular recovery was observed with pioglitazone treatment.

**Conclusion:** It is indicated that pioglitazone may be useful at acute kidney damage by its anti-inflammatory and antioxidant properties because of many mechanisms have role in forming sepsis.

**Key words:** Sepsis, Acute Kidney Damage, Pioglitazone

**Contact address:**

## KAYNAKLAR

1. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Health care Research and Quality, Rockville, MD <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013)
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Delinger RP et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55
3. Terblance M, Among Y, Rosenson RS ve ark: Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-48
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 though 2000. *N Eng J Med*;348:1546
5. Costa ELV, Schettino IAL, Scchettino GPP. The lung in sepsis: guilty or innocent? *Endocrine, Metabolic&Immune Disorders-Drug Targets* 2006;6:213-16
6. Martin GS, Bernard GR. Air way and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:63-79
7. Nash K. Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J KidneyDis* 2002;39:930
8. Wardle En. Acute renal failure and multi organ failure. *Nephron* 66:380-385
9. Watnick S, Morrison G. Acute kidney injury. In: Mcphee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis&Treatment*. Chapter 22. 15th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2011.p.872-7
10. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Eng J Med* 2004;351:1106
11. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Lanin et all. Peroxisome proliferatör-activated receptör gene expression in human tissues. Effects of obesity weight loss and regulation by insülin and glucocortocoids. *J Clin Invest* 1997;99:2416
12. Kolak M, Yki-Jarvinen H, Kannisto K, et all. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:386
13. Duane J. Funk, Parrillo J, Kumar A. Sepsis and septic shock: A History *Crit Care Clin* 2009; 25:83–101



14. Cankurtaran M, Kıykım A, Sepsiste renal hemodinami ve mediyatörler, Erciyes Tıp Dergisi 2002, 24, 4, 202-208s
15. Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve ilgili tanımlamalar, Yoğun Bakım Dergisi 2005, 5,2,75-79s
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 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
17. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive care medicine, 2008. 34(1): 17-60. 21.
18. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A. Et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive care medicine, 2013. 39(2): 165-228.
19. Russel JA. Management of sepsis. N Engl J Med 2006; 355:1699-1713
20. Levy MM, Evans LE, Rhodes A The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018 Jun;44(6):925-928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0. Epub 2018 Apr 19
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. Crit Care Med 2017; 45:486
22. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, 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
23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801
24. Cross A.S, Opal S.M. A new paradigm for the treatment of sepsis: Is it time to consider combination therapy?. Ann Intern Med. 2003; 138,6:502-5

25. İskit A. B. Sepsiste deneysel hayvan modeller. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2005; 5,2:133-136
26. Nicholas SB, Kawano Y, Wakino S, Collins AR. Expression and function of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in mesangial cells. *Hypertension* 2001; 37: 722-727
27. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al. (2016) Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 193 (3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
28. Kadri SS, Rhee C, Strich JR et al. (2017) Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States Academic Medical Centers using clinical data. *Chest* 151 (2):278-285. doi:10.1016/j.chest.2016.07.010
29. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 7 (3):210-217. doi:10.1016/s1473-3099(07)70052-x
30. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:410
31. Benli A, Çağatay A, Başaran S. Sepsis: Genel kavramlar ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special* 2016
32. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10
33. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86
34. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. Fifth Edition. Churchill Livingstone Perm, 2000; 806-19
35. Martin M.A., Silverman, H.J., Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clinical infectious diseases*, 1992. 14(6): 1213-1228

36. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 14-30
37. Doganay M. Sepsis. Willke A, Soyletir G, Doganay M. (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda*. istanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 473-85
38. Uzun Ö. Sepsiste empirik tedavi yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G (editörler). *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı'nda*. Ankara: Günes Kitabevi, 1994; 175-86
39. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G et al. Culture-negative severe sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251
40. Vincent JL, Bilhari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Result of the European Prevalence of infection in Intensive Care (EPIC) International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639
41. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcomes of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15
42. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:438
43. Netea MG, Van der Meer JW. Immundeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Eng J Med* 2011; 364:60
44. Leon L.R, White A.A, Kluger M.J. Role of IL-6 and TNF in thermoregulation and survival during sepsis in mice. *Am J Physiol*. 1998; 275, 1:77
45. Gao F, Linhartova L, Johnson AM, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:288-98
46. Cinel İ. Sepsiste patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006, 2(32):8-20
47. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115: 457-69
48. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243
49. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002; 420:885-91
50. Badley AD, Steckelberg JM. Sepsis syndrome. In: Wilson WR, Sande MA: *Current Diagnosis and Treatment In Infectious Diseases*. McGraw-Hill, New York, 2001:231-9

51. Cinel I, Delinger R. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(4):345-352
52. Uchino, S., et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*, 2005. 294(7): p. 813-818
53. 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; 273:117-23
54. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:431-9
55. Bellomo R, W.L., Langenberg C, May C. Septic acute kidney, i.n.c.N.E.N. 109:, and e95-e100
56. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Eng J Med*. 2004; 351:159-69
57. Gomez H, Ince C, De Baker D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41:3-11
58. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Current opinion in critical care*. 2009;15:503
59. Pelte CH, Chawla LS. Novel therapeutic targets for prevention and therapy of sepsis associated acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009; 10:1205-11
60. Murugan R, Karajala-subramanyam V, Lee M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with increased immune response and lower survival. *Kidney International*. 2010;77:527-35
61. De Haas CJ, Van Leeuwen HJ, Verhoef J, Van Kessel KP, Van Strijp JA. Analysis of lipopolysaccharide(LPS)-binding characteristics of serum components using gel filtration of FITC-labeled LPS. *J Immunol Methods*. 2000;242:301-4
62. Chowghury P, Sacks SH, Sheerin NS. Toll-like Receptors TLR2 and TLR4 Initiate the innate immune response of the renal tubular epithelium to bacterial products. *Clin Exp Immunol*. 2006; 145:346-56

63. Lopez-Bojorquez LN, Dehesa AZ, Reyes-Teran G. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Arch Med Res.* 2004; 35:465-79
64. Al-Lamki RS, Wang J, Skepper JN, Thiru S, Pober JS, Bradley JR. Expressions of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants. *Lab Invest.* 2001; 81:1503-15
65. Thiemeermann C. Nitric oxide and septic shock. *Gen Pharmacol.* 1997; 29:159-66
66. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Eceder T, Melnikov V, Gengaro PE, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2001; 59:2243-9
67. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148
68. Millar CG, Thiemeermann C, Intrarenal haemodynamics and renal dysfunction in endotoxaemia: Effects of nitric oxide synthase inhibition. *Br J Pharmacol.* 1997; 121:1824-30
69. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Varnerova V, Karvunidis T, et al. Renal hemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care.* 2008;12:R164
70. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:22-30
71. Taylor LA, Mayeux PR. Nitric oxide generation mediates Lipit A-induced oxidant injury in renal proximal tubules. *Arch Biochem Biophys.* 1997; 338:129-35
72. Johannes T, Mik EG, Klingel K, Dieterich HJ, Unertl KE, Ince C. Low-dose dexamethasone-supplemented fluid resuscitations reverses endotoxin-induced acute renal failure and prevents cortical microvascular hypoxia. *Shock.* 2009;31:521-8
73. Heemskerk S, Masereeuw R, Russel FG, Pickkers P. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5:629-40
74. Reinhart K, Kazai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: Update On Clinical Trials And Lessons Learned. *Crit Care Med.* 2001; 29:S121-S125

75. Fiedler VB, Loof I, Sander E, Voehringer V, Galanos C, Fournel MA. Monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha prevents lethal endotoxin sepsis in adult rhesus monkeys. *J Lab Clin Med.* 1992; 120:574-588
76. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. 2002; 168:5817-5823
77. Akıncı SB. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği. *Journal of the Turkish Society of IntensiveCare* 2010;1:7-17
78. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16: 179-192
79. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-1010
80. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome Proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8:159
81. Clark RB. The Role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol.* 2002; 71:159
82. Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Olszanecka A, Bodzioch M, Kawecka-Jaszcz K. The select pathophysiological aspects of PPARs activation. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56:149
83. Ptak-Belowska A, Pawlik MW, Krzysiek-Maczka G, Brzozowski T, Pawlik WW. Transcriptional upregulation of gastrin in response to PPAR-gamma agonist triggers cell survival pathways. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58:793
84. Konturek PC, Dembinski A, Warzecha Z, et al. Pioglitazone, A specific ligand of PPAR-gamma, protects pancreas against acute cerulein-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:6322
85. Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, et al. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60:41
86. Park KS, Ciaraldi TP, Abrams-Carter L, et al. PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic subject. *Diabetes.* 1997; 46:1230

87. Peterson KF, Krssak M, Inzucchi S, et al. Effect of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:720
88. Lu M, Sarruf DA, Talukdar S, et al. Brain PPAR-gamma promotes obesity and is required for the insulin-sensitizing effect of thiazolidinediones. *Nat Med.* 2011; 17:618
89. Ryan KK, Li B, Grayson BE, et al. A role for central nervous system PPAR-gamma in the regulation of energy balance. *Nat Med.* 2011; 17:623
90. Myers MG Jr, Burant CF. PPAR-gamma Action: It's all in your head. *Nat Med.* 2011; 17:544
91. Nakajima A, Wada K, Miki H, et al. Endogenous PPAR-gamma mediates anti-inflammatory activity in murine ischemia-reperfusion injury. *Gastroenterology.* 2001; 120:460
92. Arita M, Yoshida M, Hong S, et al. Resolvin E1, An endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:7671
93. Ten HT, Corbaz A, Amitai H, et al. Blockade of endogenous IL-18 ameliorates TNBS-induced colitis by decreasing local TNF-alpha production in mice. *Gastroenterology.* 2001;121:1372
94. Nakai M, Sudo K, Yamada Y, et al. The role of the TNF receptor in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:1669
95. Hollenbach E, Vieth M, Roessner A, Neumann M, Malfertheiner P, Naumann M. Inhibition of RICK/NF-kb and p38 signaling attenuates the inflammatory response in a murine model of crohn disease. *J Biol Chem.* 2005; 280:14891
96. Tsujimura Y, Matsutani T, Matsuda A, et al. Effects of pioglitazone on survival and omental adipocyte function in mice with sepsis induced by cecal ligation and puncture. *J Surg Res.* 2011; 171:e215
97. Zingarelli B, Sheehan M, Hake PW, et al. PPAR-gamma Ligands, 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 and ciglitazone, reduce systemic inflammation in

- polymicrobial sepsis by modulation of signal transduction pathways. *J Immunol* 2003; 171:6827-6937
98. Lv X, Song JG, Li HH, et al. Decreased hepatic PPAR-gamma contributes to increased sensitivity to endotoxin in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:5267-5273
99. Zhou M, Wu R, Dong W, et al. Hepatic PPAR-gamma is downregulated in sepsis. *Shock*. 2004; 21:39
100. Kaplan JM, Cook JA, Hake PW, et al. 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2, a PPAR-gamma ligand, reduces, tissue leukosequestration and mortality in endotoxic shock. *Shock*. 2005; 24:59-65
101. Kaplan JM, Denenberg A, Monaco M, et al. Changes in PPAR-gamma activity in children with septic shock. *Intensive Care Med*. 2010; 36:123-130
102. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immuno-modulatory agents. *Antiviral Res*. Epub Ahead of Print 4 July 2013
103. Aldridge JR Jr, Moseley CE, Boltz DA, et al. TNF/iNOS-producing dendretic cells are the necessary evil of lethal influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:5306-5311
104. Moseley CE, Webster RG, Aldridge JR. PPAR and AMP-activated protein kinase agonists protect against lethal influenza virus challenge in mice. *Influenza Other Respi Viruses*. 2010; 4:307-311
105. Haraguchi G, Kosuge H, Maejima Y, et al. Pioglitazone reduces systematic inflammation and impraves mortality in apolipoprotein-E knockout mice with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008; 34:1304-1312
106. Can C, Demirci B, Uysal A, Akcay YD, Kosay S. Contradictory effects of chlorpromazine on endothelial cells in a rat model of endotoxic shock in association with its actions on serum TNF-alpha levels and antioxidant enzyme activities. *Pharmacol Res* 2003;48:223-30
107. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assayforlipidperoxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351



108. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semi automated measurement of nitrate in biological fluids. *ClinChem* 1998; 44:679-81
109. Beutler E, Durgun O, Kelly BM Improved method for the determination of blood glutathione. *J LabClinMed* 1963; 51:882-8.
110. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU (ed) *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York 1974;673–677
111. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Vincent JL, Levy MM et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858–873
112. Köksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Ergün H et al. Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 2001;88:464-8
113. Fijen J, Kobold AM, De Boer P et al. Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia. *European journal of internal medicine*, 2000. 11(2): 89-95
114. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 426–435. [PubMed: 23375419]
115. USA B. Press release fda approved pct for sepsis. [(Accessed May 26, 2015 2015)] [http:// www.marketwired.com/press-release/brahms-receives-fda-clearance-to-market-automated-procalcitonin-pct-test-841588.htm](http://www.marketwired.com/press-release/brahms-receives-fda-clearance-to-market-automated-procalcitonin-pct-test-841588.htm)
116. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88:1127–1140. [PubMed: 24079682]
117. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006. 290(6):F1453-62
118. Seydanoğlu A, Gül M, Erdem S, Cander B, Ayan M, Toy H, Bircan M, Girişgin S. Deneysel sepsis modelinde oksidan-antioksidan sistem ve akciğer histopatolojisi

- üzerine oktreotid'in doz bağımlı etkileri. Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi, 2010; 26,3:90-94
119. Satman I. Oral antidiyabetik yeni ajanlar. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı. 2003
120. Fröde TS, Buss Zda S, dos Reis GO, Medeiros YS. Evidence of anti-inflammatory effects of pioglitazone in the murine pleurisy model induced by carrageenan. *Int Immunopharmacol.* 2009;9: 1394-400
121. Kutsukake M, Matsutani T, Tamura K, Matsuda A, Kobayashi M, Tachikawa E, Uchida E. Pioglitazone attenuates lung injury by modulating adipose inflammation. *Journal of Surgical Research.* 2014;189(2): 295-303
122. Benigni A, Zoja C, Tomasoni S, Campana M, Corna D, Zanchi C, Gagliardini E, Rottoli D, Ito T, Remuzzi G. Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist: Molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J American Society of Nephrology.* 2006;17(6): 1624-1632
123. Yang FG, Zhang ZW, Xin DQ, Shi CJ, Wu JP, Guo YL et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands induce cell cycle arrest and apoptosis in human renal carcinoma cell lines. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26:753-761
124. Kaplan J, Nowell M, Chima R and Zingarelli B. Pioglitazone reduces inflammation through inhibition of Nf-kB in polymicrobial sepsis. *Innat Immuniy.* 2014; 20(5):519-528
125. Gao M, Jiang Y, Xiao X, Peng Y, Xiao X, Yang M. Protective effect of pioglitazone on sepsis-induced intestinal injury in a rodent model. *Journal of Surgical Research.* 2015;195(2): 550-558
126. Zingarelli B and Cook J.A. PPAR-gamma is a new therapeutic target in sepsis and inflammation. *Shock.* 2005;23: 393-399
127. Wheeler DS, Deveragen P, Ma Q, Harmol K et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008 April;36(4):1297-1303

128. Akin B, Settar B, Nilüfer E, Okan H, Gülhan Ö, Ayşe D, Atila K. The role of oxygen free radicals in an experimental sepsis model. *The Turkish Journal Gastroenterology*. 1999; 10,4:427-431
129. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky A.S, Ignarro L.J, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care, *Free Radic Biol Med*. 2006;40, 3, 398-406 p
130. Rahimian R, Fakhfour G, Rasouli MR, Nouri M, Nezami BG et al. Effect of pioglitazone on sciatic nerve ischemia/reperfusion injury in rats. *Pediatr Neurosurg* 2009;45:126-131
131. Karimian P, Kavooosi G, Saharkhiz MJ. Antioxidant, nitric oxide scavenging and malondialdehyde scavenging activities of essential oils from different chemotypes of *Zataria multiflora*, *Nat Prod Res*. [Epub ahead of print]. 2011
132. Wu CC, Ruetten H, Thiernemann C. Comparison of the effects of aminoguanidine and N-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxaemia in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996; 300: 99-104
133. Kama NA, Dolapçı M, Doğanay M, Reis E, Yüksek YN. The role of nitric oxide on neutrophil chemotaxis and bacterial translocation in a sepsis model: An experimental study. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12 (4): 281-286
134. Hu H, Zou C, Xi X, Shi Z, Wang G, Huang X. Protective effects of pioglitazone on renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Journal of Surgical Research*. 2012;178(1):460-465
135. Zou C, Hu H, Xi X, Shi Z, Wang G, Huang X. Pioglitazone protects against renal ischemia-reperfusion injury by enhancing antioxidant capacity. *Journal of Surgical Research*. 2013;184(2): 1092-1095
136. Somi MH, Hajipour B, Asl NA, Estakhri R, Azar AN, Zade MN et al. Pioglitazone attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats. *Transplant Proc*. 2009;4105-4109
137. Koufany M, Moulin D, Bianchi A, Muresan M, Sebillaud S, Netter P, et al. Antiinflammatory effect of antidiabetic thiazolidinediones prevents bone resorption

- rather than cartilage changes in experimental polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:1–16
138. Lytle CP, Tod TJBS, Vo KT, Lee JWBS, Atkinson RDMD, Straus DSP. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand rosiglitazone delays the onset of inflammatory bowel disease in mice with interleukin 10 deficiency. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:231–43
139. Yuan Z, Liu Y, Zhang J, Kishimoto C, Wang Y, Ma A, et al. Cardioprotective effects of peroxisome proliferator activated receptor gamma activators on acute myocarditis: Antiinflammatory actions associated with nuclear factor- $\kappa$ B blockade. *Heart.* 2005;91:1203–8
140. Diab A, Hussain RZ, Lovett-Racke AE, Chavis JA, Drew PD, Racke MK. Ligands for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and the retinoid x receptor exert additive anti-inflammatory effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2004;148:116–26
141. Hernandez-Trujillo Y, Rodriguez-Esparragon F, Macias-Reyes A, CaballeroHidalgo A, Rodriguez-Perez JC. Rosiglitazone but not losartan prevents Nrf-2 dependent CD36 gene expression up-regulation in an in vivo atherosclerosis model. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:1–15
142. Lerolle N. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: Apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Medicine.* 2009;10:1725-8