

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN RAT İNTRAABDOMİNAL  
SEPSİS MODELİNDE SEKONDER BÖBREK  
HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

DR. TAHİR ERSÖZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN RAT İNTRAABDOMİNAL  
SEPSİS MODELİNDE SEKONDER BÖBREK  
HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TAHİR ERSÖZ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr.Uğur Koca

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
RESİM LİSTESİ .....	v
EK LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER .....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR .....	40
TARTIŞMA .....	50
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	55
EK .....	61

## **TABLO LİSTESİ**

## **Sayfa No**

<b>Tablo 1.</b> Akut böbrek yetersizliği AKIN sınıflaması .....	13
<b>Tablo 2.</b> AKI sınıflama/dereceleme sistemi.....	14
<b>Tablo 3.</b> Renal replasman tedavisi endikasyonları.....	26
<b>Tablo 4.</b> Statinlerin antienflamatuvar ve immünomodülatör etkileri .....	29
<b>Tablo 5.</b> Rutin doku takibi.....	35
<b>Tablo 6.</b> Hematoksilen-Eozin boyama protokolü.....	37
<b>Tablo 7.</b> Masson-Trikrom boyama protokolü.....	38
<b>Tablo 8.</b> Eritrosit ekstrevasyonu.....	48
<b>Tablo 9.</b> Mononükleer lenfosit enfiltrasyonu.....	49
<b>Tablo 10.</b> Tubulointerstisyel hasar.....	49

<b>Şekil 1.</b> SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki.....	6
<b>Şekil 2.</b> Sepsis ve sepsise bağlı organ yetersizliğinin fizyopatolojisi .....	9
<b>Şekil 3.</b> RİFLE sınıflamasının şematik sunumu.....	13
<b>Şekil 4.</b> Sepsiste akut renal yetersizliğe yol açan mekanizmalar.....	18
<b>Şekil 5.</b> Sepsiste erken hedefe yönelik tedavi protokolü.....	22
<b>Şekil 6.</b> Kolesterol biyosentez yolunda statinlerin etkisi .....	28
<b>Şekil 7.</b> Enfeksiyonun başlamasından çoklu organ yetersizliğine kadar olan süreçte önemli olaylar .....	29
<b>Şekil 8. :</b> HMG-KoA redüktazın statinler tarafından inhibisyonu .....	30
<b>Şekil 9.</b> Deney protokolünün şematik gösterimi.....	34

## **GRAFİK LİSTESİ**

**Sayfa No**

**Grafik 1.** BUN değerleri .....47

**Grafik 2.** Kreatinin değerleri.....48

<b>Resim 1.</b> Çekal ligasyon perforasyon .....	33
<b>Resim 2A, 2B.</b> <i>Sham</i> Grubu'na ait böbrek kesitleri .....	41
<b>Resim 3A, 3B.</b> Sepsis Grubu'na ait kesitleri.....	42
<b>Resim 4A, 4B.</b> Sepsis Grubu'na ait kesitler.....	43
<b>Resim 5A, 5B.</b> Atorvastatin Grubu'na ait kesitler.....	44
<b>Resim 6A, 6B.</b> Atorvastatin Grubu'na ait kesitler.....	45
<b>Resim 7.</b> Böbrek korteksinde üçlü bağ dokusu boyası ile boyanmış böbrek korteks kesitleri.....	46

**EK LİSTESİ**

**Sayfa No**

**Ek 1. Etik Kurul Onayı .....61**



## **KISALTMALAR**

<b>AV</b>	Atorvastatin
<b>ÇLP</b>	Çekal ligasyon perforasyon
<b>MODS</b>	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> (Çoğul Organ Yetersizliği Sendromu = ÇOYS)
<b>ABY</b>	Akut Böbrek Yetersizliği
<b>AA</b>	Araşidonik Asit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>ALI</b>	<i>Acute Lung Injury</i> (Akut Akciğer Hasarı)
<b>ARDS</b>	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
<b>HMG-KoA</b>	3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril Koenzim A
<b>ACCP</b>	<i>American College of Chest Physicians</i> (Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği)
<b>SCCM</b>	<i>Society of Critical Care Medicine</i> (Yoğun Bakım Dernekleri )
<b>SIRS</b>	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu)
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>SAB</b>	Sistolik Arter Basıncı
<b>OAB</b>	Ortalama Arter Basıncı
<b>IVIG</b>	<i>Intravenous Immunglobulin</i> (İntravenöz İmmünglobulin)
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>eNOS</b>	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
<b>iNOS</b>	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
<b>GSK</b>	Glukojen Sentez Kinaz

<b>AKIN</b>	<i>Acute Kidney Injury Network</i> (Akut Böbrek Hasarı Ağ1)
<b>RİFLE</b>	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-stage Kidney Disease</i>
<b>İL</b>	İnterlökin
<b>cGMP</b>	Siklik Guanozin Monofosfat
<b>PG</b>	Prostaglandin
<b>TX</b>	Tromboksan
<b>NGAL</b>	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalsin
<b>ATN</b>	Akut Tübüler Nekroz
<b>HES</b>	Hidroksietil nişasta
<b>AKS</b>	Akut Kompartman Sendromu
<b>İAH</b>	İntraabdominal Hipertansiyon
<b>İAB</b>	İntraabdominal Basınç
<b>AAH</b>	Akut Akciğer Hasarı
<b>BUN</b>	<i>Blood Urine Nitrojen</i> (Kan Üre Nitrojeni)
<b>İP</b>	İntraperitoneal
<b>CRP</b>	C-reaktif Protein
<b>DIC</b>	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> (Disemine İntravasküler Koagülasyon=DİK)
<b>HO</b>	Hemoksijenaz
<b>OG</b>	Oral Gavaj

## **TEŞEKKÜR**

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Zahide Elar' a, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli' ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan' a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel' e, Sayın Prof. Dr Semih Küçükgülü 'ye, Sayın Prof. Dr. Necati Gökmen' e, Sayın Prof. Dr. Sermin Öztekin' e,*

*Sayın Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan' a, Sayın Prof. Dr. Deniz Özzeybek' e, Sayın Prof. Dr. Leyla İyilikçi' ye, Doç. Dr. Fikret Maltepe' ye, Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar' a, Doç. Dr. Sevda Özkardeşler' e, Yard. Doç. Dr. Yüksel Erkin' e, Yard. Doç. Dr. Mert Akan' a,*

*Tezimin her aşamasında yanımda olan çok değerli hocam Doç. Dr. Çimen Olguner' e, Doç. Dr. Ayşe Karcı' ya, Yard. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen' e,*

*Tezimin her aşamasında yardımlarını hiç esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Uğur Koca' ya,*

*Histopatoloji çalışmamızda değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Bekir Ergür'e*

*Biyokimyasal çalışmalarımızda değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr .Emel Altekin ve Dr.Yasin Kenesari'ya,*

*İstatistik çalışmamızda değerli katkılarından dolayı Halk Sağlığı AD.Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Gül Ergör'e*

*Birlikte çalıştığım başta Dr. Edip Gönüllü, Dr. Muhammet Akkuş olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma , bütün diğer mesai arkadaşlarıma ve hayvan deneylerindeki katkılarından dolayı Dr. Baha Arslan'a*

*Hayatımın her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen, yoğun çalışma tempomuzda çocuklarıma hem annelik hem babalık yapan sevgili, biricik eşim Özlem Ersöz'e, en güzel zamanları olan büyüme ve çocukluk çağında yeterince ilgilenemediğim kızım Buse Nur, oğlum Necati Mert, kızım Beril ile desteklerini esirgemeyen ailemin diğer fertlerine,*

*Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...*

*Dr.Tahir Ersöz*

## ÖZET

### **ATORVASTATİNİN RAT İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE SEKONDER BÖBREK HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Tahir Ersöz; DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İZMİR

**Amaç:** Statinler, yüksek mortalite nedeni olan sepsise bağlı böbrek hasarlarının tedavisinde umut vaat etmektedir. Bu deneysel çalışmanın amacı intraabdominal sepsis modelinde, atorvastatinin sepsise bağlı gelişen böbrek hasarına olan etkilerinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** DEÜTF “Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu” onayı alındıktan sonra ağırlıkları 200-250 g olan 21 adet *Wistar* tipi erişkin erkek rat randomize olarak *Sham* (n=7), Sepsis (n=7) ve Atorvastatin (AV)(n=7) gruplarına ayrıldı. *Sham* Grubu’na sadece laparotomi, Sepsis ve AV Grubuna “Çekal Ligasyon Perforasyon” (ÇLP) uygulandı. *Sham* Grubu’na oral gavaj ile laparotomiden 18 saat ve 2 saat önce 2 defa 1 mL salin, Sepsis Grubu’na ÇLP’den 18 saat ve 2 saat önce 2 defa 1 mL salin, AV grubuna ÇLP’den 18 saat ve 2 saat önce 10 mg/kg atorvastatin, oral gavaj ile 2,5 mg/mL atorvastatin mikroemülsiyon kullanılarak verildi. Ratlar ÇLP’den 24 saat sonra, önce vena cava inferiordan iki mL venöz kan Kan Üre Nitrojeni (BUN) ve serum kreatinin çalışılmak üzere alındı. Sol böbrek histopatolojik incelemeler için çıkarıldı ve ratlar sakrifiye edildi. Kan örneklerinden santrifüjle plazma örnekleri elde edildi. Böbrek dokusu histopatolojik olarak mononükleer lenfosit enfiltrasyonu, eritrosit ekstravazasyonu ve tübüler değişiklik yönünden incelendi.

#### **Bulgular:**

BUN ve Kreatinin değerleri Sepsis grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ).

Eritrosit ekstravazasyonu, mononükleer lenfosit enfiltrasyonu, tübülointerstisyel hasar en fazla Sepsis Grubunda gözlemlendi. Atorvastatin Grubunda Sepsis Grubu’na göre daha az eritrosit ekstravazasyonu, mononükleer lenfosit enfiltrasyonu, tübülointerstisyel hasar oluşmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla  $p=0,237$ ,  $p=0.084$ ,  $p=0.131$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada atorvastatin uygulamasının sepsise bağlı gelişen böbrek hasarında biokimyasal ve histopatolojik olarak düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, böbrek hasarı, statin, atorvastatin

## **SUMMARY**

### **INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ATORVASTATIN ON SECONDARY KIDNEY INJURY IN RAT INTRAABDOMINAL SEPSIS MODEL**

Dr.Tahir Ersöz; DEÜTF Department of Anesthesiology and Reanimation, İZMİR

**Purpose of the Study:** Statins, show promise in kidney injury due to sepsis which has high mortality rates. The aim of this experimental study is to investigate the effects of atorvastatin in intraabdominal sepsis model.

**Materials and Methods:** After approval of the study by DEUTF “Experimental Animal Research Ethics Committee”, adult male *Wistar* rats weighing 200 – 250 g were randomly allocated into three groups as *Sham* (n=7), Sepsis (n=7) and Atorvastatin (AV, n=7). The *Sham* group underwent only laparotomy; cecal ligation and puncture (CLP) was performed to the Sepsis and AV groups. One ml of saline orally was given twice to the *Sham* group 18 and 2 hours before laparotomy; the Sepsis group received 1 ml of saline twice on the same hours before CLP; the AV group was given 10 mg/kg atorvastatin per oral, using 2,5 mg/ml atorvastatin microemulsion 18 and 2 hours before CLP. Two ml of venous blood was withdrawn from vena cava inferior for Blood Urine Nitrogen (BUN) and creatinine analysis, the left kidney was removed for histopathological examination 24 hours following CLP. The rats were sacrificed afterwards. Plasma samples were obtained by centrifuging the blood samples. The kidney tissue was investigated for mononuclear lymphocyte infiltration, red blood cell extravasations and tubular changes histopathologically.

**Results:** The BUN and creatinine values were significantly higher in the Sepsis group compared to the other groups ( $p<0,05$ ).

The greatest red blood cell extravasations, mononuclear lymphocyte infiltration and tubulo-interstitial injury were observed in the Sepsis group. Despite a fewer erythrocyte extravasations, mononuclear lymphocyte infiltration and tubulo-interstitial injury in the Atorvastatin group compared to the Sepsis group the difference between them was not statistically significant ( $p=0,237$ ,  $p=0,084$ ,  $p=0,131$ , respectively).

**Conclusion:** The results of this study have shown that administration of Atorvastatin provides biochemically and histopathological improvement in renal injury due to sepsis.

**Key words:** Sepsis, kidney injury, statin, atorvastatin

## GİRİŞ VE AMAC

Sepsis oldukça yaygın görülen ve sıklığı gün geçtikçe artan önemli bir sağlık sorunudur. Tanı ve tedavisindeki gelişmelere karşın, yüksek mortalite ile seyreden ve tedavi sürecinde çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde izlem gerektiren bu hastalarda maliyetin oldukça yüksek olması da kaçınılmazdır. Sepsis, organizmanın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Enfeksiyona yanıt ile başlayan sepsis, ilerleyerek ciddi sepsis, septik şok ve sonunda uzak organlarda fonksiyon bozuklukları ile ölüme sebep olabilir. Sepsiste hastalığın seyri, sıklıkla sepsise bağlı çoğul organ yetersizliği sendromu [*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS)] tablosunun ortaya çıkışına bağlı olmaktadır. Çoğul organ yetersizliği sendromu gelişiminden enflamatuvar mediyatörler, endotel hasarı, bozulmuş hemostazis ve mikrosirkülatuvar anormallikler gibi organizma ilişkili faktörlerin etkileşimleri sorumlu tutulmaktadır (3,4).

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık % 35'inde akut böbrek yetersizliği (ABY) görülür. Yoğun bakım hastalarındaki ABY'nin % 50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur (1,2). Yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların % 15-20'sinde karşılaşılan septik akut böbrek yetersizliğinde, renal hasarın şiddetine göre % 20.9 ile % 56.8 arasında mortalite bildirilmektedir. Bu nedenle septik akut böbrek hasarının erken tanınması, risk faktörlerinin ve patogenezinin iyi anlaşılması çok önemlidir. Sepsiste tedavi yaklaşımları, erken hedefe yönelik tedavi, abdominal kompartman gelişirse hızlıca tedavisi, metabolik kontrol ve uzak organ koruması (düşük tidal volümle ventilasyon) gibi genel sepsis tedavi yaklaşımlarıdır. Bunların yanı sıra halen değişik ajanlarla böbrek koruma yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (5-7).

ABY kritik hastalar açısından önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Son yıllarda bütün tedavilere ve gelişen destek sistemlerine rağmen morbidite ve mortalite yüksek düzeylerini korumaktadır (8,9).

Klasik tanımlama olarak ABY, fiziksel travma, enfeksiyon, enflamasyon, hipotansiyon veya toksisite nedenli, ani başlangıçlı böbrek yetersizliğidir. Semptomları üremi, oligüri veya anüri ile hiperkalemi ve pulmoner ödemi içerir (8,9).

Sepsiste çok çeşitli enflamatuvar sitokinler, araziidonik asit (AA) metabolitleri, vazoaaktif maddeler, trombojenik ajanlar ve diğer biyolojik olarak aktif mediyatörler salgılanmaktadır. Organ yetersizliklerinin gelişmesinde bu maddelerin aktif rol oynadıkları düşünülmektedir (10,11).

Böbreklerin sitokinlere bağılı hasara çok duyarlı oldukları düşünölmektedir (5). Örneğin tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) nötralizasyonu, lipopolisakkarit (LPS) ilişkili böbrek yetersizliği gelişimini önleyebilmektedir (12). Endotoksin, glomerüler mezenkimal hücrelerden TNF salınımını uyarır (13).TNF'nin böbrekteki TNFR-1 reseptörüne doğrudan bağlanmasıyla LPS ilişkili ABY oluştuğu fare sepsis modelinde gösterilmiştir (14). TNF ve sepsis ilişkili ABY arasındaki bu bağlantının ortaya konulması, sepsis sırasındaki böbrek hasarından, toksik immünolojik mekanizmaların hemodinamik faktörlerden daha önemli rol oynadığını düşöndürmektedir (5).

Septik ABY prognozunda en önemli parametrelerden biri de antimikrobiyal tedaviye başlanması kadar geçen süredir. Septik ABY, hipotansiyonun geliştiği ilk 24 saat içinde (erken) gelişirse ve antimikrobiyal tedavi gecikirse prognoz kötü seyretmektedir. Septik şokta ABY yoğun bakımda ve hastanede ölüm oranlarını artırır (15).

Ciddi sepsis sonrası başlangıçta verilen tedavinin uygunluğu ve başlanma hızının öneminin anlaşılması ile, ilk kez 2004 yılında olmak üzere ciddi sepsis ve septik şokta prognozu iyileştirmek amacıyla uluslararası kılavuzlar yayınlanmıştır (16,17). Önerilen tedavi algoritmi içinde antibiyoterapi başta olmak üzere sıvı tedavisi, vazopressörler, inotropik tedavi, kortikosteroidler, seçilmiş hastalarda aktive protein C, glisemi kontrolü ve mekanik ventilasyon gibi çeşitli uygulamalar yer almaktadır (17). Son zamanlarda sepsis tedavisinde önemli gelişmeler olmakla birlikte bu hastalıkta yüksek mortalite ve morbidite oranları vazopressin, immünglobulinler ve statinler gibi ajanların tedavide etkinliğinin araştırılmasına yol açmıştır (18).

Statinler olarak da tanımlanan 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri lipit düşürücü ilaçların en güçlü olanlarıdır (19). Yapılan çalışmalar statinlerin kolesterol düşürücü etkileri dışında antienflamatuvar ve immunomodölatör etkilere de sahip olduklarını göstermiştir (20). Bu özelliğini test eden çeşitli klinik (21,22) ve deneysel (23,24) çalışmalarla sepsisin çeşitli basamaklarında olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak, ÇLP modeli ile sepsis oluşturulan ve atorvastatin dahil çalışılan statinlerle elde edilen etkilerin farklı olduğu ve atorvastatinin böbrek hasarına etkisinin araştırılmadığı gözlenmiştir (25). Bu nedenle bu deneysel çalışmada; rat intraabdominal sepsis modelinde atorvastatinin böbrek hasarına etkilerinin biyokimyasal ve histomorfolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### SEPSİS TARİHÇE VE TANIMLAMALARI

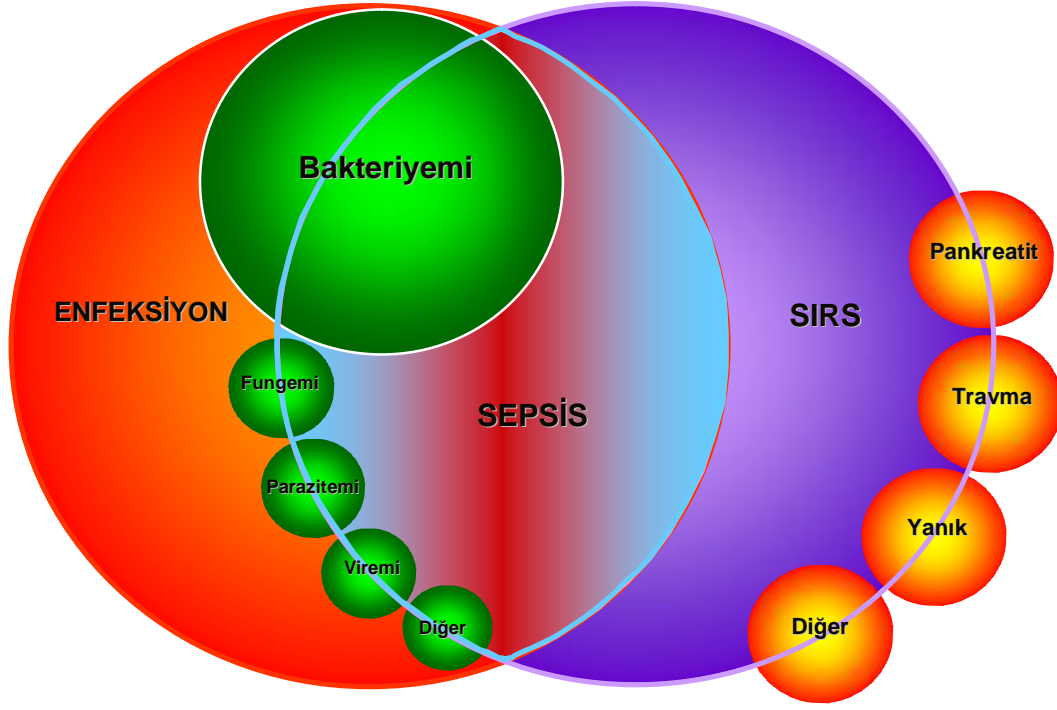
İlk kez 2700 yıl önce Homer' in yazıtlarında rastlanan sepsis terimi, M.Ö. 400 yılında Hippocrates tarafından vücutta oluşan tehlikeli, biyolojik bir çürüme olarak tanımlanmıştır. Yunanca bakteri varlığında hayvan ya da organik maddenin bozulması anlamına gelen “sepo” kelimesinden türemiştir (26).

1991 yılına kadar sepsis ve ilişkili durumlar bakteriyemi, sepsis sendromu, septisemi, ciddi sepsis gibi tanımlamalarla ifade edilmiş, bu terimler birbirlerinin yerine kullanılmıştır. Bu da sepsis ve ilişkili durumların yeterince anlaşılmasına ve özellikle klinik çalışmaların yorumlanmasında karmaşaya neden olmuştur. Sepsis ve sonuçlarının tanımlarındaki bu karmaşa ve yetersizlikler sebebiyle 1991’de Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği [*American College of Chest Physicians (ACCP)*] ve Yoğun Bakım Dernekleri [*Society of Critical Care Medicine (SCCM)*] tarafından bir uzlaşma konferansı düzenlenmiştir. Bu toplantı sonrası sepsis ve ilişkili durumlar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (1).

- \* **Enfeksiyon:** Patojen mikroorganizmalar tarafından indüklenen enflamatuvar cevap veya normalde steril olan dokuların mikrobiyal patojenler ile invazyonu
- \* **Bakteriyemi:** Dolaşımda canlı bakteri varlığı
- \* **Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu** [*Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*]: Şu kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı; vücut ısısı:  $< 36^{\circ}\text{C}$  veya  $> 38^{\circ}\text{C}$ , taşikardi:  $> 90$  atım/dk, takipne: solunum sayısı  $> 20/\text{dk}$  veya  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg, lökosit sayısı  $> 12000/\text{mm}^3$  veya  $< 4000/\text{mm}^3$  ya da  $> \% 10$  immatür bant formu varlığı
- \* **Sepsis:** Enfeksiyonun tetiklediği sistemik enflamatuvar yanıt (Enfeksiyona bağlı SIRS)
- \* **Ciddi Sepsis:** Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis
- \* **Septik Şok:** Yeterli sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen, vazopressör ya da inotropalara dirençli, doku perfüzyon bozukluğunun eşlik ettiği sepsis kaynaklı hipotansiyon
- \* **Sepsise Bağlı Hipotansiyon:** Sistolik arter basıncı (SAB)  $< 90$  mmHg olması ya da hipotansiyona yol açacak başka neden yokken SAB’ nın bazal değerinden 40 mmHg’ dan fazla düşüş göstermesi
- \* **Çoğul Organ Yetersizliği Sendromu:** Akut kritik hastada organ işlev bozukluğu ve homeostazın müdahale (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz gibi) olmadan sağlanamaması



Bu toplantıda SIRS, sepsis ve enfeksiyon ilişkisi aşağıda Şekil 1’de gösterilmiştir (1);



**Şekil 1:** SIRS, sepsis ve enfeksiyon arasındaki ilişki  
(SIRS: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu) (1)

Sepsis fizyopatolojisinde güncellenen bilgiler sebebiyle, klinisyenler arasında bu tanımlamaları yeniden düzenleme ihtiyacı doğmuştur. Bu sebeple 2001 yılında yapılan uluslararası sepsis tanımlamaları toplantısı sonuçlarına göre sepsis şu şekilde tanımlanmıştır (27); kanıtlanmış ya da şüphe edilen enfeksiyon (bir mikroorganizma tarafından oluşturulan patolojik süreç) varlığı ile beraber aşağıdaki kriterlerden birkaçının bulunması;

### 1. Genel değişkenler

- Ateş ( $1s_1 > 38,3 \text{ } ^\circ\text{C}$ )
- Hipotermi ( $1s_1 < 36 \text{ } ^\circ\text{C}$ )
- Kalp atım sayısı  $> 90/\text{dk}$  ya da yaşa göre normal değerlerinden standart sapma  $> 2$
- Takipne  $> 30/\text{dk}$
- Mental durum değişikliği

- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20mL/kg)
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz > 7,7 mmol/L ya da >110mg/dL)

## 2. Enflamatuvar değişkenler

- Lökositoz (> 12000/mm<sup>3</sup>) ya da lökopeni (< 4000/mm<sup>3</sup>)
- Beyaz küre sayısı normal olsa da immatür formları > % 10
- Plazma C-reaktif protein düzeyi, normal değerlerden standart sapma > 2
- Plazma prokalsitonin düzeyi, normal değerlerden standart sapma > 2

## 3. Hemodinamik değişkenler

- Arteriyel hipotansiyon: Sistolik arter basıncı (SAB) < 90 mmHg, ortalama arter basıncı (OAB) < 70 mmHg ya da SAB' nın, diğer hipotansiyon nedenleri yok iken, hastanın normal değerlerine göre > 40 mmHg düşmesi
- Mikst venöz oksijen saturasyonu (SvO<sub>2</sub>) > % 70
- Kardiyak indeks > 3,5 L/dk/m<sup>2</sup>

## 4. Organ disfonksiyon değişkenleri

- Arteriyel hipoksemi (PaO<sub>2</sub>/FİO<sub>2</sub> < 300)
- Akut oligüri (saatlik idrar çıkışı < 0.5 mL/kg veya en az iki saat 45 mL/saat)
- Kreatin artışı (> 0.5mg/dL)
- Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT > 60 saniye)
- İleus (bağırsak seslerinin yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm<sup>3</sup>)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)

## 5. Doku perfüzyon değişkenleri

- Hiperlaktatemi (> 3 mmol/L)
- Kapiller dolmanın azalması veya beneklenme

## **SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİSİ**

Sepsis insidansı ve sonuçları zamanla değişen, epidemiyolojisi hakkında sınırlı bilgiye sahip olduğumuz, yüksek mortalite ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur (28).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de ciddi sepsis insidansı % 0,3, yoğun bakım gereksinimi % 51,1 olarak bulunmuştur (29). Yine ABD' de 1979-2001 arasında görülen toplam 10.319.418 sepsis vakasının incelendiği bir çalışmada, yıllık ortalama 660.000 sepsis epizodu saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaneye yatan hastaların % 1,3' ünde sepsis izlenmiş ve insidanda yılda % 8,7 artış olduğu gösterilmiştir. 1979 yılında 82,7/100.000 olan olgu sayısı 2000 yılında 240,4/100.000 olarak saptanmıştır (30).

ABD' de ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır (30). Dünyada her gün 1400, yılda yaklaşık 500.000 hastanın sepsis nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (29). 131 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde sepsiste ortalama mortalite %49,7 olarak bulunmuştur (31). ABD' ne yıllık maliyeti yaklaşık 17 milyar dolardır (30).

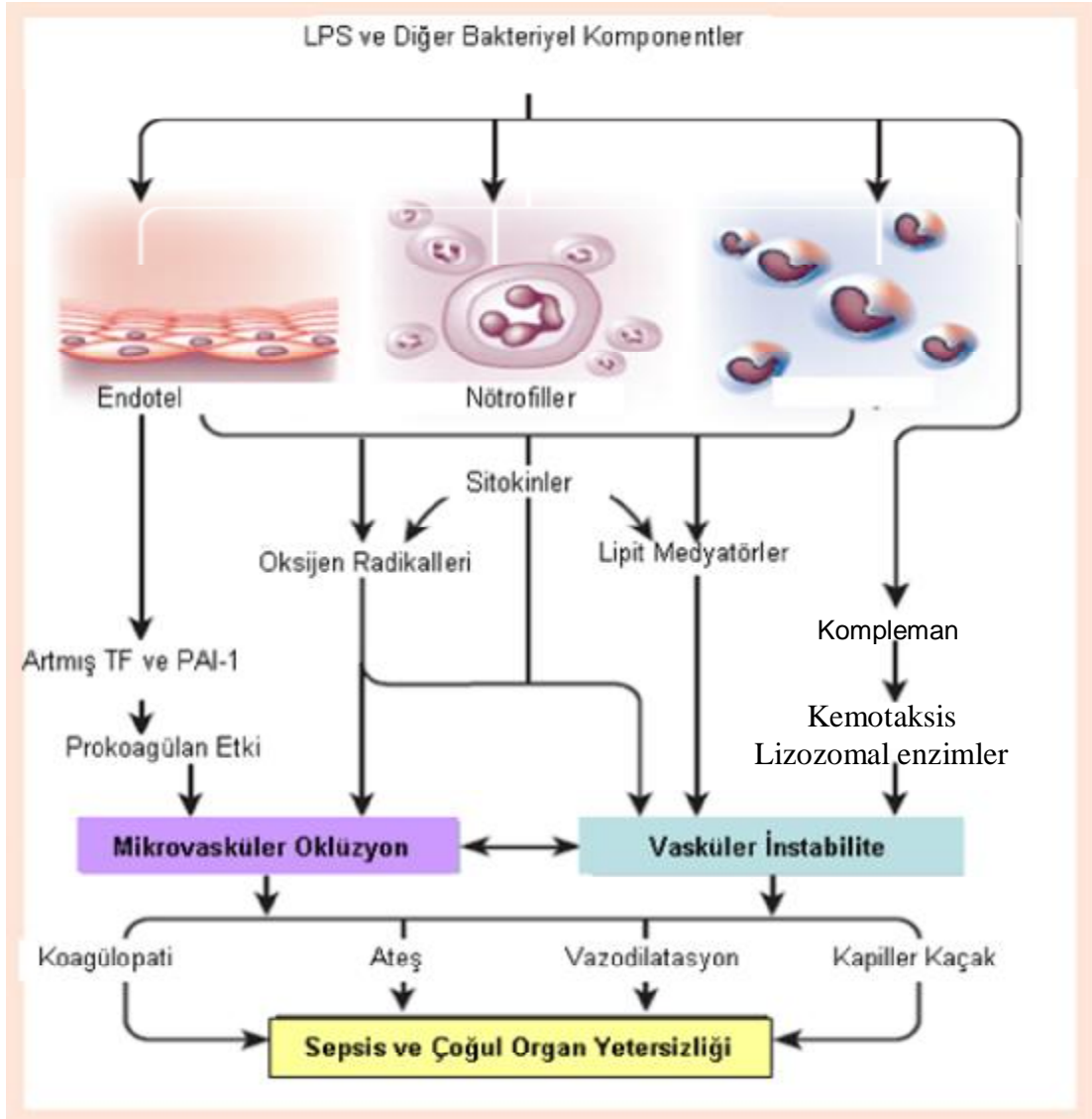
Etiyolojik açıdan bakıldığında önceki yıllarda gram negatif bakteriler yüksek oranda iken, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır. Son 20 yılda mantar enfeksiyonlarında % 20' lik bir artış belirlenmiştir (30). En sık enfeksiyon odağı olarak akciğerler (% 68), daha sonra % 22 ile batın, % 20 kan, % 14 ile üriner sistem tespit edilmiştir (32).

## **SEPSİS FİZYOLOGİSİ**

Sepsiste meydana gelen fizyopatolojik olayların temeli, vücuda giren mikroorganizmaların antijenik yapılarının ya da toksinlerinin konak immün sistemini harekete geçirmesidir. Enflamatuvar yanıt büyür ve kontrolden çıkarsa sepsis gelişir. Sepsisin sebep olduğu jeneralize enflamatuvar ve prokoagulan yanıt diffüz endotelial disfonksiyona, endovasküler hasara ve sonunda çoğul organ yetersizliğine yol açar (Şekil 2) (33).

Günümüzde sepsisin; mikroorganizmaların ve ürünlerinin doğrudan veya dolaylı etkileri ile savunma mekanizmaları arasındaki hassas dengenin bozulması ile oluştuğu kabul edilmektedir. Birçok enflamatuvar yol tetiklendiği için tek bir komponentin bloke edilmesi yeterli olmamaktadır (2,34,35).

Homeostazisin sağlanmasında çok önemli rolü olan enflamatuvar-anti-enflamatuvar, prokoagulan-antikoagulan, oksidan-antioksidan, apoptotik-antiapoptotik gibi dengelerin bozulması da sepsiste geri dönüşsüz hasarı ve organ yetersizliklerini tetiklemektedir (36,37).



**Şekil 2:** Sepsis ve sepsise bağlı organ yetersizliğinin fizyopatolojisi (33).

[LPS: Lipopolisakarit; TF: Doku Faktörü (*Tissue Factor*); PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)]

## SEPSİS TEDAVİSİ

İki bin dört yılında Dellinger ve ark. (16) tarafından yayımlanan ve 2008 yılında güncellenen (17) sepsis ve septik şok yönetimi kılavuzuna göre sepsiste tedavi uygulaması şu şekildedir;

- 1- İlk resüsitasyon – Amaca yönelik erken tedavi (ilk 6 saat)
- 2- Tanı
- 3 -Antibiyoterapi
- 4- Enfeksiyon kaynağının kontrolü
- 5- Sıvı tedavisi
- 6- Vazopressörler
- 7- İnotrop tedavi
- 8- Steroidler
- 9- Rekombinant insan aktive protein C
- 10- Kan ürünleri
- 11- Sepsis kaynaklı ALI ve ARDS’ de mekanik ventilasyon
- 12- Sedasyon, analjezi, nöromusküler blokaj
- 13- Glisemi kontrolü
- 14- Renal replasman tedavisi
- 15- Bikarbonat tedavisi
- 16- Derin ven trombozu profilaksisi
- 17- Stres ülseri profilaksisi
- 18- Desteğin sınırlandırılmasının planlanması

### Sepsiste Alternatif Tedavi Seçenekleri (24,39)

#### Antienflamatuvar stratejiler:

- Antiendotoksin sağaltımlar
  - Antiendotoksin antikorlar (HA-1A, E-5)
  - *Bactericidal/permeability-increasing protein*
  - Anti CD14 antikor
  - Lipid A analogu
  - Fosfolipaz-zengin emülsiyon

- Anti TNF- $\alpha$  sağaltımlar:
  - Anti TNF- $\alpha$  antikorlar
  - TNF- $\alpha$  reseptörleri
- Hemofiltrasyon/plasmafiltrasyon
- Antikompleman sağaltım
- Pentoksifilin
- Anti PAF sağaltım:
  - PAF reseptör antagonistleri
  - PAF asetil hidrolaz
- L-selektin nötralizasyonu
- *High-mobility grup protein* inhibisyonu
- Antimakrofaj migrasyon inhibitör faktör sağaltımı

#### Antitrombotik stratejiler:

- Antitrombin
- *Tissue Factor Pathway* inhibitor
- Diğer antikoagölanlar (L-epirudin, melagatran)

#### İmmunostimulan stratejiler:

- Granülosit koloni stimölan faktör
- İntrevenöz İmmünglobulin (IVIG)

#### Diğer:

- Nitrik oksit (NO):
  - İndüklenebilir NO sentetaz inhibitörü
  - NO temizleyicileri
- Kaspaz inhibitörleri
- *Poly ADP-az* sentaz inhibitör
- N-asetil sistein
- Levosimendan
- Glukojen sentaz kinaz-3 (GSK-3)
- Etil pirüvat

## **SEPSİS VE AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ**

Yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların % 15-20'sinde karşılaşılan septik akut böbrek yetersizliğinde, renal hasarın şiddetine göre % 20.9 ile % 56.8 arasında mortalite bildirilmektedir. Bu nedenle, septik akut böbrek hasarının erken tanınması, risk faktörlerinin ve patogenezinin iyi anlaşılması çok önemlidir. Sepsiste tedavi yaklaşımları, erken hedefe yönelik tedavi, abdominal kompartman sendromu gelişirse hızlıca tedavisi, metabolik kontrol (sıkı insülin tedavisi) ve uzak organ koruması (düşük tidal volümle ventilasyon) gibi genel sepsis tedavi yaklaşımlarıdır. Bunların yanı sıra halen değişik ajanlarla böbrek koruma yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Ancak, bu ajanlar klinik uygulamada henüz yer bulamamışlardır (40).

Yoğun bakım hastalarının yaklaşık % 35'inde akut böbrek yetersizliği (ABY) görülür. Yoğun bakım hastalarındaki ABY'nin % 50'sinden fazlasında en önemli neden sepsis ve septik şoktur (5,6). Dolayısıyla, yoğun bakım ünitesine yatan tüm hastaların % 15-20'sinde septik akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılır (1,2). Septik akut böbrek hasarının mortalitesi hasarın şiddetine göre % 20.9 ile % 56.8 arasında değişmektedir (5,7). Bu nedenle, yoğun bakım hastalarında bu kadar büyük bir sorun olan akut böbrek hasarının tanınması, patogenezinin iyi anlaşılması çok önemlidir.

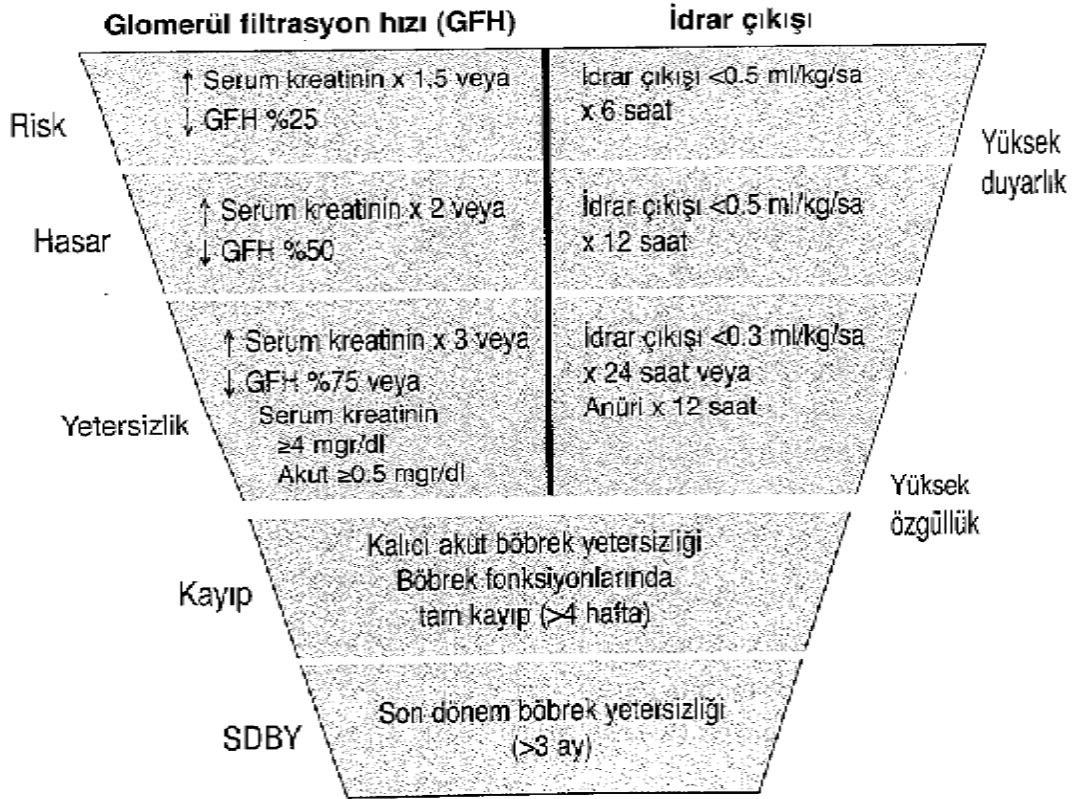
### **Tanım**

Akut böbrek yetersizliği için son zamanlara kadar çok değişik tanımlar kullanılmakta idi. Bu durumun tanımı ve sınıflaması için ortak bir dil oluşturulması amacıyla RIFLE (Risk, injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease: risk, hasar, yetersizlik, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek hastalığı) ve AKIN (Acute Kidney injury Network: Akut Böbrek Hasarı Ağı) sınıflamaları geliştirilmiştir (41,42). AKIN sınıflamasına göre ABY, 48 saat içinde serum kreatininde  $>0.3$  mgr/dl veya  $>50$  artış veya oligüri (6 saatten uzun süre  $<0.5$  ml/kg/saat idrar çıkışı) olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Akut Böbrek Yetersizliği AKIN Sınıflaması (40).

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Serum kreatininde 0.3 mgr/dl ve daha fazla veya bazal değerin %150-200'üne (1.5-2 kat) kadar artma	Altı saatten uzun süre <0.5 ml/kg/saat
2	Serum kreatininde bazal değerin %200-300'üne (>2-3 kat) kadar artma	On iki saatten uzun süre <0.5 ml/kg/saat
3a	Serum kreatininde bazal değerin %300'üne (>3 kat) kadar artma (veya en az 0.5 mgr/dl artış ile serum kreatinin >4 mgr/dl veya daha fazla olması)	On iki saat anüri veya 24 saat <0.3 ml/kg/saat

a :Renal replasman tedavisi alan hastalar, replasman tedavisi başlandığında hangi evrede olursa olsun evre 3 kabul edilirler.



**Şekil 3:** RIFLE sınıflamasının şematik sunumu (40).



**Tablo 2:** AKI sınıflama/dereceleme sistemi (40).

	Kreatinin değeri ölçütü	İdrar çıkışı ölçütü
Evre I	Kreatininde >0.3 mgr/dl ya da 1.5-2 kat artış	<0.5 ml/kg/saat >6 saat
Evre II	Kreatininde >2-3 kat artış	<0.5 ml/kg/saat >12 saat
Evre III	Kreatininde >3 kat ya da >4 mgr/dl üzerinde artış (en az 0.5 mgr/dl ↑ akut)	<0.3 ml/kg/saat >24 saat veya anüri 12 saat

### Risk Faktörleri

Sepsis tanısından sonra ABY gelişimi, ileri yaş, şiddetli hastalık, daha çok mekanik ventilasyon ihtiyacı ve daha çok vazoaktif destek ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. Avustralya-Yeni Zelanda erişkin yoğun bakım ünitelerinde 120123 hasta incelenmiş, septik ABY hastalarında, sepsiste olup böbrek yetersizliğinde olmayan veya septik olmayan ABY hastaları ile karşılaştırıldığında, eşlik eden hastalıkların daha çok, APACHE II skorunun daha yüksek, kan basıncının daha düşük, kalp hızının daha yüksek, parsiyel oksijen basıncı/inspire edilen fraksiyonel oksijen oranı ile ölçülen akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu; bu hastaların daha asidemik oldukları, daha yüksek beyaz küre sayılarına sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca, septik ABY evreleri sepsis dışı ABY evrelerine göre daha yüksek bulunmuş; septik ABY tablosundaki hastaların, sepsis dışı ABY olanlara göre yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri daha uzun, mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak Septik ABY, ileri yaş, daha çok eşlik eden hastalık, cerrahi dışı hastalık, hastalık şiddetinin ağır seyretmesi, hemodinamik parametrelerde daha çok bozulma, daha çok mekanik ventilatör desteği, enflamasyon ve daha fazla hematoloji ve asit-baz bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. İleri yaşta, yüksek vücut kütle indeksi olan, hipertansiyonu, kronik böbrek yetersizliği, hematolojik kanseri olan hastalar, cerrahi bir nedenle yoğun bakım ünitesine yatırılanlar, fizyolojik parametrelerinde daha çok bozulma olanlar, enfeksiyon kaynağı primer intraabdominal veya genitoüriner sistem olan ve pozitif kan kültürü olan hastalar erken septik ABY açısından risk taşırlar (40).

## **Patofizyoloji**

Sepsiste ABY patogenezi ile ilgili bilgiler, sepsisli hastaların böbrek histopatolojileri hakkındaki veriler sınırlı olduğundan dolayı kısıtlıdır. Eldeki veriler, daha çok hayvan deneyleriyle, klinik ve laboratuvar bulgularla sınırlıdır. Hayvan deneylerinden elde edilen bulgular ise çoğu zaman hayvan sepsis modelleri ve uygulanan ölçüm metodlarına bağlı olarak farklılık gösterir. Patogeneizde sorumlu tutulan birden çok faktör vardır, ancak tam bir netlik sağlanamamıştır. Sepsis, abartılı bir enflamatuvar yanıt ile karakterize bir tablodur; endotoksin ve diğer antijenik bakteri ürünlerinin tetikleme sonucunda, monositler, makrofajlar, nötrofiller, kompleman sistemi ve faktör XII aktifleşir. Hem doğrudan antijenik tetiklenme hem de aktifleşen diğer hücre ve sistemlerin etkisi ile endotelial hücre uyarımı olur. Uyarılmış endotel hücreleri NO salınımı ve doku faktörü yoluyla koagülasyon ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonuna neden olur. Aktive olmuş monosit, makrofaj, nötrofil hücreleri ve kompleman sistemi sonucunda mediyatörlerde ve adezyon moleküllerinde artış olur. Kemotaksis, lizozomal enzimler ve süperoksit radikalleri salınımı gerçekleşir. Bunların sonucunda kapiller sızıntı, ateş, metabolik ve hormonal değişiklikler, vazodilatasyon ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişir. Böylece sepsis sendromu, septik şok, ARDS ve DİK tablolarıyla çoklu organ yetersizliği sendromu (ÇOYS) yerleşerek ölüme neden olabilir. Anlaşıldığı üzere enfeksiyona karşı organizmanın yanıtı endojen mediyatörler aracılığıyla olmaktadır. Bu mediyatörlerin başlıcaları sitokinler, eikozanoidler, plazminojen aktivatör faktör, serbest oksijen radikalleri, kompleman sistemi, koagülasyon ve fibrinolitik sistemdir. Sepsis kliniğinden ve hemodinamik değişikliklerden; özellikle sistemik vazodilatasyon, hiperdinamik dolaşım ve mikrovasküler komplikasyonlarda temelde bu mediyatörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (43).

## **Renal Kan Akımı ve Hemodinami**

Sepsiste sistemik hipotansiyon sonucu gelişen renal iskemi ABY gelişimi için sorumlu tutulan çok önemli bir etmen olmakla birlikte tek faktör değildir. Endotoksemi sonucunda salınan sitokinlerce (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8) indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) üretimi artar. Bunun sonucunda dolaşımda artan NO, sepsisteki en belirgin hemodinamik değişiklik olan arteriyel vazodilatasyon ve sistemik vasküler dirençte azalmaya yol açar. Vazodilatasyon nedeniyle arteriyel basınçtaki azalma baroreseptörleri aktive eder; sonrasında merkezi sinir sisteminde sempatik aktivasyon ve arginin vazopressin salınımı meydana gelir, renin-anjiyotensin-aldosteron yolu aktive olur. Tüm bunların sonucunda norepinefrin, arginin vazopressin ve anjiyotensin gibi vazopressör ajanların kan düzeyinde artış gözlenir ve kalp

debisi artar. Arteriyel dolaşımın bütünlüğünü korumada önemli olan bu basamak aynı zamanda renal vazokonstrüksiyona yol açar ve ABY'ye zemin hazırlar. Deneysel bir endotoksemi modelinde renal denervasyonun ABY'ye karşı koruyucu olduğunun gösterilmesi nörohumoral yolun patogenezdaki önemini vurgulamaktadır (43).

Dolaşımda artan vazokonstrüktör maddeler yanında endotoksinin primer olarak yüzeysel nefronlarda glomerüler plazma akımı ve filtrasyon farkını azalttığı ve afferent arteriyollerde direnç artışına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca böbrekte de sitokinlere ve renin-anjiyotensin aldosteron yolu aktivasyonuna yanıt olarak intrinsik vazokonstrüktör maddelerin üretildiği (endotelin, trombaksan (TXA<sub>2</sub>), lökotrienler, PAF) gösterilmiştir. Özellikle TNF- $\alpha$  etkisiyle salınan endotelinin renal vazokonstrüksiyon ve kapiller geçirgenlik yoluyla plazma hacmini azaltıcı etkisi bilinmektedir. Öte yandan endotoksemi sırasında salınan intrinsik renal vazodilatatörlerin de miktarının azaldığı bildirilmektedir: TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi proenflamatuvar sitokinler ve endotoksin tarafından uyarılma sonrasında glomerüler mezengiyal ve endotel hücrelerince iNOS ekspresyonu artar. Sonuçta medullada NO miktarı artar ve afferent arteriyollerde vazodilatasyon meydana gelir. Ancak NO'ya bağlı bu vazodilatasyon siklik guanozin (cGMP) monofosfat sentezine bağlı olup sepsis hayvan modeli çalışmalarında 24 saat içinde cGMP düzeyinin bazal seviyelere indiği ve vazodilatasyonun kısa sürdüğü gösterilmiştir. Diğer taraftan sepsis ile ilişkili gelişen endotel hücre hasarı nedeniyle de iNOS üretimi ve sonucunda renal vazodilatasyon olumsuz yönde etkilenir (43).

Böylece, böbrekten salınan vazodilatatör ve vazokonstrüktör ajanlar arasındaki bu dengesizlik görüldüğü gibi intrarenal vazokonstrüksiyon lehine işler. Farklı mekanizmalara bağlı olarak gelişen intrarenal vazokonstrüksiyon sonucu glomerüler perfüzyon, filtrasyon hızı ve yüzeyi azalır. Sistemik hipotansiyon ve intrarenal vazokonstrüksiyona bağlı olarak renal kan akımındaki azalma ve hipoksemi sonucunda sepsisin erken döneminde prerenal ABY tabloya hakimdir. Bu dönemde renal tübüller etkilenmemiş olup idrarda fraksiyonel sodyum atılımı azalmıştır. Ancak tablo ilerledikçe uzun süreli renal iskemiye bağlı tübüller hücre hasarı ve akut tübüller nekroz meydana gelir. Nekroz veya apoptoz sonrasında tübüller epiteller, bazal membrana adezyon özelliğini yitirdiklerinden, tübüller lümen yoluyla atılırlar. Bu hücreler idrarda tübüller epiteliyum silendirleri ya da granüler silendirler şeklinde görülür. Bu tür silendirler idrar akımında mikroobstrüksiyona yol açar (43).

Ancak renal iskeminin, sepsis böbreği patogenezindeki yerini araştırmak amacıyla renal kan akımı hem deneysel hem de sepsis hastalarında yapılan çalışmalarla değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Deneysel çalışmaların birçoğunda hemodinami normal olsa bile glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımında belirgin

olmamakla birlikte azalma saptanmıştır. Renal dolaşımın sistemik vazodilatasyondan etkilenmediği kardiyak debi artsa da selektif renal vazokonstrüksiyona bağlı olarak renal kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise renal kan akımında azalma görülmeksizin ABY gözlenmiştir. Ayrıca bazı hayvan çalışmalarında intrarenal kan akımının dağılımında da değişiklikler saptanmış, hiperdinamik şok modelinde renal kan akımının korunmuş olduğu ve akımın korteksten medullaya kaydığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla ise kardiyak debinin renal kan akımını belirleyen en önemli bağımsız faktör olduğu, renal kan akımının kardiyak debi ile paralel davrandığı belirtilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında renal iskeminin ABY patogenezinde tek faktör olmadığı hücrel hasara neden olan mediyatörlerin (TNF  $\alpha$ , IL-1..) ve diğer faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Renal tutulmadan sorumlu tutulan diğer faktörlerden bazıları; böbreği infiltre eden enflamatuvar hücrelerin serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzim ve enflamatuvar sitokin salınımı yoluyla yarattıkları lokal hasar, lökosit-endotel ilişkisi sonucunda oluşan medüller konjesyona bağlı bölgesel kan akımının daha da azalması, koagülasyon, fibrinolitik sistem disfonksiyonu ve endotel hasarına bağlı gelişen intraglomerüler mikrotrombüsler olarak sayılabilir (sepsiste akut renal yetmezliğe yol açan mekanizmalar Şekil 4'de özetlenmiştir).

### **Sistemik ve Lokal Mediyatörlerin Yeri**

Yukarıda da belirtildiği gibi sistemik dolaşımdaki nörepinefrin, vazopressin, anjiyotensin-2 düzeyleri sepsiste yükselir ve renal vazokonstrüksiyona yol açarak ABY patogenezinde katkıda bulunurlar. Lokal mediyatörlerden sitokinlerin (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13) glomerül, endotel ve mezangiyal hücrelerde plazminojen aktive eden faktör, endotelin 1, adozin gibi vazokonstriktör, NO ve PGE2 gibi vazodilatatör maddelerin sentezlerini arttırdığı bilinmektedir. Sepsiste hayvan modellerinde önemli renal hasar yaptıkları ve TNF- $\alpha$ 'nın doğrudan endotel mezangiyal hücre hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Sitokinler, glomerül kapillerlerinde nötrofil agregasyonu ve toksik madde salınımını arttırmaları. Deneysel endotoksemide birçok renal yapıda granülosit artışı gözlenmiştir. Bu granülositlerden salınan proteazlar ve serbest oksijen radikalleri ve vazoaktif maddeler lokal renal hasar ve iskemi gelişiminde önemli faktörlerdendir. TXA2, PGF2a benzeri maddeler ve lökotrienler de renal hasarda etkili olduğu gösterilen mediyatörlerdendir.

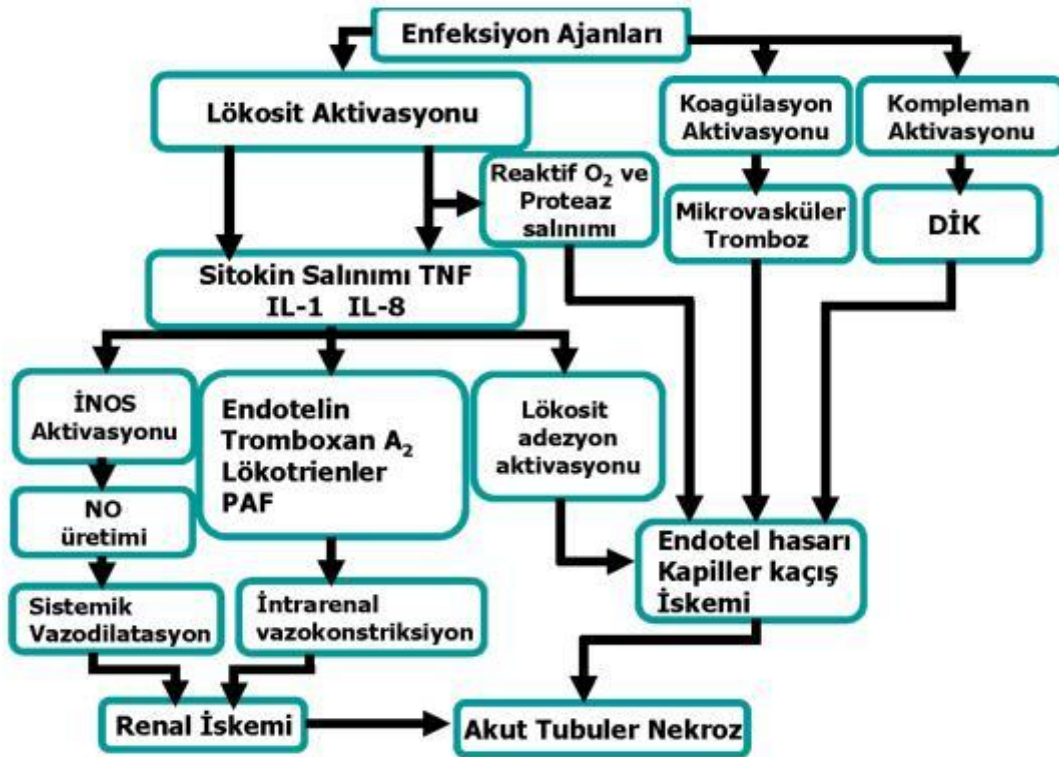
Sonuçta, sepsiste otheregülasyon mekanizmalarının bozulması (sistemik kan basıncı 60 mmHg altına düşmediği sürece böbrek normalde otheregülatuvar mekanizmalarla filtrasyon basıncını ayarlar) enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan sitokinler, tromboz ve kanama,

vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon, oksidasyon ve redüksiyon, katabolik ve anabolik aktivite arasındaki dengesizlik ve enzim aktivitelerindeki düzensizlik tam olarak aydınlatılmamış mekanizmalarla organ fonksiyon bozukluğuna yol açar. İşte bu patolojik koşullar altında da böbrek fonksiyon kaybı meydana gelir.

Renal tutulumun belirtileri minimal proteinüriden ABY'ye varan bir yelpazededir. Laboratuvar bulguları; üre, kreatininde yükselme, hiperkalemi, kreatinin klirensinde azalma, proteinüri, silendirüri, klinik bulguları ise oligüri, anuri, metabolik asidoz ve poliüridir. Oligüri sıklıkla hipotansiyon başlangıcını takip eder ve sıvı açığı yerine konduğunda düzelme gözlenebilir.

Sepsis hastasında önemli bir sıvı kaybı nedeni de sepsis poliürisidir. Bu tablo ABY poliüri döneminden ayırteilmelidir. Sepsis poliürisinin açıklanmasında dört mekanizma sorumlu tutulmuştur. Sepsis poliürisinden sonraki oligürik dönem ise sıklıkla mortal seyreder (43).

- 1- Tübüllerde onkotik basınç azalmasına bağlı olarak tuz ve su kaybı,
- 2- Laktik asidoz ve sepsise bağlı artmış ozmotik aktivite ve ozmotik diürez,
- 3- Diabetes insipidus,
- 4- Aldosteron reseptör blokajı.



Şekil 4. Sepsiste akut renal yetersizliğine yol açan mekanizmalar (43).

Septik ABY patofizyolojisinde bir başka ilginç nokta, organlar arasındaki iletişimidir. Akut respiratuvar distres sendromunda (ARDS) düşük tidal hacimli ventilasyon uygulaması böbrek hasarını azaltmaktadır (5,40). Hasarlayıcı ventilasyon yöntemleri ile havalandırılan tavşanların plazmalarına renal hücreler inkübe edildiğinde apoptoz gözlenmesi, organlar arası bu ilişkinin Fas-ligand aracılı olabileceğini düşündürmektedir (40). Yüksek tidal hacimle ventile edilen ARDS hastalarında da, plazma Fas-ligand seviyeleri ile serum kreatinini arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (5,40).

Koagülasyon sisteminin aktivasyonunun da fibrin birikimi ile renal hasar yapabileceği düşünülmektedir (5,44).

Septik ABY patofizyolojisi hakkındaki tartışmalar, hemodinamik mekanizmalardan immünolojik/toksik/enflamatuvar mekanizmalara, iskemi vazokonstriksiyondan, hiperemi vazodilatasyona, akut tübüler nekrozdan akut tübüler apoptoza doğru değişmektedir. Bu nedenle, patofizyoloji daha iyi anlaşıldıkça tedavi yaklaşımları da değişim gösterebilecektir (40).

### **Klinik Seyir ve Prognoz**

Enfeksiyon hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenen 315 septik hastanın % 31.4'ünde ABY saptanmış, bu hastaların % 26.2'sinin evre 1, % 20.2'sinin evre 2, % 53.6'sının evre 3 olduğu bildirilmiştir (45). Mortalite oranları ise böbrek fonksiyonları normal olanlarda % 12.5 iken, evre 1 ABY olanlarda % 34.6, evre 2 ABY olanlarda % 45, evre 3 ABY olanlarda % 64.1 olarak saptanmıştır. AKIN ölçütlerinin septik ABY için uygun bir tanımlama olduğu ve ölüm riski açısından da sınıflandırmalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir (45).

Septik ABY prognozunda en önemli parametrelerden biri de antimikrobiyal tedaviye başlanmasına kadar geçen süredir. Septik ABY erken gelişirse (hipotansiyonun başladığı ilk 24 saat içinde), ağır evrede seyrederse ve antimikrobiyal tedavi gecikirse prognoz kötü seyretektedir (15). Septik şokta ABY, yoğun bakımda ve hastanede ölüm oranlarını artırmaktadır (46).

### **Septik ABY'de İdrar Bulguları**

Septik ABY'de idrar biyokimyası ve mikroskopisi üzerine yapılan sistematik bir derlemede, değişik deneysel sepsis modellerinin kullanıldığı 27 çalışma incelenmiştir. İdrar sodyumunun <10-20 mmol/l değerleri prerenal ABY, >40 mmol/l değerleri ATN olarak yorumlanmıştır. Septik ABY deneysel modellerinde idrar sodyumu genellikle >40 mmol/l

olarak bulunsa da, bir çalışmada 16. saatte  $<20$  mmol/l, 24. saatte  $>20$  mmol/l olarak bildirilmiştir. Zamana ve kolloid kullanılmasına bağlı olarak idrar sodyumu değişebilmektedir. Fraksiyone sodyum ekskresyonu çalışmaların % 52'sinde başlangıca göre azalmakta ( $<1$ ), % 24'ünde değişmemekte, % 24'ünde ise artmaktadır ( $>2$ ). İdrar osmolaritesinin 500 mosm/l üzerindeki değerleri prerenal ABY, 000-500 mosm/l değerleri ATN için tipiktir. Tüm endotoksin modellerinde idrar osmolaritesi azalırken, çekal ligasyon-ponksiyon çalışmalarının % 22'sinde erken dönemde geçici olarak artmıştır. Pek çok çalışma da, özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinler ( $<30$  kD) olmak üzere, idrarda protein ekskresyonu tanımlamıştır. Histopatoloji çalışmalarında, ya normal histoloji ya da elektron mikroskopisi ile hafif ultrayapısal değişiklikler bildirilmiştir. İdrar mikroskopisinde, verilen endotoksin miktarı ile korelasyon gösteren bozukluklar bildirilmiştir. Yüksek doz endotoksin alan hayvanlarda, mikroskopide bolca renal tübüler hücreler, hiyalin, epitelyum ve mikst hücre silindirleri ve kalsiyum oksalat kristalürisi gözlenmiştir (47).

Septik ABY'de idrarda enzim ve metabolitler de çalışılmıştır. İdrarda lizozim ekskresyonunun arttığı, alkalın fosfataz ve laktat dehidrogenazın bulunduğu ve prostaglandin F1, kallikrein ve tromboksan B2'nin salgılandığı gösterilmiştir. Deneysel sepsis modellerinde, ABY açısından tanı, sınıflama ve öngörü için hangi testlerin kullanılacağı hakkında kesin sonuçlara varılamamıştır (47).

Septik ABY hastalarında idrar biyokimyası ve mikroskopisi üzerine bir derlemede de, idrar sodyumu, fraksiyone sodyum ekskresyonu, idrar/plazma kreatinin oranı, idrar osmolaritesi, idrar/plazma osmolarite oranı, serum üre/kreatinin oranının çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İdrar mikroskopisinde epitel hücre silindirleri ve renal tübüler hücreler görülebildiği gibi, normal idrar çökeltisi sonuçları da bildirilmiştir. Septik ABY'de idrar biyokimyası, indeksler ve mikroskopinin kullanımının çok yararlı olmayacağı sonucuna varılmıştır (48).

Septik ABY hastalarında üriner belirteçler incelendiğinde ise, bazı belirteçlerin sepsiste ABY gelişiminde erken dönemde değerli olabileceği düşünülmüştür. PAF, IL-18 ve NHE-3 septik ABY'de henüz belirgin böbrek yetersizliği olmadan artmaktadır. HRTE-1,  $\beta$ -2-mikroglobulin, NAG, ALP, KIM-1 ve NHE-3 prerenal azoteminin ATN'den ayrılmasında yardımcı olabilir. Düşük ağırlıklı moleküller (32-m, al-M, ABP, vb.) ve enzimler ( $\gamma$ -GT, ALP, NAG, a/7t -GST) de ABY hastalarında erken dönemlerde belirgin ABY olmadan yükselen belirteçlerdir. Bu belirteçlerin erken yükselmesi, destekleyici ve girişimsel tedavilerin yapılabilmesi ve ABY'nin geri döndürülebilmesi için zaman kazanılması anlamına gelebilir. Sistatin C,  $\alpha$  1-mikroglobulin ve IL-18 renal replasman tedavisi ihtiyacını ve mortaliteyi öngörebilir. IL-18 septik ABY'de septik olmayan ABY hastalarına göre daha yüksek oranda

salgılanmaktadır. Septik ABY'de spesifik olarak çalışılmamış, fakat böbrek yetersizliğine özgün idrar belirteçleri de bulunmaktadır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalsin (NGAL), sistein zengin protein 61 (Cyr 61), perforin ve granzim B, CXCR-3-bağlayıcı kemokin, üriner endotelin, üriner SSAT, iskemik ve nefrotoksik ABY'de çalışılmış olan ve septik ABY'de araştırılması gereken belirteçlerdir (40).

### **Korunma Stratejileri ve Tedavi**

Akut böbrek yetersizliği geliştikten sonra renal replasman tedavileri gündeme gelir. Aşağıda sepsise özel ABY'den korunma ve tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

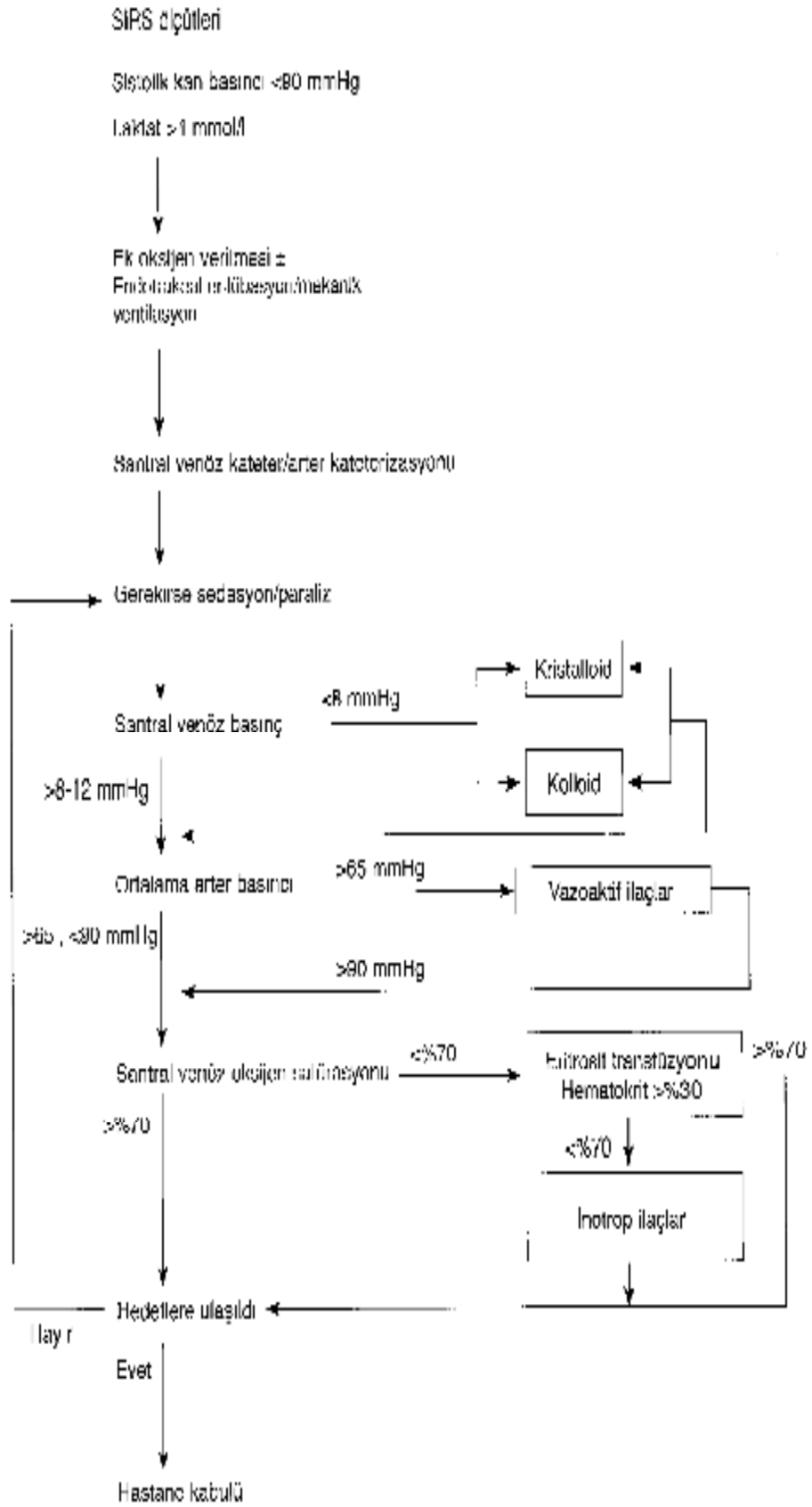
Sepsiste, septik şok bulguları belirgin olmadan böbrek hasarı oluşmuş olabileceği için, etkin bir korunma stratejisi uygulamak zordur. Yine de, değişik fizyolojik mekanizmalara dayandırılarak böbrek koruyucu yöntemler öne sürülmüştür.

Septik ABY patofizyolojisinin öncelikle azalmış böbrek kan akımı olduğu varsayımına dayanarak, kardiyak debi ve böbrek kan akımını normalin üstüne çıkarmayı hedefleyen yöntemler sonuç vermemiştir (40).

Sepsiste sıvı ve hemodinamik yönetimin önemi, son yıllarda erken hedefe yönelik tedavinin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterildiğinden Sepsiste Sağkalım Kampanyası'nca da benimsenmiş ve kılavuzlarda yerini almıştır (40).

Septik şokta erken dönemde (ilk 6 saatte) santral venöz oksijen saturasyonu, santral venöz basınç ve ortalama arter basıncı izlenerek yapılan erken hedefe yönelik tedavi mortaliteyi azaltmaktadır (Şekil 5). Santral venöz oksijenizasyon imkanı olmadığında, sepsisteki sistolik kan basıncı <90 mmHg olan hastalarda bir protokol ile santral venöz basıncın 8-12 mmHg, ortalama arter basıncının >65 mmHg ve idrar çıkışının >0.5 ml/kg/saat tutulmasının, mortaliteyi, yoğun bakım ünitesinde ve ventilatörde kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Böyle bir protokol ABY oranını standart tedaviye göre %55.2'den %38.9'a kadar düşürmüştür. Sepsiste böbreklerin erken agresif sıvı tedavisinden yarar gördükleri düşünülmektedir (40).





Şekil 5: Sepsiste erken hedefe yönelik tedavi protokolü.

Verilecek sıvının seçimi, zamanlaması ve miktarı ABY açısından özellikle önem taşımaktadır. Akut böbrek yetersizliği gelişimi açısından en çok suçlanan sıvılar kolloidler, hidroksetil nişasta (HES) ve jelatindir (49). Septik şoktaki hastalarda Ringer laktat ile HES (%10'luk 200/0.5) karşılaştırıldığında, kümülatif HES dozuna bağlı olarak ABY tablosunun ortaya çıktığı ve renal replasman ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (50). HES solüsyonlarının içeriği zaman içinde geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen HES solüsyonlarının sepsis hastalarında böbrek fonksiyonlarına ve ABY gelişimine etkisi çok güncel bir çalışma ve tartışma konusudur (51).

Sepsiste sıvı tek başına yeterli olmadığında, perfüzyonun sağlanabilmesi için vazopresör desteğe ihtiyaç duyulmaktadır. Hangi vazopresör ajanın kullanılacağı ise başka bir tartışma konusudur (52,53). Yapılan metaanalizler ve klinik çalışmalarda, renal koruma amaçlı dopamin kullanımının böbrek fonksiyonlarına, kreatinin klirensine, diyaliz sıklığına ve sağkalıma yararı olmadığı gösterilmiş, bunun yanı sıra bağışıklık, endokrin ve solunum sistemlerine potansiyel olumsuz etkilerine dikkat çekilmiştir (52,54,55). Noradrenalinin sanılan aksine böbrek kan akımını artırdığı ortaya konmuştur (56). Vazopressinin de septik şokta idrar çıkışını ve kreatinin klirensini artırdığı, vazopresör ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (57,58).

Kritik hastada ABY'nin hızla gelişebildiği bir başka durum da abdominal kompartman sendromudur (AKS). Bu, intraabdominal basınç artışı ve sonucunda birçok organda fizyolojik bozulma ile seyreden karmaşık bir patolojik durumdur. Zamanında tanı ve cerrahi tedaviye rağmen %43 ile %73 arasında mortalite riski vardır. Tanı ölçütlerine ve çalışılan hasta gruplarına bağlı olarak intraabdominal hipertansiyon (İAH) ve AKS sıklığı % 18 ile % 81 arasında değişmektedir. Dünya Abdominal Kompartman Sendromu Derneği'nin tanımına göre, intraabdominal basıncın (İAB) normal değeri 7 mmHg'nin altındadır; 12 mmHg'nin üzerindeki değerler intraabdominal hipertansiyona neden olur. Daha fazla artışlar ise AKS'ye neden olabilir. Abdominal kompartman sendromu, İAB'nin 20 mmHg ve üzerinde olduğu, yeni organ disfonksiyonu veya yetersizliği ile seyreden durumdur. Abdominal kompartman sendromu hızlıca tedavi edilmelidir, aksi takdirde ABY gelişebilir (59,60).

Septik ABY gelişiminin önlenmesinde ortaya konan tedavi yaklaşımları, metabolik kontrolü ve uzak organ korumasını da içerir. Metabolik kontrolde en çok üstünde durulan konu, sıkı insülin tedavisi ile glukoz kontrolüdür. Yapılan bir çalışmada, septik hastalarda sıkı insülin tedavisi ile renal replasman gerektiren ABY oranı % 8.2'den % 4.8'e düşmüş, yüksek kreatinin ve yüksek kan üre nitrojeni olan hasta sayısı ve mortalite azalmıştır. Aynı grubun takip eden çalışmalarında, sıkı glukoz kontrolünün mortaliteye olan etkisi tekrar

gösterilemezken, ABY'yi azalttığı kesinleşmiştir. İnsülinin sepsiste antiinflamatuvar ve tübül epitelyum hücreleri üzerindeki antiapoptotik etkileri ile ABY'yi önlediği düşünülmektedir (40).

Ocak 2008'de yayımlanan, uzmanların mevcut kanıtları değerlendirerek oluşturdukları Sepsiste Sağkalım Kampanyası'nın son kılavuzunda, sepsis tedavisinde ilk resüsitasyon, sıvı, vazopresör, inotropik tedavi, glukoz kontrolü, renal replasman tedavileri, aktive protein C, mekanik ventilasyona ait öneriler aşağıdaki özetlenmiştir. (Tavsiyelerin gücü ve kanıtların kalitesi GRADE ölçütü kullanılarak değerlendirilmiş ve kılavuzların sonunda parantez içinde yazılmıştır) (61).

Güçlü öneriler (1) ile, zayıf öneriler (2) ile belirtilmiştir.

### **İlk resüsitasyon (İlk 6 saat)**

- Yükselmiş serum laktat düzeyi (>4 mmol/l) veya hipotansiyonu olan hastalarda hemen resüsitasyona başlayın; yoğun bakım ünitesine kabulü geciktirmeyin (1C).

#### **• Resüsitasyonun hedefi (1C):**

- Santral venöz basınç 8-12 mmHg (mekanik ventilasyondaki veya önceden var olan düşük ventriküler komplianslı hastalarda 12-15 mmHg).

- Ortalama arter basıncı >65 mmHg.

- İdrar çıkışı >0.5 ml/kg/saat.

- Santral venöz (superior vena kava) oksijen satürasyonu >%70 veya mikst venöz oksijen satürasyonu >%65.

#### **• Eğer venöz oksijen satürasyonu hedefine ulaşamazsa (2C):**

- Daha fazla sıvı düşünün.

- Eğer gerekliyse hematokrit >%30 olana kadar eritrosit transfüzyonu ve/veya

- Maksimum 20 µgr/kg/dk dobutamin infüzyonu uygulayın.

#### **• Sıvı tedavisi**

- Sıvı resüsitasyonunda kolloid veya kristalloidler kullanılabilir (1B).

- Hedef santral venöz basınç >8 mmHg (eğer mekanik ventilatörde ise >12 mmHg) (1C).

- Hemodinamik düzelmeye neden olan bir sıvı tedavi tekniği kullanın (1D).

- 1000 ml kristalloid veya 300-500 ml kolloid sıvı tedavisini 30 dk'dan uzun sürede verin. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonunda daha kısa sürede, daha fazla hacimlere ihtiyaç olabilir (1D).

- Eğer kardiyak dolum basınçları eşzamanlı hemodinamik düzelme olmadan artarsa sıvı uygulamasını azaltın (1D).

## **Vazopresörler**

- Ortalama arter basıncını >65 mmHg'de tutun (1C).
- Santral olarak uygulanan norepinefrin ve/veya dopamin ilk seçilecek vazopresörlerdir (1C).
- Epinefrin, fenilefrin veya vazopressin septik şokta ilk tercih olarak kullanılmalıdır (2C). Vazopressin 0.03 ünite/dk, norepinefrinin tek başına etkisine eş etki beklentisi ile, norepinefrine daha sonra eklenebilir.
- Septik şokta düşük kan basıncı norepinefrin veya dopamine yanıt vermiyorsa ilk seçenek olarak epinefrin kullanın (2B).
- Renal koruma amaçlı düşük doz dopamin kullanmayın (1A).
- Vazopresör ihtiyacı olan hastalarda en erken zamanda arteriyel kateter yerleştirin (1D).

## **İnotropik tedavi**

- Kardiyak dolum basınçları artmış ve düşük kardiyak debisi olan miyokardiyal disfonksiyonlu hastalarda dobutamin kullanın (1C).
- Kardiyak indeksi, önceden tanımlanmış normalin üzerindeki bir hedefe artırmayın (1B).

## **Rekombinant insan aktive protein C (rhAPC)**

- Eğer kontrendikasyon yoksa, yüksek ölüm riski olduğu düşünülen (tipik olarak APACHE II >25 veya çoklu organ yetersizliği) sepsise bağlı organ disfonksiyonu olan erişkin hastalarda rhAPC düşünün (2B, cerrahi hastaları için 2C).
- Ciddi sepsiste olup ölüm riski düşük erişkin hastalarda (Örn., APACHE II -20 veya tek organ yetersizliği) rhAPC vermeyin (1A).

## **Sepsise bağlı akut akciğer hasarında (AAH)/ ARDS mekanik ventilasyon**

- AAH/ARDS'li hastalarda (tahmini) vücut ağırlığına göre 6 ml/kg tidal volümü hedefleyin (1B).
- Başlangıçta plato basınç üst sınırı olarak <30 cm H<sub>2</sub>O'yu hedefleyin. Plato basıncını değerlendirirken göğüs duvarı kompliansını göz önünde bulundurun (1C).
- Plato basıncını ve tidal volümü düşük düzeye çekmek için, eğer gerekirse PaCO<sub>2</sub>'nin normal değerlerin üzerine çıkmasına müsaade edin (1C).
- Ekspirasyon sonunda yaygın akciğer kollapsını engellemek için PEEP verilmelidir (1C).
- Hastaya zarar verecek düzeyde FiO<sub>2</sub> veya plato basıncına ihtiyaç duyan ARDS'li hastalarda, pozisyon değişikliği risk oluşturmayacaksa, yüzüstü pozisyonunu düşünün (2C).
- Kontrendike değilse, mekanik ventilatördeki hastaları yarı uzanmış pozisyonda takip edin.

### Kan şekeri kontrolü

- Ağır sepsisteki hastalarda yoğun bakımda stabilizasyon sağlandıktan sonra, hiperglisemi kontrolü için intravenöz insülin kullanın (1B).
- Kan glukozunu, insülin dozunun ayarlaması için geçerli bir protokol kullanarak ~8.3 mmol/l'de (150 mgr/dl) tutmaya çalışın (2C).
- Hastaya glukoz kalori kaynağı sağlayın ve intravenöz insülin alan hastada her 1-2 saatte bir (stabil olunca 4 saatte) kan glukoz düzeyini takip edin (1C).
- Point of care testi ile elde edilen düşük glukoz düzeylerine dikkat edin; çünkü, bu teknikler arteryel kan veya plazma glukoz düzeylerini olduğundan daha yüksek gösterebilir (1B).

### Renal replasman

- Aralıklı hemodiyaliz ve devamlı venovenöz hemofiltrasyon eşdeğer kabul edilir (2B). Devamlı venovenöz hemofiltrasyon hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda daha kolay uygulama sağlar (2D).

**Tablo 3:** Renal replasman tedavisi endikasyonları.

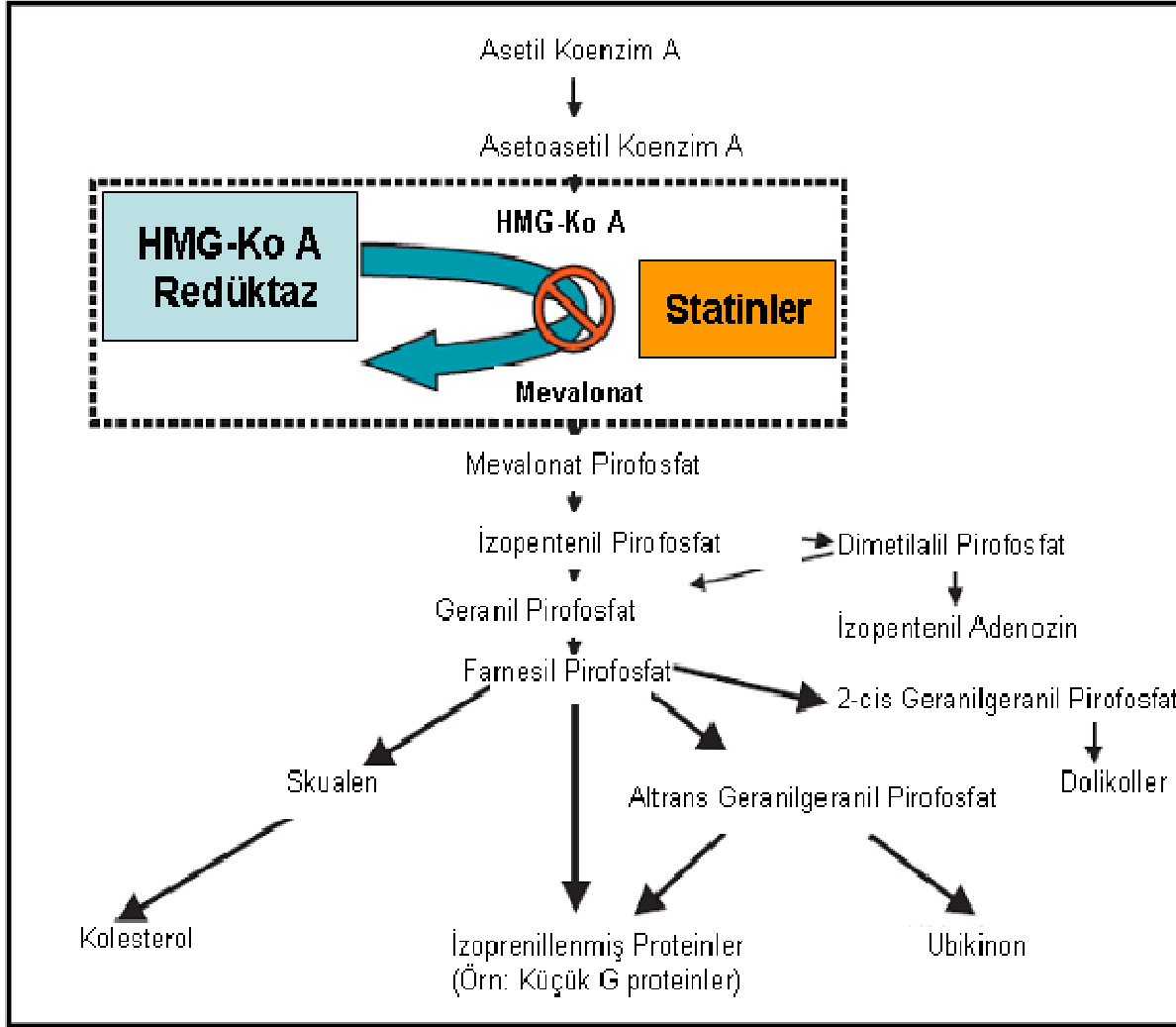
Endikasyon	Özellik	Gerçek/Nispi
Metabolik bozukluk	BUN >76 mgr/dl	Nispi
	BUN >100 mgr/dl	Gerçek
	Hiperkalemi >6 mEq/l	Nispi
	Hiperkalemi >6 mEq/l ile EKG anormallikleri	Gerçek
	Sodyum düzeyi değişiklikleri	Nispi
	Hipermagnezemi >8 mEq/l	Nispi
	Hipermagnezemi >8 mEq/l ile anüri ve derin tendon reflekslerinin kaybı	Gerçek
Asidoz	pH >7.15	Nispi
	pH <7.15	Gerçek
	Metformin kullanımına bağlı laktik asidoz	Gerçek
Anüri/oligüri	RIFLE sınıf R	Nispi
	Rifle sınıf I	Nispi
	Rifle sınıf F	Nispi
Sıvı yüklenmesi	Diüretiğe yanıtı	Nispi
	Diüretiğe yanıtı	Gerçek

## STATİNLER

Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında en etkili olan ve en iyi tolere edilen grup statinlerdir. HMG-KoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederler. Bu enzim kolesterol biyosentez yolunun erken ve hız kısıtlayıcı basamağını katalize etmektedir (Şekil 3). Birçok klinik çalışma ile statinlerin koroner kalp hastalıkları, inme ve mortaliteyi düşürücü etkileri kanıtlanmıştır (19,62).

Statinlerin tedavisinde sıklıkla kullanıldığı aterosklerotik hastalıklar, vasküler endotelde enflamasyonla seyrederek ve patogenetik olarak birçok yönden sepsise benzemektedirler (2). Her iki patolojik süreçte de immün fonksiyon bozukluğu, trombogeneziste artış ve sistemik enflamasyon gözlenir (63,64). Statinler endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yarılanma ömrünü ve aktivitesini arttırarak ve Rho kinaz aktivitesini düşürerek, NO biyoyararlanımında artışa, dolayısıyla endotel fonksiyonun düzenlenmesine yardımcı olurlar. Ayrıca NO aracılığıyla vasküler kan akımını da arttırarak doku perfüzyonuna katkı sağlarlar (65).

Statinlerin kolesterol seviyesi yüksek hastalarda olduğu kadar kolesterol seviyeleri normal olan popülasyonda da koroner kalp hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Böylece yaygın kullanımları sayesinde son yıllardaki çalışmalarla lipit düşürücü etkileri dışındaki özellikleri ortaya çıkarılmıştır (20,66). Pleiotropik etkiler olarak da tanımlanan bu özellikler arasında bozulan endotelial fonksiyonun düzeltilmesi, aterosklerotik plağın stabilizasyonu, enflamasyonun azaltılması, NO biyoyararlanımında artış, antioksidasyon, trombojenik aktivitenin inhibisyonunu sayabiliriz (67). Tablo 4' de statinlerin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri gösterilmektedir (20).



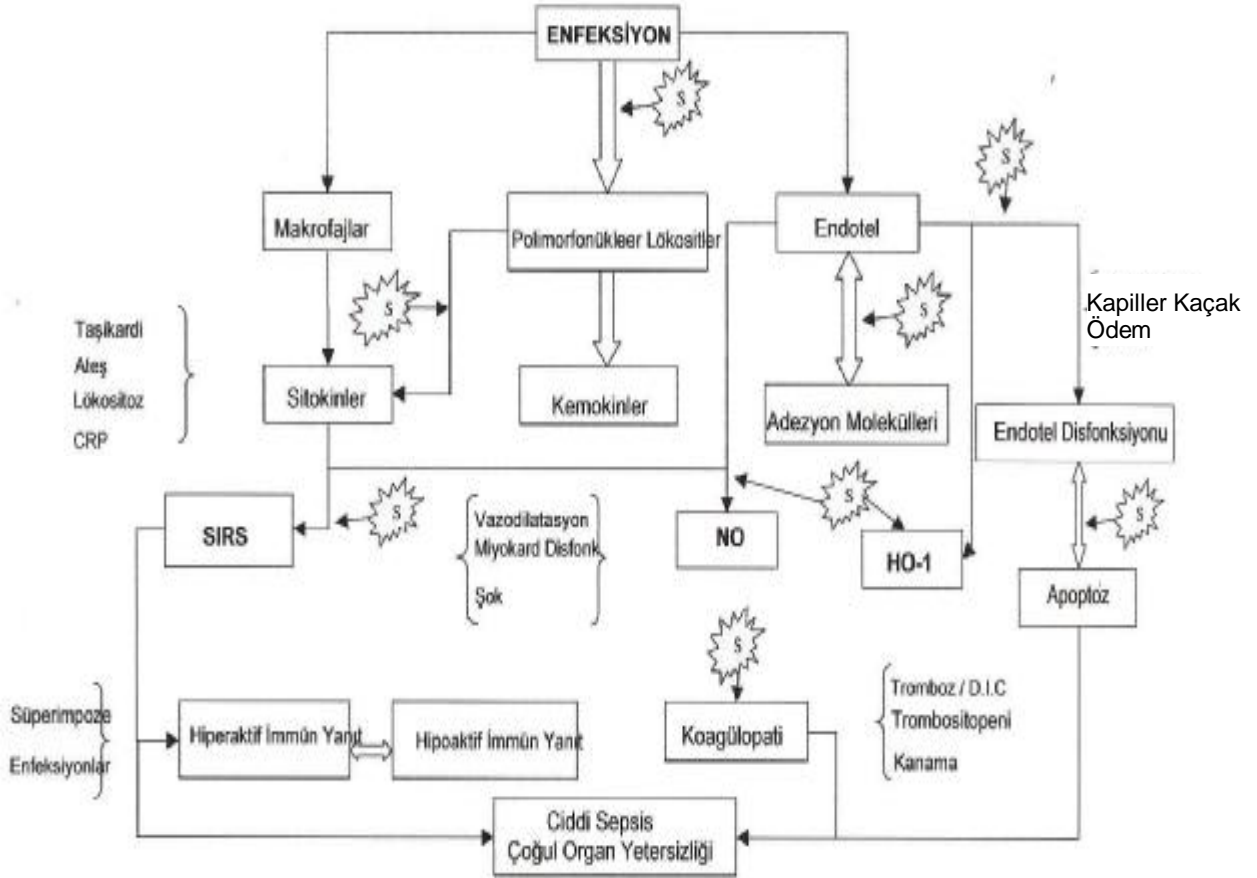
**Şekil 6:** Kolesterol biyosentez yolunda statinlerin etkisi (40).

(HMG-KoA: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril Koenzim A)

Bu özellikleri ile sepsiste oluşan pro ve antiinflamatuvar olaylar zincirinde azımsanmayacak potansiyel etkileri vardır. Şekil 7’ de MODS tablosu gelişim basamaklarında statinlerin potansiyel engelleyici etkileri gösterilmektedir (68).

**Tablo 4:** Statinlerin antienflamatuvar ve immünomodülatör etkileri.

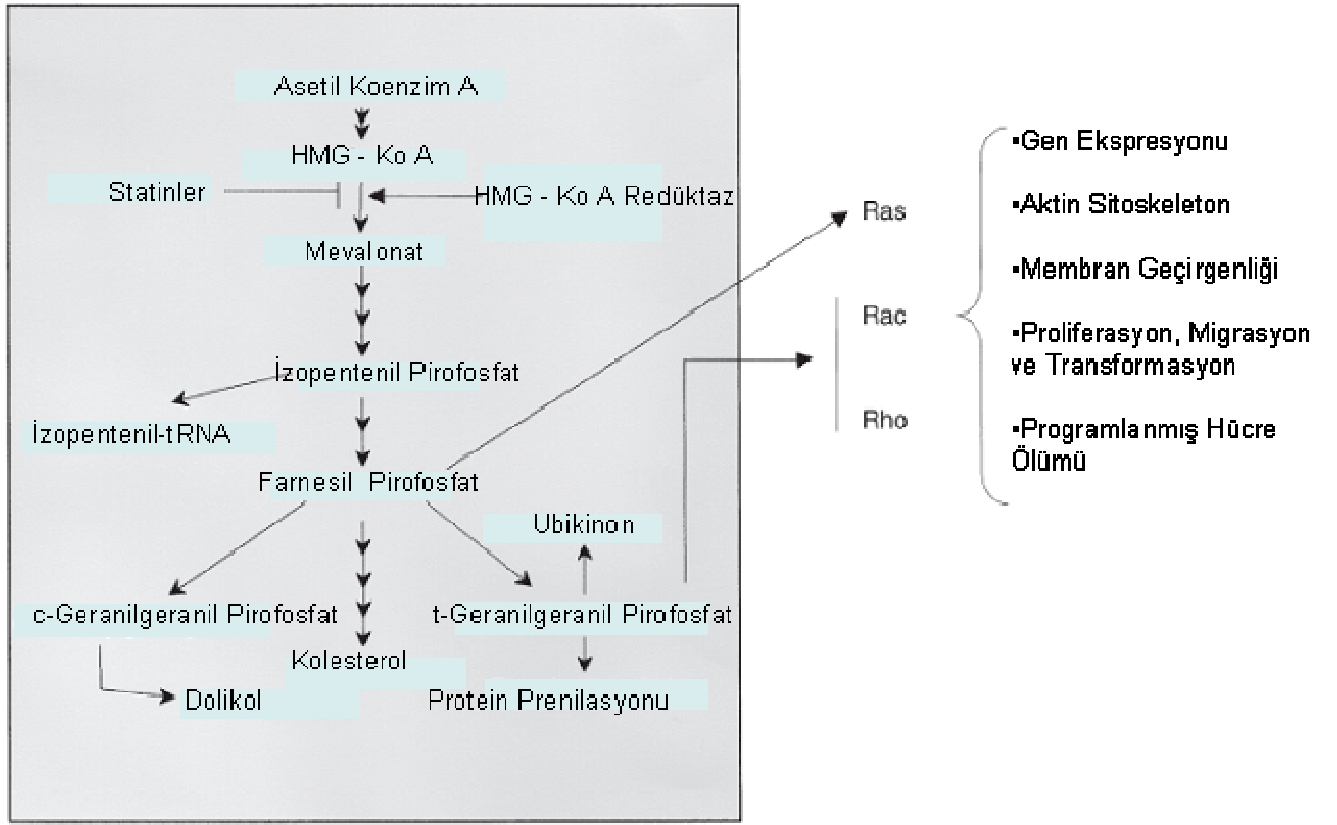
Antienflamatuvar Etkileri	İmmünomodülatör Etkileri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adezyon molekülleri ↓</li> <li>• Kemotaksik proteinler ↓</li> <li>• Proenflamatuvar transkripsiyon faktörleri ↓</li> <li>• Proenflamatuvar enzimler ↓</li> <li>• Enflamatuvar serum belirteçleri ↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenfoid hücre çoğalması ↓</li> <li>• Doğal öldürücü hücreler ↓</li> <li>• MHC II antijenleri ↓</li> <li>• Organ rejeksiyonu ↓</li> </ul>



**Şekil 7:** Enfeksiyonun başlamasından çoklu organ yetersizliğine kadar olan süreçte önemli olaylar [S: Statinlerin etkileri; CRP: C-reaktif protein; DIC: Yaygın damar içi koagülasyon (*Disseminated Intravascular Coagulation*); HO-1: Hemoksijenaz-1;] (68).



Statinler T hücre aktivasyonunda azalma, monosit ve T hücrelerinin arter duvarına yerleşimlerinin engellenmesi ve aterosklerotik lezyonların stabilitesini sağlarlar. Bu etkilerin çoğu hücre içi sinyal iletiminde görevli çeşitli proteinlerin yapısına ek olarak katılan lipidlerin oluşumu için gerekli isoprenoid sentezinin inhibisyonu ile meydana gelir. Küçük G proteinlerinin (Ras, Rac, Rho) membranda doğru lokalizasyonu ve fonksiyonu için izoprenilasyon gereklidir (20,67). Bu proteinler kolesterol biyosentez yolundaki farnesil pirofosfattan sentezlenirler. Statinler kolesterol sentezini inhibe ederken bu proteinlerin de sentezini engellerler (Şekil 8) (20).



**Şekil 8:** HMG-KoA redüktazın statinler tarafından inhibisyonu

Ras, Rac ve Rho gibi küçük G proteinlerinin izoprenilasyonu azaltır (20).

Birçok klinik çalışma ile HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin sepsisin ciddiyetini azalttığı ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (69). Jerwood ve ark. statinlerin, özellikle simvastatinin yüksek dozlarda antimikrobiyal etkilerinin de olduğunu göstermişlerdir (70). Stüve ve ark. ise deneysel olarak statinlerin Multipl Skleroz, Alzheimer hastalığı ve İskemik stroke gibi nöroenflamatuvar hastalıklarda statinlerin koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (62).

### **Atorvastatin**

Statin grubu bir ilaçlardan olan atorvastatin, klinikte atorvastatin kalsiyum preparatı olarak kullanılır. Oral alınımı takiben 1-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur, safra yolu ile atılır. Koroner kalp hastalıklarının önlenmesi ve hiperlipidemi kullanım endikasyonlarıdır. Günlük dozu 10-80 mg' dır. Önemli yan etkileri arasında hepatotoksisite ve miyopati gelişimi sayılabilir. Aktif karaciğer hastalığı olan veya devamlı olarak normal üst limiti üç kat aşan açıklanamayan serum transaminaz yükselmesi olan hastalarda, gebe ya da emziren hastalarda kullanımı kontrendikedir (19).

## **GEREC VE YÖNTEMLER**

Bu deneysel çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra, DEÜTF Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı.

### **Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanları**

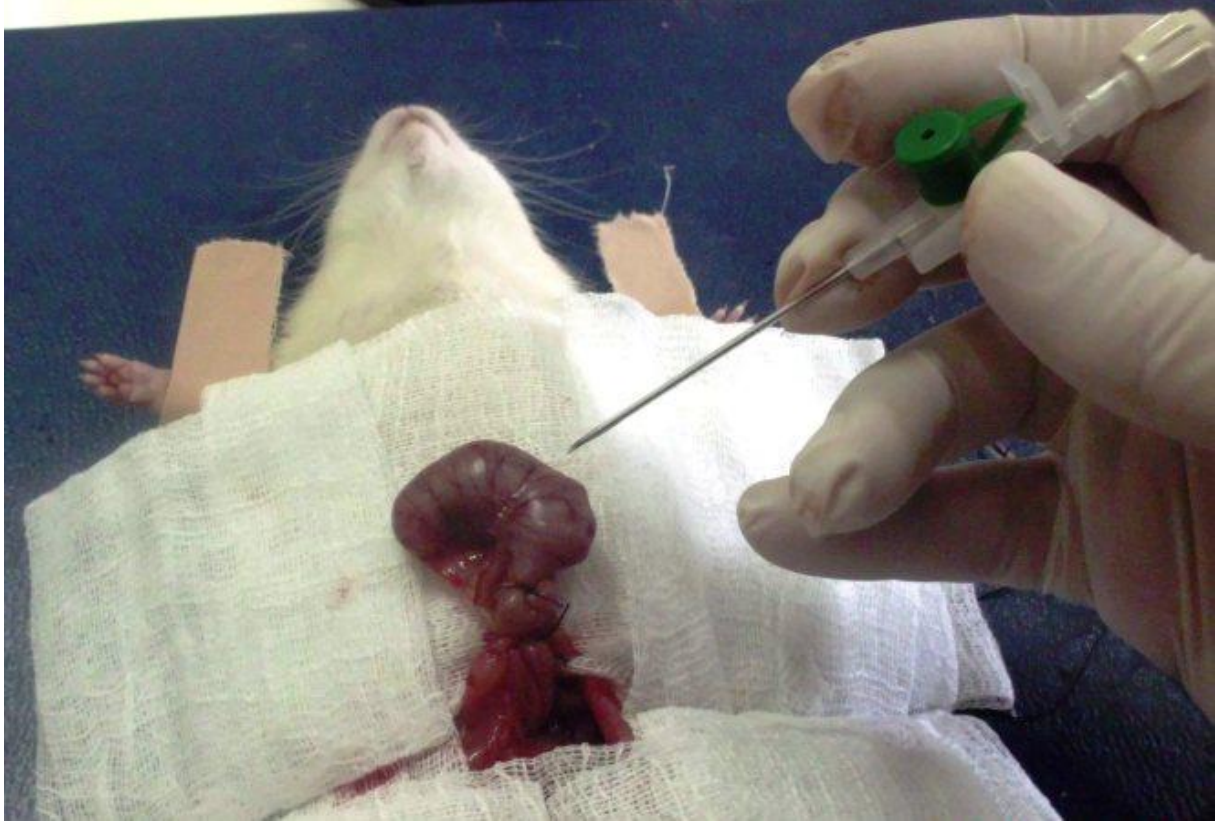
Çalışmada ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 21 adet *Wistar Albino* tipi erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler DEÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi ve çalışma süresince burada bakıldı. Tel kafeslerde ve oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda yaşatılan ratlar standart rat yemi ve su ile beslendi ve cerrahiden 12 saat önce sadece su verildi.

### **Anestezi Uygulaması**

Anestezi, intraperitoneal (İP) olarak 50 mg/kg ketamin (*Ketalar®* Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (*Alfazyne®*, % 2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland) uygulanarak sağlandı. Çalışma süresince spontan soluyan deneklere ihtiyaç olduğunda, stabilizasyonu sağlamak amacıyla aynı anestezi doz tekrarlandı.

### **Çekal Ligasyon Perforasyon (ÇLP) Modeli**

İntraabdominal enfeksiyon çalışmalarında kullanılan tüm hayvan türleri için ÇLP basit, kliniğe uyarlanabilir ve en sık kullanılan modeldir (71). Genel anestezi altındaki ratlarda cerrahi alanın sterilizasyonu yapıldıktan sonra orta hattan laparotomi yapıldı. Çekum izole edildikten sonra terminal ileumun hemen distalinden 3/0 ipek ile bağlandı. Çekum 18 gauge venöz kanül (Bıçakçılar Ltd Şti, İstanbul, Türkiye) ile tek noktadan perfore edildikten sonra hafifçe sıvazlanarak gaita ile intraperitoneal kontaminasyonu sağlandı. Resüsitasyon amacı ile karın içine 3 mL serum fizyolojik verilerek karın duvarı tekrar 3/0 ipek ile iki tabaka halinde kapatıldı.(Resim1 ).



**Resim 1:** Çekal ligasyon perforasyon

### **Çalışma Grupları ve Deney Protokolü**

Çalışma boyunca ratların normotermik (37 °C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile sağlandı. Çalışma için ratlar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Anestezi uygulanan tüm deneklerde cerrahi alan sterilize edildikten sonra, orta hattan laparotomi yapıldı.

- Grup 1 (n=7); *Sham* Grubu' ndaki ratlara laparotomiden 18 saat ve 2 saat önce, iki kez 1 mL salin oral gavaj ile verildi ve 18. saatte sadece laparotomi yapıldı.
- Grup 2 (n=7); Sepsis Grubu' ndaki ratlara ÇLP' den 18 saat ve 2 saat önce, iki kez 1 mL salin oral gavaj ile verildi ve 18. saatte ÇLP uygulandı.
- Grup 3 (n=7); Atorvastatin Grubu' ndaki ratlara ÇLP' den 18 saat ve 2 saat önce 10 mg/kg atorvastatin (AV) (Abdi İbrahim İlaç A.Ş., Türkiye) emülsiyonu 2,5mg/mL olacak şekilde iki kez oral gavaj (OG) ile verildi ve 18. saatte ÇLP uygulandı (Resim 1).

Cerrahi işlem sonrası tel kafeslerde ve oda ısısında 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda yaşatılan tüm denekler ÇLP'den sonra 24. saatte tekrar tartılarak İP olarak 50 mg/kg ketamin ile anestezize edildi. Batın açılarak önce biokimyasal çalışmalar için vena cava inferiordan iki mL kan örnekleri alınıp sonra sol böbrek çıkarıldı ve histopatolojik değerlendirme için %10' luk tamponlu formaldehid içinde fikse edildi. Böbreğin çıkarılmasının ardından tüm ratlar yüksek doz anestezik madde (120 mg/kg tiyopental sodyum) uygulanarak sakrifiye edildi. Deney protokolünün şematik gösterimi Şekil 9' da sunulmuştur.

0. sa	16. sa	18. sa	18-42 sa	42. sa
1 ml salin OG ile Verildi	1 ml salin OG ile verildi	Genel anestezi ile laparotomi yapıldı ve batın kapatıldı	Denekler 24 sa tel kafeslerinde bakıldı	Anestezi altında doku örnekleri alındı ve sacrifiye edildi
<b>Sham Grubu</b>				
1 ml salin OG ile Verildi	1 ml salin OG ile verildi	Genel anestezi ile ÇLP yapıldı ve batın kapatıldı	Denekler 24 sa tel kafeslerinde bakıldı	Anestezi altında doku örnekleri alındı ve sacrifiye edildi
<b>Sepsis Grubu</b>				
1 ml (10 mg/kg) AV OG ile Verildi	1 ml (10 mg/kg) AV OG ile verildi	Genel anestezi ile ÇLP yapıldı ve batın kapatıldı	Denekler 24 sa tel kafeslerinde bakıldı	Anestezi altında doku örnekleri alındı ve sacrifiye edildi
<b>Atorvastatin Grubu</b>				

**Şekil 9:** Deney protokolünün şematik gösterimi.

## Histolojik İncelemeler

### *Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü*

Böbrek dokuları %10' luk tamponlanmış nötral formalin içerisinde 3 gün süreyle tespit edilerek rutin doku takip işlemi başlatıldı. Tespit maddesinin uzaklaştırılması için 1 gece akar su altında yıkandıktan sonra, 60°C de etüvde 20' şer dakika sırasıyla %70, %80, %96 artan etil alkol serilerinden geçirildi. Daha sonra 60°C de etüvde 20' şer dakika dört değişim asetonda dehidrate edildi. Şeffaflandırma amacıyla 60°C de etüvde 30' ar dakika iki kez ksilolde bekletildi. 60°C' lik etüvde iki değişim halinde 1'er saat parafin ile immersiyonu sağlanarak parafin bloklar içerisine gömüldü (Tablo 1). *Rotary mikrotom* (RM 2255, Leica, Köln, Germany) aracılığı ile 4 µm'lik kesitler alındı.

Her deneğe ait kesitler dokunun genel histomorfolojik özelliklerini değerlendirmek için hematoksilen-eozin bağ dokusunun değerlendirilmesi için *Masson-Trikrom* ile boyandı.

**Tablo:5** Rutin Doku Takibi

İşlem	Madde	Süre
Fiksasyon	% 10'luk Formaldehit	3 gün
Fiksatiften Uzaklaştırma	Akarsu	1 Gece
Dehidratasyon	% 70'lik Alkol	20 Dakika
Dehidratasyon	% 80'lik Alkol	20 Dakika
Dehidratasyon	% 96'lık Alkol	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 1	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 2	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 3	20 Dakika
Post Fiksasyon	Aseton 4	20 Dakika
Şeffaflandırma	Xylol 1	30 Dakika
Şeffaflandırma	Xylol 2	30 Dakika
	Parafin 1	60 Dakika
	Parafin 2	60 Dakika
Bloklama	Parafin	

### ***Hematoksilen-Eozin boyaması***

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 2 saat 60°C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 20 dakika (etüvde) diğer ikisi 10'ar dakikalık üç farklı ksilene tabi tutuldu. Daha sonra rehidratasyon işlemi için 2 değişim absolü alkol ve % 96'dan % 70'e azalan alkol serilerinden geçirdi. Kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika *Hematoksilen* (01562E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) ile boyandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika *Eozin* (01602E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) boyası ile boyandı. Boyamadan sonra sırasıyla % 70, % 80, % 96 ve 2 seri absolü alkol serilerinden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilende tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı (Tablo 5).

### ***Masson-Trikrom Boyaması***

Alınan parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 2 saat 60°C'lik etüvde bırakıldı. Ardından ilki 30 dakika (etüvde) diğer ikisi 20'şer dakikalık üç farklı ksilende tutuldu. Daha sonra rehidratasyon işlemi için 2 değişim absolü alkol ve % 96'dan % 70'e azalan alkol serilerinden geçirdi. Akarsuda 5 dakika bekletildikten sonra *Masson Trikrom* boyama seti (Biooptica 04-001702) içerisinde dokular üzerine 8'er damla Heidenhain'ın Azokarmini (A boyası) ile 30 dakika 56°C'de 10 dakika bekletildi. 5 dakika oda ısısında soğutulan kesitler distile suyla yıkandı. Kesitler sırasıyla 1 dakika Anilin-alkol solüsyonu (B boyası), daha sonra 1 dakika *Acit-alkol* solüsyonu (C boyası), 30 dakika Fosfowolframik asid (D boyası) ve 30 dakika Mallory'nin polikrom solüsyonunda (E boyası) bekletildi. %95'lik etil alkol ile çalkalandı ve artan alkol serilerinden geçirildi. Ksilene ile şeffaflaştırma yapıldıktan sonra entellan ile kapatıldı (Tablo 6).

**Tablo: 6 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü:**

<b>İşlem</b>	<b>Madde</b>	<b>Süre</b>
Deparafinizasyon	60°C Etüvde	30 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	20 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	10 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 3	10 Dakika
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 70 Alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	Hematoksilen	10 Dakika
Yıkama	Akarsu	10 Dakika
Boyama	Eosin	2 Dakika
Yıkama	% 70 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 Dakika
Kapama	Entellan	



**Tablo:7 Masson-Trikrom Boyama Protokolü:**

<b>İşlem</b>	<b>Madde</b>	<b>Süre</b>
Deparafinizasyon	60°C Etüvde	2 saat
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	20 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	10 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 3	10 Dakika
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 96 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 80 Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	% 70 Alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	A Solusyonu	30 Dakika
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	B Solusyonu	1 Dakika
Boyama	C Solusyonu	1 Dakika
Boyama	D Solusyonu	30 Dakika
Boyama	E Solusyonu	30 Dakika
Yıkama	% 95 Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Dehidratasyon	Absolü Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 Dakika
Kapama	Entellan	

## **Böbrek dokusunun histomorfolojik değerlendirilmesi:**

Elde edilen kesitler boyama işleminden sonra ışık mikroskopik olarak incelendi (*Olympus BX-50* Tokyo, Japonya) ve kesitlerden elde edilen görüntüler yüksek çözünürlüklü bir kamera (*Olympus DP-71*, Japonya) içeren bilgisayara aktarılarak, dijital olarak fotoğrafları çekildi. Çekilen dijital fotoğraflar dijital görüntü analiz programı (*UTSCSA; Image tool version 3,0, for Windows, Texas, USA*) ile değerlendirildi.

Böbrek dokusunu değerlendirmek için boyanan kesitlerde, farklı büyütme oranlarında denek başına üç birbiriyle örtüşmeyen böbrek kesitinin bulunduğu en az 30 böbrek alanı incelendi. Böbrek dokusu kesitleri ışık mikroskopunda proksimal tübüllülardaki yapısal değişiklikler (tübüller atrofi, tübüller fırçamsı kenar kaybı, vakuolizasyon, tübüller dilatasyon, kast formasyonu), mononükleer hücre infiltrasyonu, eritrosit ekstrevasyonu, interstisyel alandaki yapısal değişiklikler, renal korpusköl morfolojisi, nekrotik ve apoptotik hücreler açısından DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD'de görevli iki histolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Kesitlerden elde edilen görüntüler semikantitatif olarak tübülointerstisyel hasar yönünden skorlandı. Skorlama 0=hiç yok, 1= % 25, 2= % 26-50, 3= % 51-75, 4= % 76-100 olarak uygulandı (72).

## **Biokimyasal değerlendirme**

Biokimyasal serum BUN ve kreatinin parametrelerinin çalışılması için *vena cava* inferiyordan elde edilen kan örnekleri hemogram tüplerine aktarılarak 1500XG 'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri -70 C 'de analize kadar saklandı. Numuneler *Architect C* 16000 otoanalizörü (*Abbott* ,USA) ve bunun orijinal kiti kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

## **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmamızdan elde edilen veriler *Statistical Package of Social Sciences 15.0 (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA)* programına yüklenerek analiz edildi. Ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis* testi, sayımla elde edilen verilerde *Crosstab*, *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı. İstatistiksel olarak fark saptanması halinde iki grubun karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* testi, *Pearson Chi-Square* ve *Fisher's Exact Test* kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

DEÜTF Multidisipliner Deney Hayvanları Deney Laboratuvarı' nda gerçekleştirilen bu çalışmada ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 21 adet erkek rat kullanılmış ve sepsis grubundan çalışma dışı bırakılan bir adet denek olmuştur. Ratlardan elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi.

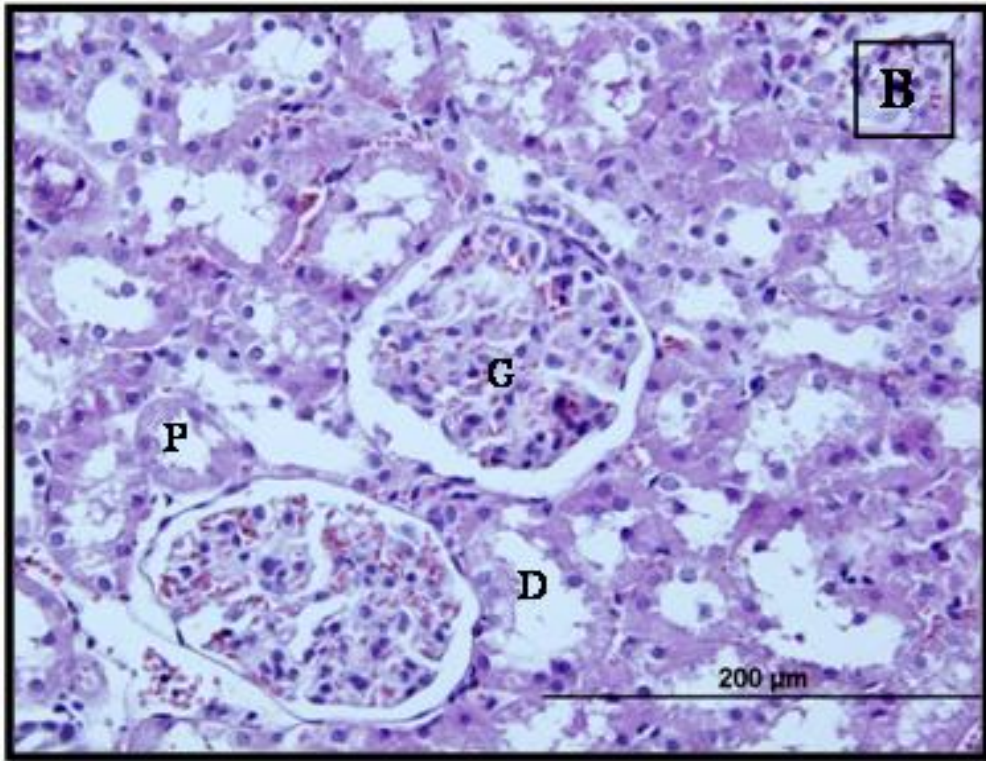
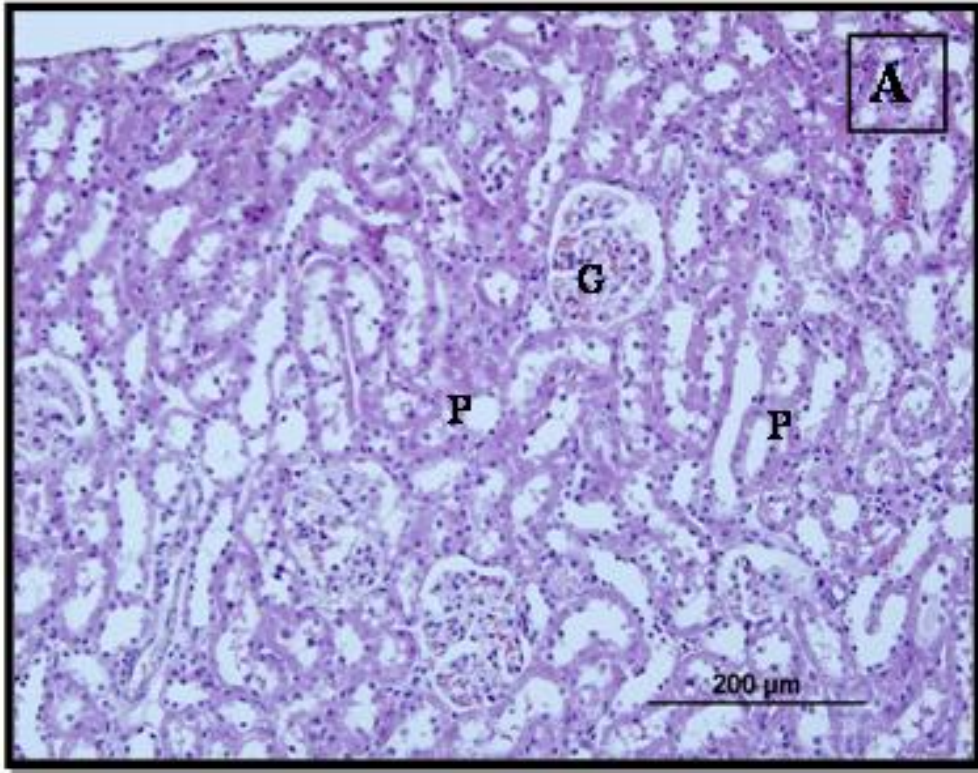
Deneyel abdominal sepsis oluşturulan modelde, atorvastatin ön tedavisinin böbrek dokusu üzerine olan etkilerinin histomorfolojik olarak incelenmesinde, hematoksilen-eozin ve Masson-trikrom boyama tekniği ile elde edilen görüntülere ilişkin veri ve resimler aşağıda yer almaktadır.

*Sham* Grubu'na ait böbrek kesitleri incelendiğinde, böbrek dokusuna ait korteks ve medulla ayrımının rahatlıkla yapılabildiği, korteksin dışında fibröz kapsülün sağlam olarak yer aldığı gözlemlendi. Kortekste renel korpüsküllerin normal yapıda olduğu, *bowman* kapsülünün pariyetal ve visseral yaprağının normal histolojik yapıda olduğu belirlendi. Proksimal tübül ve distal tübül, henle kulpu, kollektör tübüllerde yapıların normal olduğu gözlemlendi. Epitel hücrelerinin karakteristik yapı ve özelliklerini koruduğu gözlemlendi. *Sham* Grubu'nda normal morfolojik özellikler gözlemlendi. *Sham* Grubu'na ait kesitlerde herhangi bir hücre infiltrasyonu ve fırçamsı kenar kaybı gözlenmedi (Resim 2).

Sepsis Grubu'nda proksimal tübül hücrelerinde fırçamsı kenar kaybı, az miktarda tübüler atrofi- tübüler dilatasyon, peritübüler alanda *Sham* Grubu'na göre artmış mononükleer hücre infiltrasyonu, ve vakuolizasyon gözlemlendi. Bazı tübüllerde nadir olarak proteinöz madde birikimi ile birlikte az miktarda tübül lümeninde hücre debrisleri izlendi. Kortekste bazı bölgelerde, damarlarda vazodilatasyon ve eritrosit ekstravazasyonu dikkati çekti (Resim 3AB,4AB).

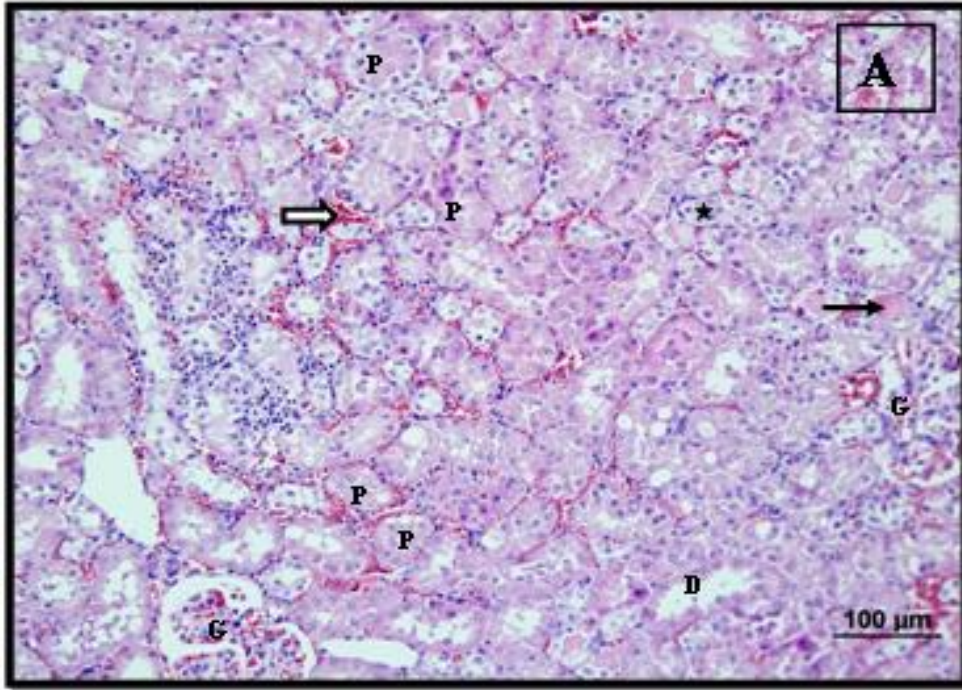
Atorvastatin Grubu'nda ise, Sepsis Grubu'nda histomorfolojik olarak proksimal tübül hücrelerinde gözlenen fırçamsı kenar kaybı, tübüler atrofi, tübüler dilatasyon, vakuolizasyon, bazı tübüllerde proteinöz madde birikimi ile birlikte tübül lümeninde hücre debrisleri daha az oranda gözlemlendi. Atorvastatin Grubu'nda, Sepsis Grubu'yla karşılaştırıldığında eritrosit ekstravazasyonu, mononükleer lenfosit hücre infiltrasyonu ve tübüler değişikliklerde azalma gözlemlendi (Resim 5AB,6AB). Bu iki gruba ait veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamsız bulunmuştur ( $p=0,131$ ). Doku genel olarak değerlendirildiğinde, sepsis hasarına karşı Atorvastatin Grubu'nda böbrek dokusunun daha iyi korunduğu gözlenmiştir.

**SHAM GRUBU**

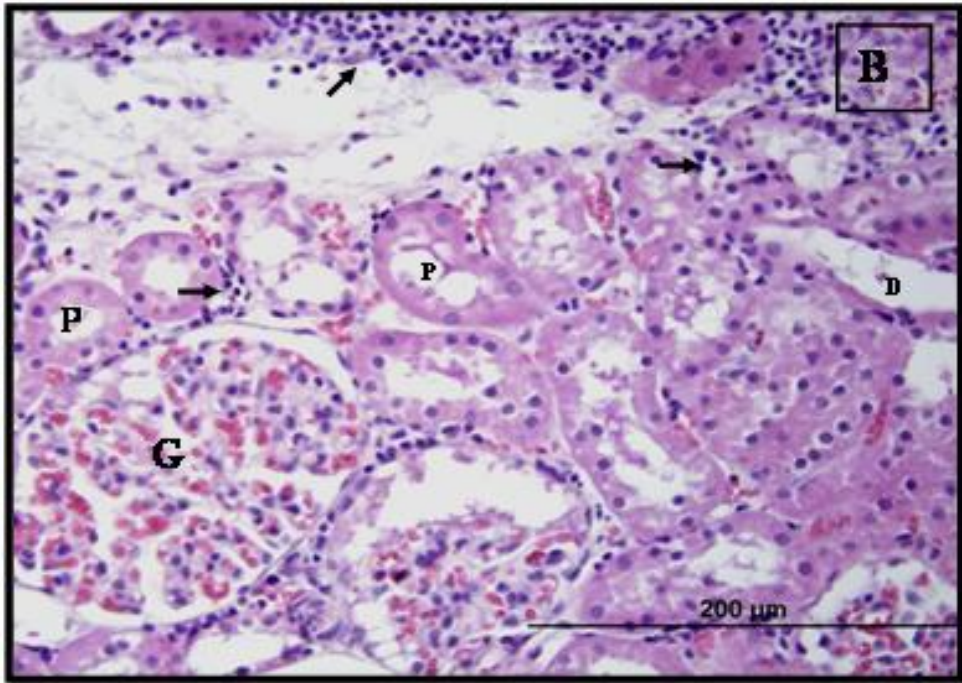


**Resim 2A,2B:** *Sham* Grubu'na ait böbrek kesitleri. **G:**glomerül, **P:**proksimal tubul, **D:**distal tubul.

## SEPSİS GRUBU

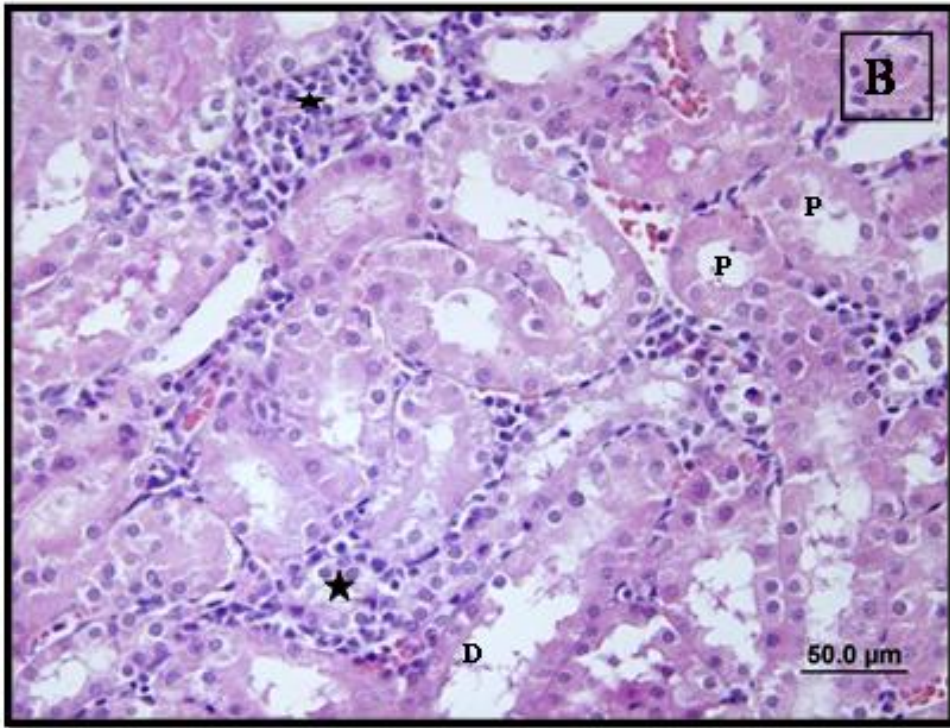
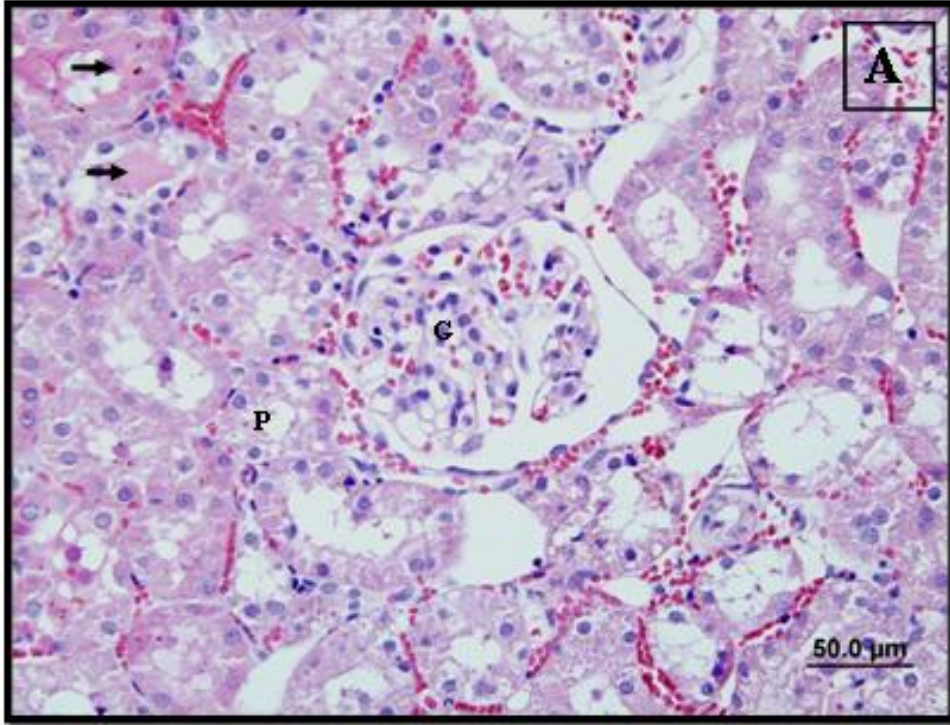


**Resim 3A:** Sepsis Grubu'na ait kesitler. **G:**glomerül, **P:**proksimal tübül, **D:**distal tübül, (→) : tübüllerde proteinöz madde birikimi, (★):lümene dökülmüş proksimal tübül epitel hücreleri, eritrosit ekstravazasyonu (⇒)



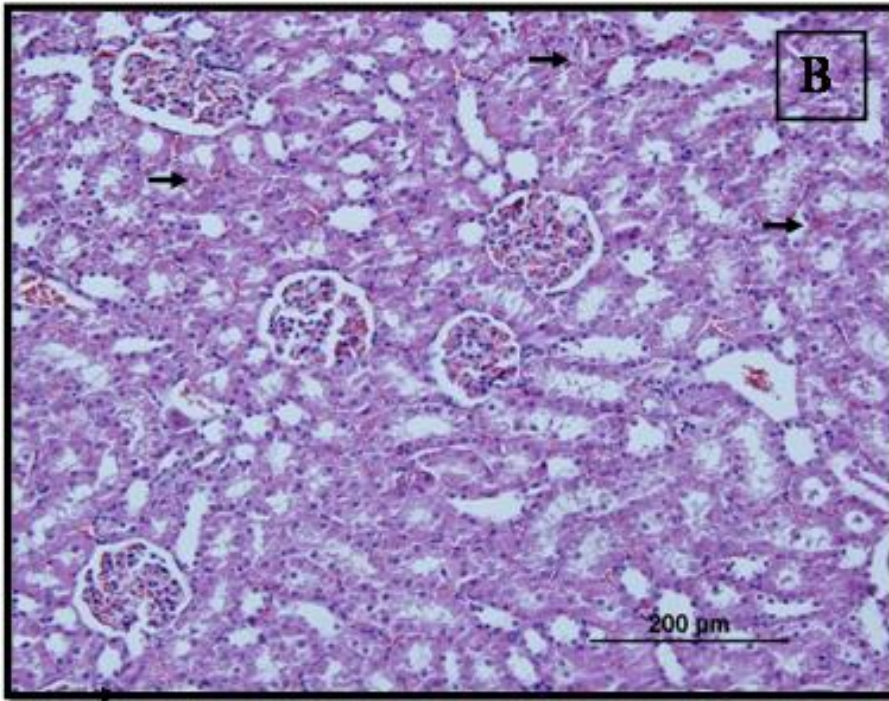
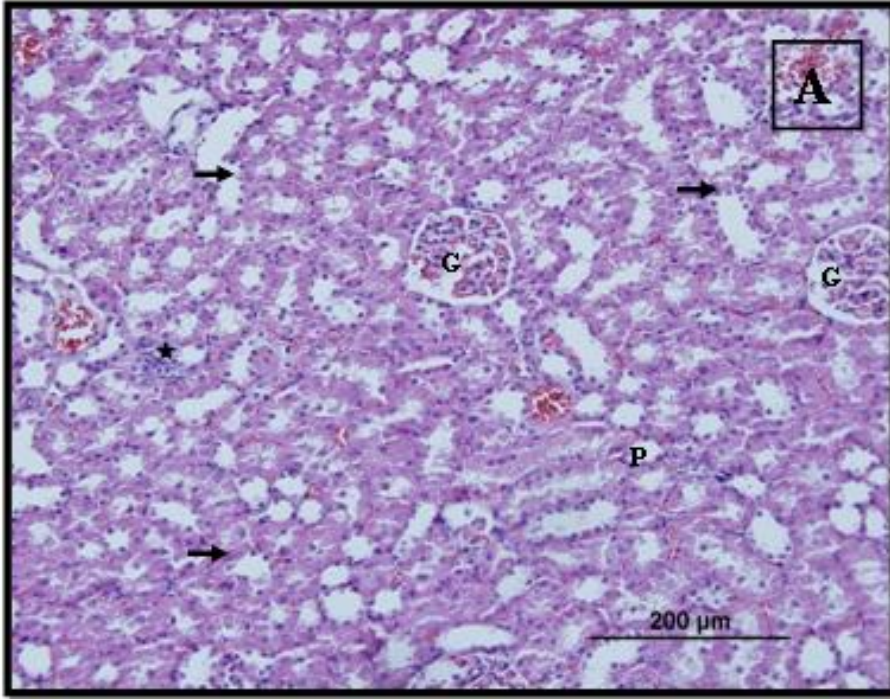
**Resim 3B:** Sepsis Grubu'na ait kesitler. **G:**glomerül, **P:**proksimal tübül, **D:**distal tübül, (→) : mononükleer hücre infiltrasyonu.

## SEPSİS GRUBU



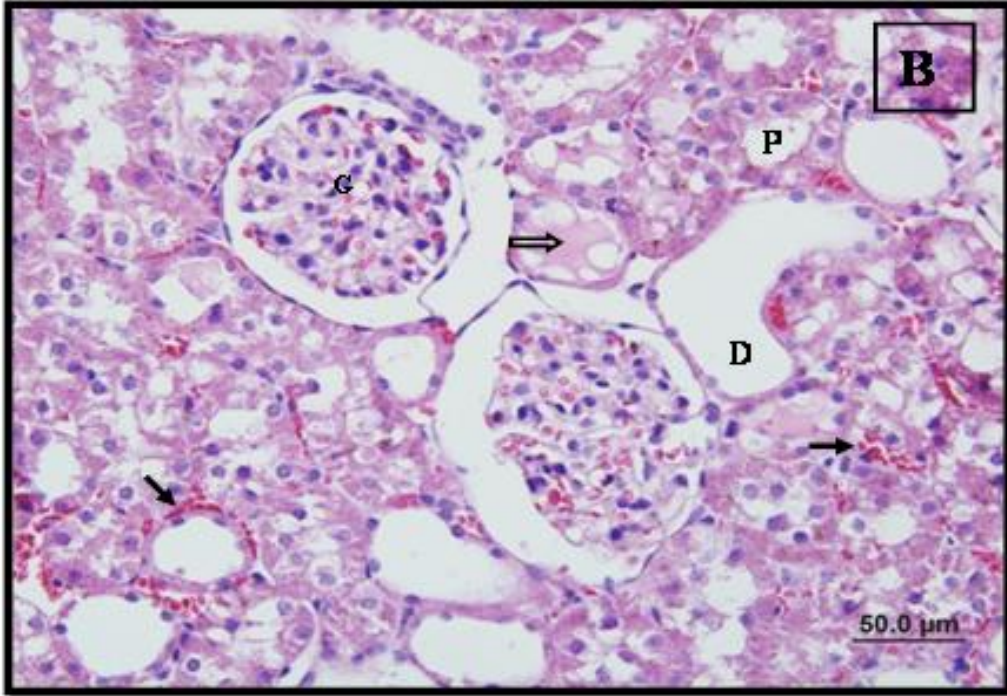
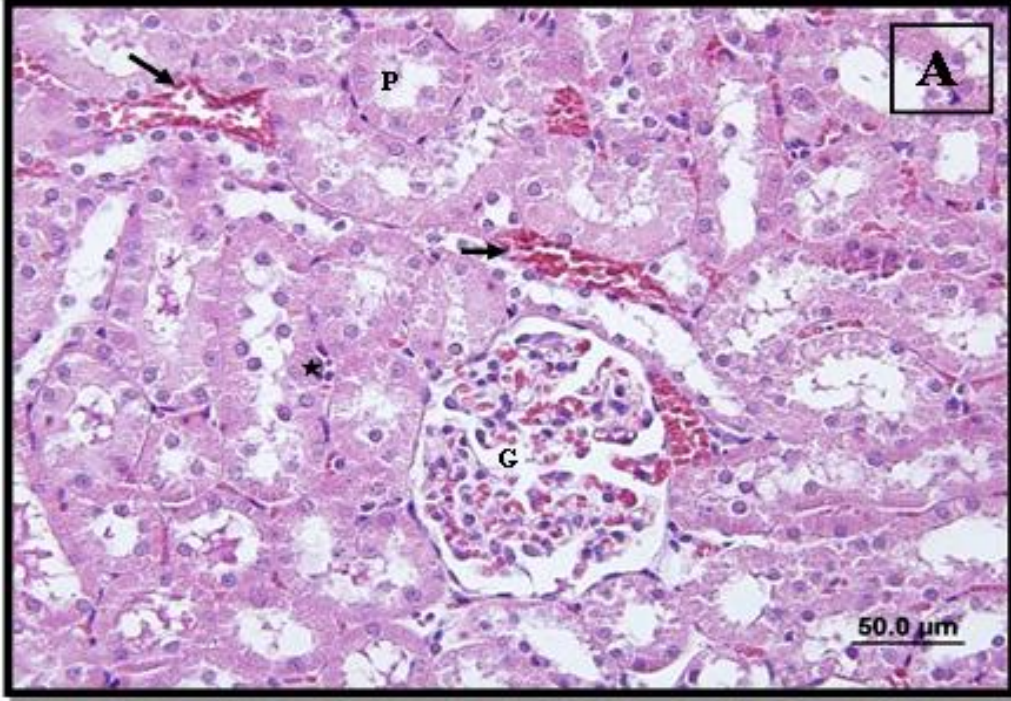
**Resim 4A,4B:** Sepsis Grubu'na ait kesitler. **G:**glomerül, **P:**proksimal tubul, **D:**distal tubul, (➔) : tübüllerde proteinöz madde birikimi, (★):mononükleer hücre infiltrasyonu

## ATORVASTATİN GRUBU



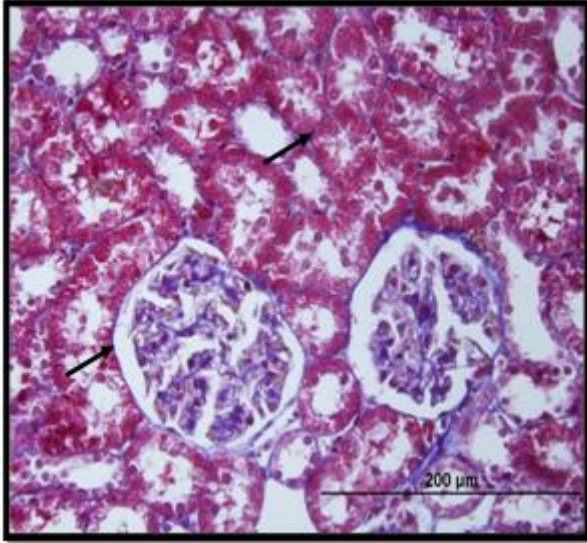
**Resim 5A,5B:** Atorvastatin Grubu'na ait kesitler: **G:**glomerül, **P:**proksimal tubul, **D:**distal tubul, (**➔**) : eritrosit ekstravazasyonu, (**★**): mononükleer hücre infiltrasyonunun ve tübüllerde proteinöz madde birikiminin sepsis gruplarına göre azalmış olduğu görünüm.

## ATORVASTATİN GRUBU

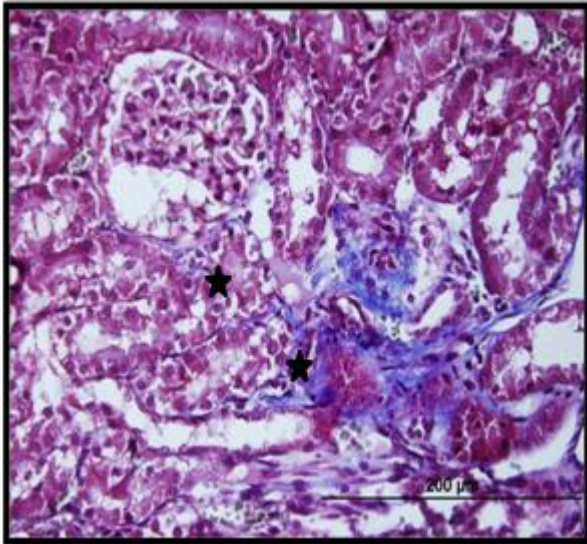


**Resim 6A, 6B:** Atorvastatin grubuna ait kesitler: **G:**glomerül, **P:**proksimal tubul, **D:**distal tubul, (→) :eritrosit ekstravazasyonu, (★):mononükleer hücre infiltrasyonunun ve (⇨) tübüllerde proteinöz madde birikiminin sepsis gruplarına göre azalmış olduğu görünüm.

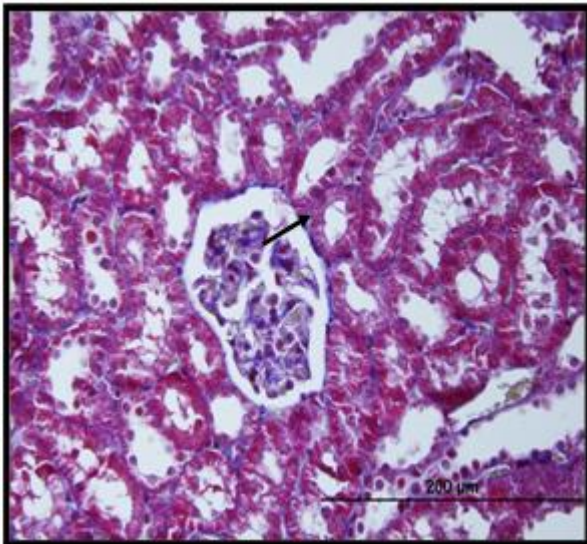




**Sham Grubu**



**Sepsis Grubu**

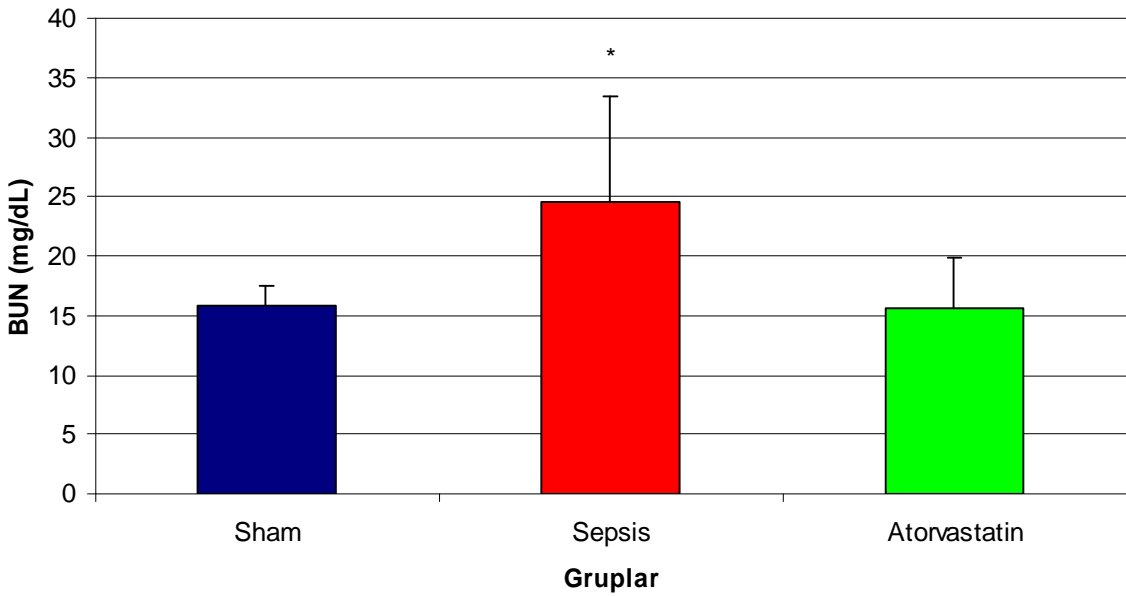


**Atorvastatin Grubu**

**Resim 7:**Böbrek korteksinde üçlü bağ dokusu boyası ile boyanmış böbrek korteks kesitleri. (➔):kesitlerde tubul bazal membranlarının devamlılığı bozulmamış ve intertisyel bağ doku artışı gözlenmemekte. (★):sepsis grubunda mavi boyalı bağ dokusu artışı ile birlikte tubul bazal membran bütünlüğünün bozulduğu gözlenmektedir. (*Masson-trikrom* boyama)

## BUN

Üç grubun BUN değerleri incelendiğinde en yüksek değer Sepsis Grubu'nda ( $24,50 \pm 9,00$  mg/dL) olduğu saptandı (Grafik 1). *Sham* grubu'nda  $15,85 \pm 9$  mg/dl, Atorvastatin grubu'nda ise  $15,71 \pm 4,19$  mg/dl olarak tespit edildi. Üç grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,023$ ). Gruplar ikili karşılaştırıldığında sepsis grubundaki yüksekliğin *Sham* ve Atorvastatin grubu'na kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,026, 0,012$ ). *Sham* ve Atorvastatin grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,084$ ).

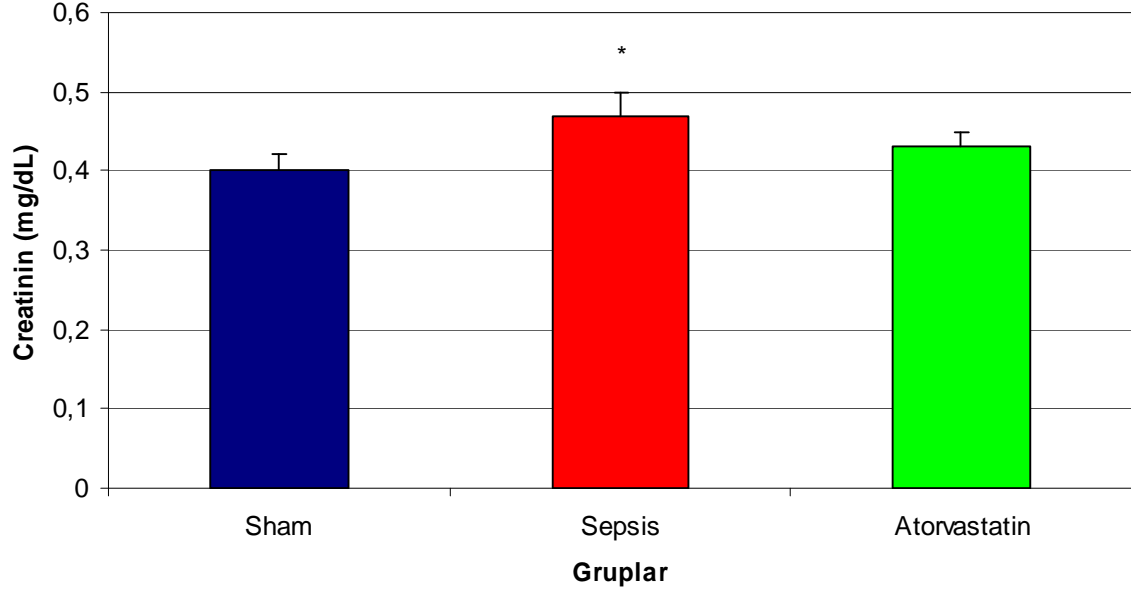


**Grafik 1:** BUN değerleri.

\* $p < 0,05$  *Sham* ve Atorvastatin gruplarına göre

## SERUM KREATİNİN;

Üç grubun serum kreatinin değerleri incelendiğinde en yüksek değer Sepsis grubu'nda ( $0,47 \pm 0,03$  mg/dL) olduğu saptandı (Grafik 2). *Sham* Grubu'nda  $0,4 \pm 0,02$  mg/dL, Atorvastatin grubu'nda ise  $0,43 \pm 0,02$  mg/dL olarak tespit edildi. Üç grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,012$ ). Gruplar ikili karşılaştırıldığında Sepsis Grubu'ndaki yüksekliğin *Sham* ve Atorvastatin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,035, 0,008$ ). *Sham* ve Atorvastatin Grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,156$ ).



**Grafik 2:** Serum kreatinin değerleri

\* $p < 0.05$  Sham ve Atorvastatin gruplarına göre

### ERİTROSİT EKSTRAVAZASYONU;

Üç Grubun eritrosit ekstrevasyonu incelendiğinde; en fazla ekstrevasyonun Sepsis grubu'nda olduğu saptandı (Tablo 8). Üç grup karşılaştırıldığında arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,007$ ). Gruplar ikili karşılaştırıldığında Sepsis Grubu'ndaki yüksekliğin Sham Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,016$ ). Sepsis Grubu'nda Atorvastatin grubu'na göre daha fazla eritrosit ekstrevasyonu oluşmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,237$ ). Atorvastatin Grubu'nda Sham Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla eritrosit ekstrevasyonu saptandı ( $p=0.027$ ).

**Tablo 8:** Eritrosit ekstrevasyonu

	Yok	% 25	% 26-50	% 51-75	%76-100	p
<b>Sham Grubu(n)</b>	6 (%85)	1 (%15)	0	0	0	0,007*
<b>Sepsis Grubu(n)</b>	0	2 (%33)	3 (%50)	1 (%17)**	0	
<b>Atorvastatin Grubu(n)</b>	1 (%14)	5 (%72)	1 (%14)**	0	0	

\*3 grup karşılaştırıldığında \*\*Sham Grubuna göre

### Mononükleer Lenfosit Enfiltrasyonu;

Üç grubun Mononükleer lenfosit infiltrasyonu düzeyi incelendiğinde; en fazla infiltrasyonun Sepsis grubu'nda olduğu saptandı (Tablo 9). Üç grup karşılaştırıldığında arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Gruplar ikili karşılaştırıldığında Sepsis Grubu'ndaki yüksekliğin Sham Grubu'na göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,007$ ). Atorvastatin grubundaki mononükleer lenfosit infiltrasyonu Sham Grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0.015$ ). Atorvastatin Grubu'nda Sepsis Grubu'na göre daha az mononükleer lenfosit infiltrasyonu oluşmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,084$ ).

**Tablo 9:** Mononükleer lenfosit infiltrasyonu.

	Yok	% 25	% 26-50	% 51-75	%76-100	p
<b>Sham Grubu(n)</b>	6 (%85)	1 (%15)	0	0	0	0,001*
<b>Sepsis Grubu(n)</b>	0	3 (%50)	3 (%50)**	0	0	
<b>Atorvastatin Grubu(n)</b>	1 (%15)	6 (%85)**	0	0	0	

\*3 grup karşılaştırıldığında \*\*Sham Grubuna göre

### Tübüointertisyel hasar;

Üç grupta oluşan tübüointertisyel hasar incelendiğinde; en fazla hasarın Sepsis Grubu'nda olduğu saptandı. Üç grup arasındaki hasarın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,007$ ). Sham Grubu ile Sepsis ve Atorvastatin Grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ( $p=0,002$ ,  $p=0,01$ ). Atorvastatin Grubu'nda Sepsis Grubu'na göre daha az hasar saptanmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0,131$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Tübüointertisyel hasar.

	Yok	% 25	% 26-50	% 51-75	%76-100	p
<b>Sham Grubu(n)</b>	7 (%100)	0	0	0	0	0,007*
<b>Sepsis Grubu(n)</b>	0	4 (%66)	2 (%34)**	0	0	
<b>Atorvastatin Grubu(n)</b>	2 (%28)	5 (%72)**	0	0	0	

\*3 grup karşılaştırıldığında \*\*Sham Grubuna göre

## **TARTIŞMA**

Statinlerin pleitropik etkileri, antioksidan, antienflamatuvar, immunmodülator, anti-hipertansif ve anti-proliferatif etkileri olması onları böbrek hastalıklarında da etkili bir tedavi seçeneği olarak düşündürmektedir (73).

Dislipidemi kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili ve bu hastalığı şiddetlendiren bağımsız bir risk faktörüdür. Buna rağmen hiperkolesterolemide statinlerin renal hasarı azalttığını gösteren bazı veriler vardır. 10.000 hiperlipidemik hastada yapılan bir çalışmada elde edilen verilerde rosuvastatin ile kronik renal hasarın ilerlemesinin durdurulduğu gösterilmiştir. Atorvastatin ile yapılan bir farmakokinetik çalışmada , hiperkolesterolemik hemodiyaliz hastalarında, ilaç metabolizması, yan etki insidansı normal gönüllülerle benzer bulunmuştur. *CARE* çalışması (73) renal yetmezlikli hastalarda *HMG CoA* inhibisyonu ile renal fonksiyon kaybının anlamlı olarak azaltıldığını göstermiştir. Maisch ve Pezzillo (73), diğer tedavilerle kombine edildiğinde statinlerin renal hastalık progresyonunu azalttığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda klinik kullanımda geçerli olan enteral yol tercih edilmiştir. Statinlerin deneysel çalışmalarda 10 mg/kg ile 80 mg/kg aralığında çeşitli dozlarda kullanıldığı ve klinik kullanımda ise, pitavastatin ve cerivastatin hariç diğer statinlerin kullanım dozlarının 10-20 mg/gün ile 40-80 mg/gün arasında değiştiği görülmektedir (33). Bilinen hepatotoksik etkileri nedeniyle, etkin en düşük doz kullanımı önerisini dikkate alarak çalışmamızda atorvastatini 10 mg/kg dozda kullanmayı uygun gördük. Klinik kullanım dozunun yaklaşık on katı olan bu dozun etkinliği birçok çalışmada da kanıtlanmıştır (69,74). Klinik kullanıma ilk giren statinlerden olan simvastatin ile yapılmış deneysel sepsis çalışmalarının daha fazla olmasına karşın, atorvastatini tercih etmemizin nedeni ise, klinik kullanımının daha yaygın olmasıdır. Merx ve ark. nın (25) statin grubundan farklı ilaçlarla yapmış oldukları ÇLP ile deneysel sepsis ve sağkalım çalışmasında, Plasebo Grubu' na (23±1,2 saat) kıyasla Fluvastatin Grubu (27±2,3 saat) hariç diğer tüm gruplarda sağkalım oranında anlamlı artış olduğu ve Atorvastatin Grubu' nun (40±4,2 saat), Simvastatin (37±3,6 saat) ve Pravastatin Grubu' na (39±3,9 saat) kıyasla daha uzun sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Ratlarda abdominal sepsis oluşturmak üzere ÇLP yöntemi kullanan ve bizim deney protokolümüze benzer zaman aralıklarında 10 mg/kg simvastatin veren Neto ve ark. (72) total lökosit ve nötrofil sayılarında da benzer olmak üzere TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüş olduğunu göstermişler ve simvastatin gibi HMG-KoA redüktaz

inhibitörlerinin ratlardaki abdominal sepsiste önemli antienflamatuvar etkiye sahip olduğu kanısına varmışlardır.

Bizim de çalışmamızda kullandığımız ÇLP modeli, intraabdominal sepsis oluşturmada tüm hayvan türlerinde kullanılabilen, basit ve kliniğe uyarlanabilir bir model olarak deneysel çalışmalarda seçilen bir yöntem olmuştur (23,25,73). Ayrıca ÇLP ile oluşturulan sepsis modelinin, insan sepsis fizyopatolojisi ile oldukça örtüştüğü ve insanlarda oluşan sepsisin birçok bulgularının gözlemlendiği ileri sürülmüştür (71,75).

Akut böbrek yetersizliğindeki renal hücre ölümü, nekrozun yanı sıra apoptozise de bağlıdır. Sepsiste ve MODS gelişiminde apoptozisin rolü tam olarak anlaşılammış olsa da, en önemli hücre ölüm mekanizması olduğuna işaret eden bulgular mevcuttur. Apoptotik hücreler makrofajlar tarafından hızla fagosite edilirler. Bu sebeple apoptozis meydana gelmiş olsa bile rutin histolojik kesitlerde saptanamayabileceği belirtilmekte ve hematoksilen-eozin boyama ile ışık mikroskopisinde apoptozisin tespit edilmesi sensitif değil ama spesifik olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla apoptotik PMN lökositlerin görülmesi yerine artmış makrofaj sayısı daha sensitif bir bulgu olarak kabul edilmektedir (76).

Subramani J.ve ark'nın (77) yaptığı çalışmada ratlara ÇLP'den 48,24,2 saat önce 10 mg/kg oral atorvastatin verilmiş ve ÇLP'den 18 saat sonra kan örnekleri alınmış. Sepsis Grubu'nda Kontrol Grubu'na göre beyaz küre ve nötrofil sayısında artma, lenfosit sayısında azalma tespit etmişlerdir. Atorvastatinin ÇLP sepsis modelinde hasarlı endotelde NO ve EDHF- aracılı ACh bağlı vazodilatatör yanıtı düzenlediğini göstermişlerdir. Ancak atorvastatin, sepsise bağlı sistemik hipotansiyonu engelleyememiştir. Atorvastatin ile aortik segmentlerde eNOS mRNA ve NO salınımindaki azalmanın önlenmesi, endotel kaynaklı NO yanıtının düzenlenmesini gösteren bir kanıt olarak görülmüştür. Atorvastatinin aynı zamanda sepsise bağlı aşırı eNOS mRNA ekspresyonunu ve aminoguanidin – duyarlı bazal NO aşırı salınımı da engellediği tespit edilmiştir. NO, ACh' e bağlı vazodilatasyonu sağlayan endotel kaynaklı primer mediyatördür. Sepsis eNOS, mRNA ekspresyonunu ve ACh uyarılmış NO salınımını azaltmıştır. Ratların önceden atorvastatin almasının, NO aracılı relaksasyonu, eNOS mRNA ekspresyonunu koruduğu gösterilmiştir (77).

Yasuda ve ark.nın (78) yaptığı çalışmada 40mg/kg simvastatin ardışık olarak 3 gün verilerek ÇLP uygulanan ratlara cerrahiden sonra 1mL/25 gr ısıtılmış salin SC uygulamışlar. Tüm hayvanlara antibiyotik ve sıvı tedavisi SC olarak uygulamışlardır. Cerrahiden 24 saat sonra, serum kreatinin, BUN ve TNF  $\alpha$  düzeylerini ölçmek için abdominal aortadan kan örneği almışlardır. Simvastatinin ÇLP sonrası sağ kalımı anlamlı oranda artırdığını göstermişlerdir. ÇLP modeli sonrası serum kreatinin ve BUN düzeyleri modelden 6 saat sonra

anlamli olarak artmifstir ve 24 saat sonra daha da k6t6lefmifstir. LP modeli 6ncesi Statin tedavisi uygulanmasinin, 24 saatlik s6reteki renal disfonksiyonlari 6nlediğini g6stermiflerdir. Statin verilen grupta BUN ve kreatinin d6zeylerinin *Sham* ve Sepsis Gruplarına g6re anlamlı d6zeylerde d6fufuf g6sterdiğini tespit etmiflerdir. Glazer ve ark.nin (89) lovastatin ile yaptıkları bir çalışmada serum kreatinin d6zeyinin lovastatin verilen ratlarda daha d6fufuk olduğunu tespit etmiflerdir.

Yasuda ve ark. (78) LP sonrası, renal vask6ler permeabilite artışını Evans mavisi kaçağı ile değerlendirmiflerdir. LP oluşturulmasından 6 saat sonra renal vask6ler permeabilite anlamlı olarak artış g6stermiş ve 24 saatte en y6ksek d6zeye ulaşmıştır. Simvastatin uygulanmasinin, LP nin ind6klediği renal vask6ler permeabilite artışını 24 saatte anlamlı olarak azalttığını tespit etmiflerdir.

Yasuda ve ark. (78) sepsisin ind6klediği b6brek hasarında, hasarın oluşmasından sonra simvastatin başlanması ile b6brek hasarının d6zelip d6zelmediğini araştırmak için geç simvastatin uygulamasinin etkisini araştırmışlardır. LP uygulanan iki grubun ilkine LP'den 6 saat sonra 40 mg/kg SC simvastatin uygulamışlar, ikinci gruba ise 6 ve 18 saat sonra 40 mg/kg SC simvastatin uygulamışlar ve sepsis geliştikten sonra simvastatin tedavisi başlanmasinin serum BUN ve kreatinin d6zeyini iyileştirmedeğini tespit etmiflerdir. Simvastatin tedavisinin erken başlanması sepsisin ind6klediği mortaliteyi ve AKI yi iyileştirir. Simvastatin geç renal mikrovask6ler hasarı ve mikrovask6ler perf6zyon defektini doku oksijenizasyonunu arttırarak iyileştirir ve serum proinflamatuvar sitokin d6zeyini d6fuf6r6r. T6m bu sonuçlar simvastatinin LP modelinde vask6ler ve anti inflamatuvar etkileri olduğunu g6stermektedir (78).

Bizim alışmamızda BUN d6zeyleri değerlendirildiğinde; en y6ksek değerin sepsis grubunda olduğu ( $24.5\pm 9$  mg/dL), sepsis grubu ile sham ve atorvastatin gruplari karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ( $15.85\pm 1.57$  mg/dL,  $15.71\pm 4.19$  mg/dL). Bu sonuç, atorvastatinin sepsiste b6brek fonksiyonlarının korunmasında etkili olabileceğini d6ř6nd6rmektedir.

Kreatinin d6zeyleri karşılaştırıldığında Yasuda ve ark (78), Glazer ve ark.nin (79) alışmaları ile aynı doğrutuda sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bizim alışmamızda da kreatinin d6zeyi Sepsis Grubu'nda en y6ksek seviyeye ulaşmıştır ( $0.47\pm 0.03$  mg/dL). Oysa atorvastatin verilen grupta anlamlı kreatinin d6zeyi d6fuf6kl6đ6 tespit edilmiştir ( $0.43\pm 0.02$  mg/dL).

Lerolle ve ark.nin (80) 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 t6b6ler lezyon, glomer6lde ve

interstisyel kapillerlerde özellikle monosit ağırlıklı lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir. Tüm hastalarda akut tübül 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 peritübül kapillerde monosit/makrofaj ve polimorf nüveli lökosit(PMNs) artışı tespit edilmiştir. Travma ve septik olmayan hastalardan oluşan kontrol grubunda tübül lezyon, monosit/makrofaj, PMNs ve apoptotik hücre daha az bulunmuştur (80).

Yasuda ve ark. (78) , Lerolle ve ark.nın (80) çalışmasından da anlaşılacağı gibi vasküler dilatasyon, konjesyon, endotel hasarına bağlı olarak vasküler alan dışına eritrositlerin çıkışı meydana gelmektedir. Ayrıca sepsise bağlı monosit / makrofaj ve polimorf nüveli lökosit artışı gözlenmektedir. Apoptotik PMN lökositlerin görülmesi yerine artmış makrofaj sayısı AKİ için daha sensitif bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Bizde bu sebeplerden dolayı çalışmamızda eritrosit ekstrasvazasyonu, mononükleer lenfosit infiltrasyonu ile tübülointerstisyel hasarı değerlendirmeyi uygun gördük.

Böbreğin histopatolojik incelemesinde eritrosit ekstrasvazasyonu değerlendirildiğinde en fazla ekstrasvazasyon Sepsis Grubu'nda gözlemlendi. Atorvastatin verilen grupta ekstrasvazasyonun daha az olduğu tespit edildi. Atorvastatin Grubu'nda Sepsis Grubu'na göre daha az eritrosit ekstrasvazasyonu oluşmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Bunun sebebi ise denek sayısının azlığı olabilir. Mononükleer lenfosit infiltrasyonu açısından değerlendirdiğimizde en fazla infiltrasyonun Sepsis Grubu'nda olduğu tespit edildi. Atorvastatin Grubu'nda, Sepsis ve *Sham* Grubu'na göre daha az mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmesine rağmen, Sepsis Grubu ile Atorvastatin Grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak tespit edildi. Gruplar tübülointerstisyel hasar açısından değerlendirildiğinde en fazla hasarın Sepsis Grubu'nda olduğu saptandı. Atorvastatin verilen grupta tübülointerstisyel hasar daha az saptanmasına rağmen, Sepsis Grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Yasuda ve ark.(78) ile D'Amino G'nin(81) yaptığı çalışmalar da bizim çalışmamızla benzer sonuçlar vermiştir.

Daha fazla denek bulunan gruplarda ya da atorvastatin verilmiş süresi uzatılarak böbrekte eritrosit ekstrasvazasyonu, mononükleer lenfosit infiltrasyonu ve tübülointerstisyel hasarın değerlendirilmesi gerekmektedir.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

Atorvastatinin sepsisteeki böbrek hasarı üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmamızda, ÇLP' den 18 ve 2 saat önce peroral uygulanan 10 mg/kg atorvastatin sonrası, serum BUN ve kreatinin ile böbrek dokusunda eritrosit ekstrevasasyonu, mononükleer lenfosit infiltrasyonu ve tübülointerstiyel hasar skorunun Sepsis Grubu' na kıyasla azalması atorvastatinin böbrek hasarını azalttığı yönünde yorumlanmıştır.

Böbrek dokusunda eritrosit ekstrevasasyonu, mononükleer lenfosit infiltrasyonu ve tübülointerstiyel hasarda statin tedavisinin gösterdiği olumlu sonuçtan sorumlu mekanizmaların araştırılması için farklı yöntem ve farklı dozların kullanıldığı ileri araştırmalara gereksinim olduğu kanısındaız.

## KAYNAKLAR

- 1-Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
- 2-Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS ve ark. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-48.
- 3-Costa ELV, Schettino IAL, Schettino GPP. The lung in sepsis: guilty or innocent? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets* 2006;6:213-16.
- 4-Martin GS, Bernard GR. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:63-79.
- 5-Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36:198-203.
- 6-Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
- 7-Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43.
- 8-Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007; 156:32-8.
- 9-Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14.
- 10-Uchino S, Fealy N, Bakhvin I, Morimatsu H, et al. post-dilution during continuous venovenous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003;94:94-8.
- 11-de Pont AC, Bouman CS, Bakhtiari K, Schaap MC, et al. Predilution versus postdilution during continuous venovenous hemofiltration: a comparison of circuit thrombogenesis. *ASAIO J* 2006;52:416-22.
- 12-Tohvani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22:141-5.
- 13-Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:145-50.
- 14-Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006;32:188-202.

- 15-Bakhvin I, Naka T, Koch B, Fealy N, et al. A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2007;33:830-5.
- 16-Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- 17-Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 18-Azevedo LCP, Park M, Schettino GPP. Novel potential therapies for septic shock. *Shock* 2008;30:60-66.
- 19-Mahley RW, Bersot TP. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: Brunton LL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 11th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006, Chapter 35.
- 20-Blanco- Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney International* 2003;63:12-23.
- 21-Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, et al. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35:372-78
- 22-Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1352-57.
- 23-Merx MW, Liehn EA, Janssens U, Lütticken R, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004;109:2560-65.
- 24-Winkler F, Angele B, Pfister HW, Koedel U. Simvastatin attenuates leukocyte recruitment in experimental bacterial meningitis. *International Immunopharmacology* 2009;9:371-74.
- 25-Merx MW, Liehn EA, Graf J, Sandt A, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 2005;112:117-24.
- 26-Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009;25:83-101.
- 27-Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, et al. 2001 scem/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-56.
- 28-Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;173:256-63.

- 29-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.
- 30-Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- 31-Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
- 32-Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the soap study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
- 33-Gao F, Linhartova L, Johnson AM, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:288-98.
- 34-Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis. *Chest* 2003;124:740-43.
- 35-Yang KC, Chien JY, Tseng WK, Hsueh PR, et al. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* 2007;25:494-501.
- 36-Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
- 37-Cinè I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007;20:345-52.
- 38-Mackenzie I, Lever A. Management of sepsis. *Bmj* 2007;335:929-32.
- 39-Rice TW. Treatment of severe sepsis: where next? Current and future treatment approaches after the introduction of drotrecogin alfa. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2:3-18.
- 40-Akıncı SB. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2010;1:7-17
- 41-Gibney RT, Bagshavv SM, Kutsogiannis DJ, Johnston C. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? *Blood Purif* 2008;26:473-84.
- 42-Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:876-80.
- 43-Mete B. Sepsiste böbrek ve karaciğer. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Sempozyum Dizisi* 2006; 51:35-43
- 44-Carraway MS, Welty-Wolf KE, Miller DL, Ortel TL, et al. Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1200-9.

- 45-Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 176-81.
- 46-Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871-81.
- 47-Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007; 35:1592-8.
- 48-Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:695-705.
- 49-Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:541-8.
- 50-Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- 51-Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008; 8:1-8.
- 52-Vincent JL, Biston P, Devriendt J, Brasseur A, et al. Dopamine versus norepinephrine: is one better? *Minerva Anesthesiol* 2009;75:333-7.
- 53-Lee RW, Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:53-74.
- 54-Schenarts PJ, Sagraves SG, Bard MR, Toschlog EA, et al. Low-dose dopamine: a physiologically based review. *Curr Surg* 2006; 63:219-25.
- 55-Karthik S, Lisbon A. Low-dose dopamine in the intensive care unit. *Semin Dial* 2006;19:465-71.
- 56-Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine. *Chest* 2004;125:2260-7.
- 57-Di Giantomasso D, Morimatsu H, Bellomo R, May CN. Effect of low-dose vasopressin infusion on vital organ blood flow in the conscious normal and septic sheep. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:427-33.
- 58-Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
- 59-Johnson JM, Chang PK, Gagliardi RJ, Schvartz RW. Abdominal compartment syndrome. *J Surg Educ* 2007;64:208-11.
- 60-Lui F, Sangosanya A, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome: clinical aspects and monitoring. *Crit Care Clin* 2007;23:415-33.

- 61-Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 62-Stüve O, Youssef S, Steinman L, Zamvil SS. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:393-401.
- 63-Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
- 64-Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413-18.
- 65-Scalia R, Stalker TJ. Microcirculation as a target for the antiinflammatory properties of statins. *Microcirculation* 2002;9:431-42.
- 66-Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, et al. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Jpet* 2000;294:1043-46.
- 67-Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Current Opinion in Lipidology* 2005;16:624-29.
- 68-Novack V, Terblanche M, Almog Y. Do statins have a role in preventing or treating sepsis? *Critical Care* 2006;10:113.
- 69-Sotomayor MA, Vega S, Mingorance C, Marhuenda E, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibition by simvastatin on vascular dysfunction induced by lipopolysaccharide in rats. *Pharmacology* 2008;82:89-96.
- 70-Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:362-64.
- 71-Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, Kerby JD, et al. Cecal ligation and puncture. *Shock* 2005;24:52-57.
- 72-Feng L, Xiong Y. Effect of ligustrazine on ischemi-reperfusion injury in murine kidney. *Transplant Proc.* 2004;36:1949-1951.
- 73-Mason J. The statins-therapeutic diversity in renal disease? *Nephrology and hypertension* 2005;14:17-24
- 74-Neto JLS, Filho IA, Meneses do Rego AC, Dominici VA, et al. *Acta Cirurgica Brasileira* 2006;21:8-12.
- 75-Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental model of sepsis and their clinical relevance. *Shock* 2008;30:53-59.
- 76-Hotchkiss RS, Swanson PE, Paul E, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.

77-Subramani J. Atorvastatin Restores the Impaired Vasculer Endotelium-dependent Relaxations Mediated by Nitrik Oxide and Endotelium-derived Hyperpolarizing Factors but Hypotension in Sepsis. *J Cardiavasc Pharmacol* 2009;54:526-534.

78-Hideo Yasuda, Peter S.T. Yuen, Xuzhen Hu, Hua Zhou, et al. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int.* 2006; 69: 1535–42.

79-Glazer A. Renal Microcirculatory Effects of Lovastatin in a Rat Model of Reduced Renal Mass. *Urology* 50:1997;812-817.

80-Lerolle N. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury:apoptosis and leukocytic infiltration.*Intensive Care Medicine.* 2009;10:1725-8.

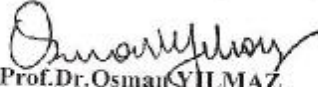
81-D'Amino G. Statins renal diseases:from primary prevention to renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:148-52.

Toplantı No : 03/15/2011  
Toplantı Tarihi : 22 Temmuz 2011

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'na**

46/2011 Protokol No'lu; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doktorlarından Dr.Tahir ERSÖZ'ün yürüttüğü "Atorvastatinin rat intraabdominal sepsis modelinde sekonder böbrek hasarı üzerine olan etkilerinin araştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


  
Prof. Dr. Osman YILMAZ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik  
Kurul Başkanı

  
Prof. Dr. A. Necati GÖKMEN  
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Alper SOYLU  
Üye (Topl. katılmadı)

Prof. Dr. Ayşe GELAL  
Üye (Topl. katılmadı)


  
Prof. Dr. Selman SÖKMEN  
Üye

  
Prof. Dr. O. Nejat SARIOSMANOĞLU  
Üye


Prof. Dr. Abdullah KUMRAL  
Üye (Topl. katılmadı)

  
Prof. Dr. Hüseyin BASKIN  
Üye

Doç. Dr. Turna İLK NUR  
Üye (Topl. katılmadı)

  
Doç. Dr. H. Alper BAGRİYANIK  
Üye

Doç. Dr. Tonay İNCEBOZ  
Üye (Topl. katılmadı)

  
Vtr. Hekim Adnan SERPEN  
Üye

Ayşe Nur BALIN  
Üye (Topl. katılmadı)

  
Doç. Dr. Şermin GENÇ  
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.