T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÇEKAL LİGASYON VE DELME YÖNTEMİ İLE SEPSİS OLUŞTURULMUŞ RATLARDA SUNİTİNİB TEDAVİSİNİN KARACİĞER VE BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet KÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ahmet KÜÇÜK	**Sınav tarihi:** 06/09/2024
Ana Bilim Dalı : Genel Cerrahi	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr.Öğr.Üyesi Nurhak AKSUNGUR--2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : ''Çekal Ligasyon ve Delme Yöntemi İle Sepsis Oluşturulmuş Raflarda Sunitinib Tedavisinin Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkilerinin Araştırılması'' **Belirlenme Tarihi : 23.12.2022**	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☒ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları (x) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY	Genel Cerrahi	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Esra DİŞÇİ	Genel Cerrahi	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR	Genel Cerrahi	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **IV**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **V**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **VI**
TEŞEKKÜR ..... **VII**
ÖZET ..... **VIII**
ABSTRACT ..... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Sepsis 4
2.2. Sepsisin Tanımı 4
2.3. Sepsis İnsidansı 5
2.4. Sepsisin Etiyolojisi 6
2.5. Sepsisin Patofizyolojisi 7
2.6. Sepsiste Risk Faktörleri 8
2.7. Sepsiste Klinik Prezentasyon 8
2.8. Sepsisin Klinik Yönetimi ve Tedavisi 9
2.8.1. Sıvı Resüsitasyonu 10
2.8.2. Kaynak Kontrolü 11
2.8.3. Antibiyotik Tedavisi 11
2.8.4. Santral Venöz Oksijen Saturasyonu 12
2.8.5. Kan Laktat Düzeyi 13
2.8.6. Vazoaktif İlaçlar 13
2.8.7. Diğer Tedaviler 14
2.9. Sunitinib 15
2.9.1. Sunitinib'in Etki Mekanizması 15
2.10. Mürin Sepsis Modelleri 16
2.10.1. Çekal Ligasyon ve Delme Yöntemi ile Sepsis İndüksiyonu 16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **17**
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 17

3.2. Kullanılan Materyal ve Cihazlar 18
3.3. Hayvan Deneyi Protokolü 18
3.4. Deney Grupları 19
3.5. Total RNA İzolasyonu 19
3.6. Total RNA'ların Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi 20
3.7. Total RNA Örneklerinden cDNA Kütüphanesinin Hazırlanması 20
3.8. Real-Time PCR 20
3.9. ELISA Ölçüm Protokolü 22
3.10. Histopatolojik Yöntem ve İmmunohistokimyasal Yöntem 22
3.10.1. Histopatolojik Yöntem 22
3.10.2. İmmunohistokimyasal Yöntem 23
3.10.3. İstatistiksel Analiz 23
3.11. Sağkalım Analizi 23
3.12. İstatistiksel Analiz 23
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 24
4.1. ELISA Sonuçları 24
4.1.1. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-6 Üzerine Olan Etkileri 24
4.1.2. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-8 Üzerine Olan Etkileri 25
4.1.3. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda TNF-α Üzerine Olan Etkileri 26
4.1.4. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-6 Üzerine Olan Etkileri 27
4.1.5. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-8 Üzerine Olan Etkileri 28
4.1.6. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda TNF-α Üzerine Olan Etkileri 29
4.1.7. Sunitinib Tedavisinin Serumda IL-6 Üzerine Olan Etkileri 30
4.1.8. Sunitinib Tedavisinin Serumda IL-8 Üzerine Olan Etkileri 31
4.1.9. Sunitinib Tedavisinin Serumda TNF-α Üzerine Olan Etkileri 32
4.2. PCR Sonuçları 33
4.2.1. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda Akt mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 33
4.2.2. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda mTOR mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 34
4.2.3. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda Nfκβ mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 35

4.2.4. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-1β mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 36
4.2.5. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-18 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 37
4.2.6. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda NLRP3 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 38
4.2.7. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda Caspase 1 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 39
4.2.8. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda Akt mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 41
4.2.9. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda mTOR mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 42
4.2.10. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda Nfκβ mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 43
4.2.11. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-1β mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 44
4.2.12. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-18 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 45
4.2.13. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda NLRP3 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 46
4.2.14. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda Caspase1 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi 47
4.3. Histopatoloji ve İmmunohistokimya Sonuçları 48
4.3.1. Histopatolojik Bulgular 48
4.3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular 51
4.4. Sağkalım Analizi Sonuçları 53
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
KAYNAKLAR 61

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma Kapsamında Kullanılan Kimyasallar ve Kitler 17
Tablo 2. Çalışma Kapsamında Kullanılan Sarf Malzemeler ve Cihazlar..... 18
Tablo 3. SYBR Green Real Time PCR protokolü..... 22
Tablo 4. Böbrek Dokusu Histopatoloji Bulguları 48
Tablo 5. Karaciğer Dokusu histopatoloji Bulguları 50
Tablo 6. İmmunohistokimyasal Analiz Sonuçları..... 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğer Dokusu IL-6 Seviyeleri 24
Şekil 2. Karaciğer Dokusu IL-8 25
Şekil 3. Karaciğer Dokusu TNF-α Seviyeleri 26
Şekil 4. Böbrek Dokusu IL-6 Seviyeleri 27
Şekil 5. Böbrek Dokusu IL-8 Seviyeleri 28
Şekil 6. Böbrek Dokusu TNF-α Seviyeleri 29
Şekil 7. Serum IL-6 Seviyeleri 30
Şekil 8. Serum IL-8 Seviyeleri 31
Şekil 9. Serum TNF-α Seviyeleri 32
Şekil 10. Karaciğer Dokusu Akt mRNA Ekspresyonu 33
Şekil 11. Karaciğer Dokusu mTOR mRNA Ekspresyonu 34
Şekil 12. Karaciğer Dokusu Nfκβ mRNA Ekspresyonu 35
Şekil 13. Karaciğer Dokusu IL-1β mRNA Ekspresyonu 36
Şekil 14. Karaciğer Dokusu IL-18 mRNA Ekspresyonu 38
Şekil 15. Karaciğer Dokusu NLRP3 mRNA Ekspresyonu 39
Şekil 16. Karaciğer Dokusu Caspase1 mRNA Ekspresyonu 40
Şekil 17. Böbrek Dokusu Nfκβ mRNA Ekspresyonu 41
Şekil 18. Böbrek Dokusu mTOR mRNA Ekspresyonu 42
Şekil 19. Böbrek Dokusu Nfκβ mRNA Ekspresyonu 43
Şekil 20. Böbrek Dokusu IL-1β mRNA Ekspresyonu 44
Şekil 21. Böbrek Dokusu IL-18 mRNA Ekspresyonu 45
Şekil 22. Böbrek Dokusu NLRP3 mRNA Ekspresyonu 46
Şekil 23. Böbrek Dokusu Caspase1 mRNA Ekspresyonu 47
Şekil 24. Böbrek H-E Boyaması, Hidropik Dejenerasyon ve Nekroz 49
Şekil 25. Böbrek H-E Boyaması, İnterstisyel Nefritis 49
Şekil 26. Karaciğer H-E Boyaması, Hidropik Dejenerasyon ve Nekroz 50
Şekil 27. Karaciğer H-E Boyaması, mononükleer hücre infiltrasyonları 51
Şekil 28. Karaciğer Karaciğerdeki 8 -OhDG IHC Boyaması 52
Şekil 29. Böbrek APG5L IHC Boyaması 53
Şekil 30. Kaplan Meier Sağkalım Analizi 54

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Kısaltmalar

ASC-H	: HSIL dışlanmayan atipik skuamöz hücreler
ASC-US	: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler
BCL-2	: B hücreli lenfoma-2

Simgeler

°C	: Santigrat derece
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
dk	: Dakika
g (RCF)	: Göreceli santrifüj kuvveti
g	: Gram
h	: Saat
IC_{50}	: Hücre canlılığını %50 azaltmak için gereken konsantrasyon
KDa	: Kilodalton
L	: Litre
M	: Molar
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
s	: Saniye
µm	: Mikrometre
% (v/v)	: Hacimce 100 birim çözeltide bulunan çözünenin hacimce kesridir.
% (w/v)	: Hacimce 100 birim çözeltide bulunan çözünenin ağırlıkça kesridir.
%	: Yüzde

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda büyük katkıları bulunan, her konuda yardımını esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR' a; Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP'e, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN'a, Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK'a, Doç. Dr. Erdem KARADENİZ'e Doç. Dr. Esra DİŞÇİ'ye, Doç. Dr. Salih KARA' ya, Doç.Dr. Rıfat PEKSÖZ'e, Doç Dr. Murat KARTAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi Necip ALTUNDAŞ'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca çalışma sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Taha TAVACI'ya; birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma; tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma; büyük emeklerle beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan aileme; bu süreci birlikte geçirdiğimiz, her zaman beni destekleyen, anlayış ve sabır gösteren sevgili eşime en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet KÜÇÜK

ÖZET

Çekal Ligasyon ve Delme Yöntemi ile Sepsis Oluşturulmuş Ratlarda Sunitinib Tedavisinin Karaciğer ve Böbrek Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Bir tirozin kinaz inhibitörü olan Sunitinibin çekal ligasyon ve delme yöntemi ile sepsis oluşturulmuş ratlardaki muhtemel antiinflamatuar ve sepsise karşı koruyucu etkinliğinin incelenmesi ve kısıtlı sayıda tedavi modalitesi bulunan sepsiste literatüre yeni tedavi seçeneklerinin olabileceğini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çekal ligasyon ve delme yöntemi (CLP) ile sepsis indüksiyonundan 1 saat önce sıçanlara Sunitinib tedavisi verildi. Tedavi grubunda sıçanlara 12,5 mg/kg, 25 mg/kg ve 50 mg/kg olmak üzere üç farklı dozda Sunitinib tedavisi uygulandı. Sıçanlar sepsis indüksiyonunu takiben 16. saatin sonunda yüksek doz tiyopental anestezisi ile sakrifiye edildi. Karaciğer ve böbrek dokuları ve kanları alındı. Alınan dokularda ELISA yöntemi, PCR yöntemi ve histopatolojik yöntemler ile çeşitli parametrelere bakıldı. Survival analiz grubundaki sıçanlara ise CLP ile sepsis indüksiyonundan 1 saat önce 12,5 mg/kg, 25 mg/kg ve 50 mg/kg Sunitinib tedavisi verildi. CLP ile sepsis indüksiyonundan itibaren 96 saat gözlemlendi. Ölüm saatleri dikkate alınarak survive analizleri yapıldı.

Bulgular: ELISA, PCR ve histopatoloji sonuçlarına göre 12,5 mg/kg Sunitinib ile tedavi edilen grupta proinflamatuar sitokin seviyelerinin, inflamasyona ve hücre ölümüne yol açan gen seviyelerinin ve hücresel düzeyde meydana gelen ve histopatoloji ile tespit edilen histolojik değişimlerin sepsis grubuna göre oldukça düşük olduğu ve sağlıklı gruba en yakın grup olduğu belirlendi. 50 mg/kg Sunitinib tedavisi alan grup ise hiç tedavi almamış sepsis grubuna yakın sonuçlar vermiştir. Survive analizine bakıldığında ise sağlıklı gruba en yakın sağkalım analizi sonucu veren grup 12,5 mg/kg Sunitinib tedavisi alan grup olmuştur. Bu grubu sırasıyla 25 mg/kg Sunitinib tedavisi alan grup ve 50 mg/kg Sunitinib tedavisi alan grup izlemiştir.

Sonuç: Sunitinib tedavisinin düşük dozlarda, sepsisteki antiinflamatuar aktiviteyi sınırlandırdığı, sağkalımı uzattığı ve histopatolojik hasarın ilerlemesini azalttığı görülmüştür. Sunitinib, bu etkilerine bakıldığında, yapılacak kampsamlı çalışmalar sonucunda sepsis tedavisinde kullanılmaya aday moleküllerden biri olması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Sunitinib, Sepsis, Böbrek, Karaciğer

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Sunitinib Treatment on Liver and Kidney in Rats Induced with Sepsis by Cecal Ligation and Puncture Method

Aim: To examine the possible anti-inflammatory and anti-sepsis effectiveness of Sunitinib, a tyrosine kinase inhibitor, in rats with sepsis induced by the cecal ligation and puncture method, and to show that there may be new treatment options in the literature for sepsis, where there are a limited number of treatment modalities.

Materials and Methods: Sunitinib treatment was given to rats 1 hour before sepsis induction with CLP. In the treatment group, rats were treated with Sunitinib at three different doses: 12.5 mg/kg, 25 mg/kg and 50 mg/kg. Rats were sacrificed with high dose thiopental anesthesia at the end of the 16th hour following sepsis induction. Liver and kidney tissues and blood were taken. Various parameters were examined in the tissues taken using the ELISA method, PCR method and histopathological methods. Rats in the survival analysis group were treated with 12.5 mg/kg, 25 mg/kg and 50 mg/kg Sunitinib 1 hour before sepsis induction with CLP. Observed for 96 hours from sepsis induction with CLP. Survival analyzes were performed taking into account the time of death.

Results: According to the results of ELISA, PCR, and histopathology, it was determined that in the group treated with 12.5 mg/kg Sunitinib, the levels of proinflammatory cytokines, gene levels leading to inflammation and cell death, and histological changes detected by histopathology at the cellular level were significantly lower compared to the sepsis group, and this group was found to be closest to the healthy group. The group receiving 50 mg/kg Sunitinib treatment gave results similar to the sepsis group that received no treatment. When looking at the survival analysis, the group that gave the closest survival analysis result to the healthy group was the group receiving 12.5 mg/kg Sunitinib treatment. This group was followed by the group receiving 25 mg/kg Sunitinib treatment and the group receiving 50 mg/kg Sunitinib treatment, respectively.

Conclusion: Sunitinib treatment at low doses was observed to limit the anti-inflammatory activity in sepsis, prolong survival and reduce the progression of histopathological damage. Considering these effects, Sunitinib is likely to be one of the candidate molecules to be used in the treatment of sepsis as a result of comprehensive studies.

Keywords: Sunitinib, Sepsis, Kidney, Liver.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) kritik hastaların acil ve genel ölüm nedenlerinden biridir. Halen dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Sepsis ve septik şok insidansı 1991 yılındaki ilk konsensüs tanımından bu yana giderek artmaktadır. Sepsisin uygun tanımının doğru ve hızlı tanınmasında da rolü vardır. Araştırmalar, hastaların erken teşhis edilmesinin ve zamanında yapılacak olan tedavinin mortaliteyi azaltmada en büyük etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Yakın zamana kadar sepsis, enfeksiyona karşı sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) olarak ortaya çıkan klinik bir sendrom olarak tanımlanıyordu (1).

Sepsisin patojenik mekanizmalarının anlaşılmasındaki ilerlemeler, enfeksiyonun başlangıcında inflamatuar ve antiinflamatuar yanıtların tetiklendiğinin anlaşılması, hücresel ve organik fonksiyon bozukluklarında diğer mekanizmaların rol alması, inflamatuar yanıtı hedef alan müdahale stratejilerinin başarısızlığı ve ayrıca kavramın çok hassas olduğu ancak özgüllüğünden yoksun olduğu endişesi, 2016 yılında sepsis kavramının yeniden gözden geçirilmesine yol açtı (2).

Sepsisi, altta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir hasta alt grubunda enfeksiyon ve septik şoka karşı düzensiz konak tepkisinin neden olduğu ciddi, potansiyel olarak ölümcül, organik bir fonksiyon bozukluğu olarak tanımladı. Yeni kriterlerin yanı sıra çok profesyonelli ekip eğitimi süreçleri ve müdahale stratejilerindeki etkileri bilim camiası tarafından halen tartışılmaktadır (3).

Patofizyolojinin ve destekleyici tedavi seçeneklerinin anlaşılmasındaki önemli ilerlemelere rağmen, sepsis ve septik şoktan ölüm oranı hala çok yüksektir. Sepsis tanısı alan her beş hastadan birinin öldüğü tahmin edilmektedir. Yoğun tedavi ile geçici iyileşme sağlanan hastalarda mortalite de yüksektir ve bunun nedeni çoğunlukla mevcut hastalıklara bağlı komplikasyonlar veya hayati organlardan birinin fonksiyonunun geri dönülemez şekilde bozulmasıdır (4, 5).

2004 yılındaki ilk Sepsis Önleme Hareketi kılavuzunda, hastaların bakımının sırasıyla 6 saat ve 24 saat içinde mümkün olan en kısa sürede tamamlanması gereken “Sepsis

resüsitasyon paketi" ve "Sepsis yönetim paketi" adı verilen iki paket yer alıyordu. 6 saatlik resüsitasyon paketi, serum laktat ekstraksiyonu, kan kültürü örneklerinin hariç tutulması, hastaneye yatıştan sonraki 3 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması, hipotansiyon sıvı replasmanına rağmen OAB <65 mmHg düzeyinde ise vazopresör desteği veya serum laktatları >4 mmol/L ise 20 ml/kg sıvı replasmanı içeriyordu. Sıvı ve/veya laktat replasmanına rağmen kalıcı hipotansiyonda (septik şok) santral venöz basıncın >8 mmHg sürdürülmesi önerildi. 24 saatlik paket sepsis yönetim paketinde ise GUK glisemik kontrolü <8,3 mmol/L ve mekanik ventilasyondaki hastalarda tepe basıncı <30 cm H2O düşük olan sürekli vazopressör tedavisi alan hastalarda steroid ve rekombinant insan aktive protein C'yi (rhAPC) kullanımı içeriyordu (1).

Ancak sepsiste yapılan müdahaleler ve denenen yeni tedavi rejimleri çok net sonuçlar vermemekteydi. Hatta sepsis tedavisi için farmasötik mezarlığı tabiri bile kullanılmıştı. Bu yüzden sepsis tedavisinde kullanılmaya aday yeni moleküller üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Sunitinib, tümör hücresi proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe eden çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Renal hücreli karsinom (RCC) ve imatinibe dirençli gastrointestinal stromal tümörün (GIST) tedavisi için onaylanmıştır(6). Diğer tümör tiplerindeki (hepatoselüler karsinom veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi) aktivitesi şu anda çok sayıda klinik çalışmada araştırılmaktadır. Sunitinib, 4 hafta boyunca günde bir kez 50 mg'lık bir kapsül olarak ağızdan verilir, ardından 6 haftalık tekrarlanan tedavi döngüleri halinde 2 haftalık bir dinlenme periyodu uygulanır. Bu dozda en sık görülen yan etkiler yorgunluk, hipertansiyon, ishal, stomatit ve el-ayak sendromudur (7).

Sunitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri 1, 2 ve 3'ü (sırasıyla VEGFR1, -2 ve -3), trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü alfa ve beta'yı (PDGFR-a ve -β), FLT3 koloni uyarıcı faktör reseptörü tip 1 (CSF-1R) ve ret proto-onkogen (RET) tarafından kodlanan reseptörü spesifik olarak inhibe eden oral, çok hedefli bir TKI'dir (8). Yapılan bir çalışmada, TNFa, IL-6, IL-1α/1β ve IFN-γ dahil olmak üzere erkek farelerinin bağırsaklarındaki çeşitli inflamasyonla ilişkili faktörlerin seviyelerinin, Sunitinib tedavisi ile mRNA seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da Sunitinib tedavisinin psöriyazis benzeri enflamasyonu azalttığı rapor edilmiştir.

Sepsis ile yapılan moleküler patofizyoloji çalışmalarında yüksek VEGF düzeylerinin klinik durumu kötü olan hastalarda daha yüksek olduğu raporlanmıştır (10). Lökositlerin daha fazla geçişini sağlayan endotel hücreleri arasındaki hücre-hücre temasındaki değişiklikler, VEGF ve VEGFR2'nin de içinde bulunduğu bir takım moleküller tarafından koordine edilir(11). Bu moleküllerin çoğunun aynı zamanda mikrovasküler geçirgenliğin kontrolünde de rolleri vardır. Bunun sonucunda da enflamasyonun şiddetlenmesine yol açan bir takım hücresel düzeyde değişiklikler meydana gelmektedir. PDGF ile yapılan çalışmalarda da çeşitli mekanizmalar ile yapılacak olan PDGF supresyonunun karaciğer vb organlarda inflamasyonu azalttığı belirlenmiştir (12).

Sunitinibin bu etkilerine bakıldığında sepsisin karışık immünopatogenezine müdahale edebilecek sinyal yolaklarına karşı olan etkileri ve yukarıda sayılan enflamasyon azaltıcı etkileri, sepsis tedavisinde kullanılmak üzere yapılacak ön araştırma deneyleri açısından cazip bir aday olduğunu göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis, bir enfeksiyona karşı düzensiz konak tepkisi olarak gelişen ve akut organ fonksiyon bozukluğu ve yüksek ölüm riskiyle ilişkili karmaşık bir hastalıktır. Sepsisin acil tedaviye ihtiyacı vardır ve bu nedenle ortaya çıkan özelliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Sepsis insidansı ise son derece yüksektir ve bu durum dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle sepsis, önemli ekonomik sonuçları olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (13, 14). Son 30 yıllık periyotta yapılan önemli sayıda bilimsel araştırma ve iyileşen klinik süreçler, sepsisin tanınma ve tedavi edilme hızını artırmıştır. 2016 yılında, enfeksiyon bağlamında organ fonksiyon bozukluğunun tanınmasına daha fazla odaklanılarak bu süreci daha da iyileştirmek için yeni bir tanım geliştirilmiştir (15).

Dünya Sağlık Asamblesi ve WHO, 2017 yılında sepsisi küresel bir sağlık önceliği haline getirdi ve sepsisin önlenmesi, tanısı ve yönetimini iyileştirmeye yönelik bir karar kabul etti. Bu seminerde sepsis ile ilgili en güncel kanıtları özetliyoruz. Sepsis küresel bir öncelik olmasına rağmen, mevcut makalelerin ve kanıtların çoğu orantısız bir şekilde yüksek gelirli ülkelerden gelmektedir (16).

2.2. Sepsisin Tanımı

2016 yılında, Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımı (Sepsis-3), sepsisi, konakçının enfeksiyona karşı düzensiz tepkilerinden kaynaklanan yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımladı ve septik şoku, altta yatan dolaşım, hücresel bozuklukların olduğu bir sepsis alt grubu olarak tanımladı (2). Bone ve meslektaşları tarafından 1989'da açıklanan, ilk gözlemlere ve 1992'deki görüş birliğine dayanarak sepsis, bir enfeksiyonun uyumsuz sistemik belirtisi olarak tanımlanmıştır. Sepsis birçok farklı enfeksiyöz hakaret nedeniyle ortaya çıkabilir. 1992 konsensüs paneli, akut organ fonksiyon bozukluğu ile komplike olan sepsisi belirtmek için şiddetli sepsis terimini ve sıvı resüsitasyonuna dirençli hiperlaktatemi veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis için septik şok terimini önermiştir (17, 18).

Yeni sepsis tanımının ortaya çıkmasının çeşitli nedenleri olmuştur. Bunlardan bir tanesi, önceki kriterlerin temel sınırlamaları, yani sepsis için sistemik inflamatuar yanıt

sendromu (SIRS) kriterlerinin birçoğunun zayıf özgüllüğü 2003'te zaten tanınmıştır. Bu sınırlamaları gidermek için, sepsisin tanınmasına yönelik yeni kriterler daha çok kodlamaya odaklanmıştır (19). Pratikte, her ne kadar düzensiz yanıtta proinflamatuar ve antiinflamatuar süreçler rol oynasa da, sepsis artık yalnızca inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. İkinci olarak, önceki sınıflandırma basitleştirilmiş ve şiddetli sepsis ile ilgili her türlü atıf kaldırılmıştır. Terimlerin yaygın kullanımına uygun olarak, önceki sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok kategorileri artık enfeksiyon, sepsis ve septik şok olarak değiştirilmiştir (2).

2016 panelinde ayrıca yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) uzun süre kalması muhtemel veya yüksek ölüm riski taşıyan enfeksiyonlu hastane hastalarını tanımlamak için kullanılabilecek üç klinik kriter tanımlanmıştır. Büyük veri tabanlarının retrospektif analiziyle tanımlanan bu üç kriter, hızlı SOFA (qSOFA) değişkenleri olarak adlandırılmıştır ve hastalar aşağıdaki kriterlerden en az ikisini karşılıyorsa yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir: zihinsel durumda değişiklik, sistolik kan basıncının 100 mm Hg'den az veya solunum hızı dakikada 22'den fazla olması. Bu qSOFA puanının, bu yüksek riskli hasta kategorisini tahmin etmede orijinal SIRS kriterlerinden marjinal olarak üstün olduğu bulunmuştur (20, 21). qSOFA sistemi, sepsis riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılabilecek basit bir risk sınıflandırma aracıdır. Ancak bu sistem, eski SIRS kriterlerine göre muhtemelen daha spesifik ancak daha duyarlı olmadığından, hastaların yüksek risk altında olduğunu göz ardı etmek için kullanılmamalıdır. Yeni tanımlar hâlâ sepsis şüphesi için klinik karara izin vermektedir (22).

2.3. Sepsis İnsidansı

Herhangi bir ülkede sepsisin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bildirilen insidans, kullanılan spesifik tanıma, enfekte eden organizmaya, raporlama mekanizmasına (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-9 kodlama sistemlerinin kullanılması gibi) ve organ desteği veya yoğun bakım gerekliliğine bağlıdır. Bu faktörler, tahminler ve ayrı coğrafi konumlar arasında belirgin farklılıklara neden olabilmektedir. Sepsis insidansını tanımlayan verilerin çoğu, yılda 2.8 milyon ölümün sepsisten kaynaklandığı yüksek gelirli ülkelerden gelmektedir (23). 2001 yılında, Angus ve meslektaşları ABD'de şiddetli sepsis insidansının yılda 750 000 vakadan fazla olduğunu (100 000 nüfus başına 300 vaka), bu da hastaneden taburcu edilen 100 kişi başına 2.26 vakaya eşdeğer olduğunu bildirmişleridir. Birleşik Krallık'ta, YBÜ kaynaklı kohortlarda bildirilen sepsis prevalansı, tüm YBÜ'ye kabullerin %27'si iken, ABD'de bu prevalans %12'dir (24). Bu fark kısmen ABD'de mevcut yoğun bakım yatağı sayısının Birleşik

Krallık'a göre çok daha fazla olması ve dolayısıyla farklı triyaj modelleri ve kabul kriterleri ile açıklanabilir. Klinik personelin sepsis tanıma konusunda eğitim aldığı kurumlarda, daha az spesifik olan SIRS kriterlerinin daha önce kullanılmasının, sepsis vakalarının gereğinden fazla raporlanmasına yol açmış olması da mümkün gözükmektedir (25, 26).

Ancak genel olarak sepsis insidansı muhtemelen önemli ölçüde eksik rapor edilmektedir ve yaşlanan nüfusla birlikte insidans artmaya devam edecektir. Bu model, bu duruma ilişkin farkındalığın artırılması ve taramanın arttırılmasına yönelik kampanyalarla daha da vurgulanabilir. Anne ve yenidoğan sepsisi dışında, bu durum genellikle küresel hastalık yükü istatistiklerinde oldukça az rapor edilmektedir. Sorunun gerçek boyutu muhtemelen bildirilenden çok daha yüksektir. Veriler, ABD'deki tüm hastane içi ölümlerin üçte biri ile yarısı arasında sepsisin payı olduğunu göstermektedir (27). Her ne kadar bu veriler yüksek kaynaklara sahip ülkelerdeki sepsis insidansını temsil etse de, sepsis nedeniyle ölümlerin çoğu, sepsis insidansının kesin olarak tahmin edilmesinin zor olduğu, düşük kaynaklara sahip ülkelerde meydana gelmektedir. Mevcut literatür, dünya çapında göğüs enfeksiyonlarından kaynaklanan ölümlerin tahminen %90'ının kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda meydana geldiğini ileri sürmektedir; yenidoğanlarda ve bebeklerde göğüs enfeksiyonlarına bağlı 9 milyon ölümün yaklaşık %70'i sepsisle ilişkilidir ve vakaların çoğu Asya ve Afrika'da meydana gelmektedir (28).

Sepsis, hâlihazırda başka nedenlerden (örneğin ölümcül kanser) ölmekte olan hastalarda ölümcül bir olay olabilir. Bu gerçeğin özellikle hastane servislerine ve yoğun bakım ünitelerine yaşlı ve zayıf hastaların kabulünün arttığı bir ortamda ve sepsis kaynaklı ölüm oranlarının ne ölçüde azaltılabileceğine ilişkin beklentilerimizi değerlendirirken hatırlanması önemlidir. Sepsis nedeniyle başlangıçtaki ölüm oranının, sendromun doğasının bir parçası olması çok muhtemeldir ve durumu anlamak, tanımak ve tedavi etmek için elimizden gelen tüm çabalara rağmen, pratikte ölüm oranlarının sıfıra düşmesini beklemek mantıksızdır (29).

2.4. Sepsisin Etiyolojisi

Sepsis hemen hemen her enfeksiyona neden olan organizmadan kaynaklanabilir. Bu nedenle sendromun sunum aralığı çok geniştir ve coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Sepsis toplumsal ortamlardan kaynaklanabileceği gibi hastanede ya da başka bir sağlık kuruluşunda kalınmasından da kaynaklanabilir. Hastanede tedavi edilen sepsis vakalarının yaklaşık %80'i toplumda ortaya çıkmaktadır. Sepsise yol açan en yaygın

enfeksiyon bölgesi akciğerdir (vakaların %64'ü), bunu abdominal (%20), hematolojik (%15) ve böbrek ve genitoüriner sistem enfeksiyonları (%14) takip etmektedir (30-32). Akut Hastalarda Sepsis Oluşumu (SOAP) çalışması, sepsisli hastalar arasında Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların neredeyse eşit prevalansa sahip olduğunu bildirmiştir; ancak Staphylococcus aureus'un da dahil olduğu Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların, Pseudomonas türleri ile Escherichia coli gibi Gram-negatif enfeksiyonlardan artık daha yaygın olabileceği bildirilmiştir. Ancak 2012 yılındaki Intensive Care Over Nations çalışması, ABD'de Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonlardan daha yaygın olduğunu göstermiştir (33-35).

2.5. Sepsisin Patofizyolojisi

Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik düzensiz konak tepkisi ile karakterize bir hastalıktır. Enfeksiyona yanıt olarak iyi tanımlanmış bir bağışıklık aktivasyonu yolu, yüksek oranda korunmuş mikrobiyal patojenle ilişkili moleküler kalıpların, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri üzerindeki Toll like reseptörler de dahil olmak üzere kalıp tanıma reseptörleri tarafından tanınmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşim, nükleer faktör κB ve nötrofillerin aktivasyonu yoluyla hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar aracıların salınmasını tetiklemektedir. Tümör nekroz faktörü α, interlökin 1, interlökin 2, interlökin 6, interlökin 8 ve diğerleri gibi sitokinler, nötrofil-endotelyal hücre yapışmasına neden olur, kompleman ve pıhtılaşma basamaklarını aktive eder ve mikrotrombi oluşumuna yol açabilmektedir. Geleneksel olarak sepsisin, enfeksiyona karşı aşırı, sistemik, proinflamatuar bir yanıt olduğu ve ardından anerji, lenfopeni ve ikincil enfeksiyonlarla karakterize edilen bir immünsüpresyon aşaması olduğu düşünülmekteydi (36, 37).

Erken sepsisten sağ kurtulan hastalarda sıklıkla, immün sistemi sağlam konaklarda tipik olarak patojenik olmayan ve latent virüslerin reaktivasyonuna sahip olan organizmalarla nozokomiyal enfeksiyonlar gelişmektedir. Programlanmış hücre ölümü proteini 1 ve interlökin 7 yolu da T hücresi fonksiyonunun inhibisyonunun altında yatan önemli bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır ve bu nedenle erken sepsisten sağ kurtulan hastalarda geç sepsis ve immünsüpresyon ile ilişkilidir. Bu gözlemler, erken hiperinflamatuar durumun, önemli immünsüpresyonun eşlik ettiği bir sonraki hipoinflamatuar duruma dönüştüğü hipotezine yol açmıştır. Daha yeni paradigmalar, proinflamatuar ve immünosupresyon aşamalarının eş zamanlı olarak meydana gelebileceğini ve her iki yanıtın yoğunluğunun hem konakçıya (genetik ve komorbiditeler gibi) hem de patojene (tip, virülans ve yük gibi) bağlı

birden fazla faktöre bağlı olduğunu öne sürmektedir (36, 38, 39). Hücre hasarının ve sepsis kaynaklı organ fonksiyon bozukluklarının kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır ve aktif bir bilimsel araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Sepsis sıklıkla vazodilatasyon ve mikro dolaşım bozuklukları yoluyla sistemik kan akışının organ sistemlerine dağılımını engellemektedir (40).

Oksijen dağıtımı ile doku talebi arasındaki sistemik veya lokal uyumsuzluk nedeniyle doku iskemisi meydana gelebilir. Ek olarak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, sitopatik hipoksi olarak adlandırılan, yeterli oksijen dağıtımına rağmen doku oksijen ekstraksiyonunun başarısız olmasına yol açabilir. Doku hipoksisi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve apoptozun sepsis kaynaklı organ fonksiyon bozukluğunun önemli aracıları olduğu düşünülmektedir. Organ fonksiyon bozukluğu hasta sonucunun önemli bir göstergesidir; çoklu organ fonksiyon bozukluğu yüksek ölüm riskiyle ilişkilidir (41-44). İnflamatuar medyatörler ayrıca sepsiste sıklıkla görülen koagülopatide de rol oynamaktadır. Çeşitli pıhtılaşma yolları etkilenir ve mevcut olduğunda ortaya çıkış masif tromboembolizmden mikrovasküler yatakta fibrin birikmesine kadar değişebilir. Ciddi bir komplikasyon, mikrotromboz ve kanama ile karakterize olan yaygın damar içi pıhtılaşmadır (45).

2.6. Sepsiste Risk Faktörleri

Sepsis gelişimi için tanımlanan risk faktörlerinin çoğu, hastanın enfeksiyona yatkınlığına odaklanmaktadır. Çok yaşlı veya çok genç yaş, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (örneğin AIDS), kanser, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar, diyabet, alkol kullanımı, kalıcı kateterler veya cilt bütünlüğünün değişmesini içeren diğer durumların tümü hastaları enfeksiyona yatkın hale getirir (43, 46, 47). Enfeksiyonlu hastalar arasında, sepsis ve organ fonksiyon bozukluğu gelişimi için risk faktörleri daha az iyi karakterize edilmiştir, ancak muhtemelen eşlik eden hastalıkları ve konakçının genetik faktörlerini de içermektedir. Konakçı genetiği muhtemelen bir enfeksiyona yakalanma riskine ve ayrıca bir enfeksiyondan kaynaklanan sepsis gelişme riskine katkıda bulunur. Tek nükleotid polimorfizmlerinin enfeksiyon ve sepsis gelişimindeki etkisi birçok çalışmada incelenmiştir (48, 49).

2.7. Sepsiste Klinik Prezentasyon

Sepsis'te konağın enfeksiyona tepkisi, akut organ fonksiyon bozukluğuyla birlikte enfeksiyon belirtileri olarak ortaya çıkar. Bu fonksiyon bozukluğu çoklu organ yetmezliğine,

asidoza ve ölüme yol açabilir. Her ne kadar geleneksel olarak SIRS kriterleri sepsisin başlangıcını tanımlamak için kullanılmış olsa da ve çok hassas olmaları ve yeterince spesifik olmamaları nedeniyle sorgulanmış olsa da, Kaukonen ve meslektaşları SIRS belirtilerinin yeterince hassas olmayabileceğini bulmuşlardır. Yazarlar yaptıkları çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saat boyunca sepsis için SIRS kriterlerini karşılamayan ve dört SIRS kriterinden ikisini karşılamayan sepsisli hastalardan oluşan bir alt grup bulmuşlardır. Bu kriterleri karşılamasa da bu hastaların ölüm riski yüksek olarak raporlanmıştır. Bu nedenle klinik uygulamada SIRS belirtileri organ fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastaları belirlemek için yeterince spesifik ve aynı zamanda yeterince duyarlı değildir (50).

Uygulamada, soğuk algınlığı olan bir hasta birçok SIRS belirtisi gösterebilir ancak yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi pek olası değildir. Tersine, enfeksiyonun yokluğunda yoğun bakım ünitesine kabulü ve organ desteğini gerektirecek kadar şiddetli semptomlara neden olabilecek durumlar (pankreatit ve travma gibi) vardır. Bu koşullar enfeksiyon kapılmasıyla da karmaşık hale gelebileceğinden, bu bağlamlarda SIRS ile sepsis arasında ayrım yapmak zor olabilir. Bu nedenle klinisyenlerin esas olarak enfeksiyon ve organ fonksiyon bozukluğu belirtilerini tanımlamaya odaklanması gerekir. Sepsisin klinik görünümü enfeksiyonun yerine (yani göğüs odağına karşı idrar yolu odağına) ve konakçı yanıtının parçası olan belirti ve semptomlara bağlıdır. Hastalar sıklıkla genel halsizlik ve ateş (her ne kadar hipotermi de mevcut olsa da), taşikardi, taşipne veya zihinsel durum değişikliği gibi spesifik olmayan belirtilerle acil servise başvururlar. Arteriyel hipotansiyon mevcut olabilir, ancak yokluğu sepsisi dışlamaz veya sendromun ciddiyeti hakkında güvence sağlamaz çünkü normal kan basıncı bağlamında bile organ perfüzyonu zaten bozulmuş olabilir. Hastalar ayrıca enfeksiyonun odağı göğüs dışında olsa bile gaz alışverişinde bozulma olabilir ve oligüri mevcut olabilir. Cilt benekli olabilir ve kılcal damarların yeniden dolum süresi uzayabilir. Laboratuvar testleri klinik muayeneyi tamamlamak için yararlı olabilir. Klinisyenler laktat düzeylerine, beyaz kan hücresi sayımına (lökositoz veya lökopeni), plazma C-reaktif protein veya prokalsitonin konsantrasyonlarındaki artışların yanı sıra idrar fonksiyon testlerine, karaciğer enzimlerine ve fonksiyon testlerine ve pıhtılaşmaya bakmalıdır (51).

2.8. Sepsisin Klinik Yönetimi ve Tedavisi

Sepsis ve septik şokun tedavisi tıbbi acil bir durum olarak ele alınmalıdır. Hastaları sepsis ve septik şok belirti ve semptomları açısından taramak, erken teşhis ve müdahaleyi kolaylaştırır. Etkili tedavi, enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması da dahil olmak üzere

zamanında müdahaleye odaklanmalıdır. Tanınmayan bir kaynak veya drenajsız apsenin uygun laboratuvar testleri ve tanısal görüntüleme yoluyla agresif değerlendirmesi, sepsisin ilk yönetiminin kritik bir yönüdür. Ek olarak, uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlatılması, sıvı resüsitasyonu yoluyla doku perfüzyonunun restorasyonu ve resüsitasyonun yeterliliğinin değerlendirilmesi ve organ fonksiyon bozukluğunun çözülmesinin yönlendirdiği ileri müdahaleler, ilk sepsis yönetiminin bir parçası olmalıdır. Derhal intravenöz erişim sağlanmalı, kan ve diğer uygun kültürler alınmalı ve organ fonksiyon bozukluğu ve doku hipoperfüzyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır (43, 52, 53).

2.8.1. Sıvı Resüsitasyonu

Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mm Hg, ortalama arteriyel basınç <70 mm Hg veya sistolik kan basıncında başlangıca göre >40 mm Hg azalma) veya yüksek laktat konsantrasyonu (≥4 mmol/L) ile tanımlanan hemodinamik dengesizliği olan hastalar için, SSC guideline'ı ilk saat içinde başlanması gereken 30 mL/kg kristalloid sıvıların hızlı uygulanmasını önermektedir. Pediatrik sepsiste önerilen başlangıç sıvı bolusu (kristalloidler veya albumin) 20 mL/kg'dır ve bu maksimum 60 mL/kg'a kadar tekrarlanabilir (54, 55). Bu nedenle, kolloid sıvıların kullanımıyla ilişkili artan masraflar ve artan nefrotoksisite riski (bu riski artırmayan albümin hariç) göz önüne alındığında, ilk resüsitasyonda kristaloid sıvılar kullanılmalıdır. Kolloid sıvıya ihtiyaç duyulursa yapay çözümlerin aksine insan albümini ilk tercih olarak değerlendirilecektir. Kristaloidler arasında, dengeli kristalloid solüsyonları (örneğin, Ringer laktat veya Hartmann solüsyonu) kullanılarak yapılan resüsitasyonun normal salin kullanılarak yapılan resüsitasyonla karşılaştırılması konusunda artan bir ilgi vardır ve bazı kanıtlar, klorürü kısıtlayıcı resüsitasyon stratejisinin, akut böbrek hasarı ve böbrek replasman tedavisi ihtiyacının her ikisinin de görülme sıklığının azalmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (56). Bu bulgu yoğun bakım ünitelerinde yapılan büyük bir küme-randomize çalışmada doğrulanmıştır. Dengeli solüsyonlar alan hastalarda, normal salin alan hastalarla karşılaştırıldığında bileşik sonuç (ölüm, renal replasman tedavisi veya kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu) insidansı daha düşük olarak raporlanmıştır. Özellikle aynı araştırmacı grubunun yaptığı başka bir çalışmada, kritik olmayan hastalarda dengeli solüsyonlar ve normal salin karşılaştırıldığında sonuçlarda hiçbir fark gözlenmemiştir. Dengeli kristalloidleri normal salinle karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma (RKÇ) devam etmektedir. Bununla birlikte, kanıtlar kritik hastalarda dengeli solüsyonların bazı faydalarını öne sürse de, salin yerine dengeli solüsyonların kullanılmasına yönelik tam bir hareketi haklı çıkaracak yeterli kanıt yok gibi görünmektedir. Bu arada, normal salin kullanıldığında klorür

konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesi ve hipokloremi meydana gelirse ve daha fazla sıvıya ihtiyaç duyulursa dengeli bir kristalloide geçiş yapılması mantıklı görünmektedir (57, 58).

2.8.2. Kaynak Kontrolü

Kaynak kontrolü, enfekte dokunun çıkarılması, apsenin drenajı veya enfekte bir cihazın çıkarılmasıdır ve sepsis tedavisinde en iyi uygulama olarak kabul edilmektedir. Kaynak kontrolü perkütan drenaj veya açık cerrahi ile yapılabilmektedir. Gözlemsel veriler, yetersiz erken kaynak kontrolünün 28 günlük ölüm oranında %26,7'den %42,9'a bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Kaynak kontrolü sepsisin yönetiminde mantıklı bir adım olduğundan, gelecekteki RCT'lerin bu standart yaklaşımı sorgulaması pek olası değildir (59).

2.8.3. Antibiyotik Tedavisi

Sepsis ve septik şokla ilgili çeşitli çalışmalardan elde edilen gözlemsel veriler, uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlatılmasının hasta sonuçlarında iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipotansiyonu olan hastalarla ilgili olarak, yaygın olarak alıntı yapılan bir gözlemsel çalışma, gecikmiş antibiyotik başlanması ile ölüm arasında bir ilişki olduğunu ve her gecikme saati için ölüm riskinde %7'lik bir artış olduğunu göstermiştir. Sepsis hastalarında (organ fonksiyon bozukluğu olan ve septik şoku olmayan) benzer ilişkiler gösterilmiştir. Ancak zamanlamayla ilgili kanıtlar araştırma verileriyle desteklenmiyor ve bazı tartışmalar hala mevcuttur. Potansiyel olarak daha önemli bir soru ise uygulamanın zamanlamasından ziyade uygunluğu ile ilgilidir. Aslında antibiyotiklerin yan etkileri de vardır ve bunların gelişigüzel kullanımı da antibiyotik direncini artırabilmektedir (51).

Antibiyotik tedavilerinin uygunluğuna ilişkin bu soruları yanıtlamaya yönelik henüz hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, çeşitli çalışmalar antibiyotik uygulamasındaki küçük gecikmelerin bile zararlı etkilerini göstermiş olsa da, antimikrobiyal yönetiminin sepsis yönetiminin temel bir eşlikçisi olarak dikkate alınması ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması önemlidir. Antimikrobiyal tedavinin hızlı bir şekilde azaltılması, sepsis veya septik şoklu bir hastanın tanımlanmasından hemen sonra geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlı uygulanmasını teşvik eden sepsis önlemleri konusunda klinisyenlerin kendilerini daha rahat hissetmelerine olanak tanıyacaktır. Sepsisin tanındığı sırada kültür sonuçlarının bilinmesi muhtemel değildir, bu nedenle antimikrobiyal tedavinin seçimi büyük ölçüde

ampiriktir ve uygun olmayan başlangıç tedavisi mortalite riskini artıracağından tedavi olası tüm patojenlere yönelik olmalıdır. Spesifik bir patojen tespit edilirse antimikrobiyal tedavi buna göre uyarlanmalıdır (60, 61).

2017 SSC tavsiyeleri şunu belirtmektedir (1): İntravenöz antimikrobiyallerin sepsisin tanınlanmasından sonra mümkün olan en kısa sürede (ideal olarak 1 saat içinde) başlatılması gerekir; (2) ilk tercih geniş spektrumlu antibiyotikleri içermelidir (tek bir ajanla veya ajanların kombinasyonuyla); (3) patojenler izole edildiğinde ve duyarlılıklar belirlendiğinde veya klinik ilerleme buna izin verdiğinde antibiyotik spektrumu ilgili patojenlere spesifik olarak daraltılmalıdır; (4) antimikrobiyallerin dozaj stratejileri, kabul edilen farmakokinetik ve farmakodinamik prensipler temelinde optimize edilmelidir; ve (5) antimikrobiyallerin azaltılması günlük olarak ve klinik durumun izin verdiği en erken aşamada düşünülmelidir (62). Gelecekte muhtemelen antibiyotik direncinin daha da arttığı görülecektir. Sepsisli hastalarda antibiyotiklerin doğru kullanımı, ortaya çıkan bu soruna kötü antibiyotik yönetiminin katkısını en aza indirmek için büyük önem taşımaktadır. Daha da önemlisi, çoğu antibiyotik insanlarda değil hayvanlarda, özellikle de gıda endüstrisi bağlamında kullanılıyor olmasıdır. Bu nedenlerden dolayı "Antibiyotik Direncine Karşı Dünya İttifakı" gibi çalışma grupları oluşturulmuştur. Amaçları antibiyotik kullanımına ilişkin dünya çapındaki politikaları tanımlamaktır. Bu girişimlerden bazıları, bazı antibiyotiklerin yalnızca insan kullanımı için kısıtlanmasına yol açmıştır (63).

2.8.4. Santral Venöz Oksijen Saturasyonu

2014-15'te yayınlanan üç büyük, çok merkezli çalışma, hastaların başlangıçta zamanında sıvı resüsitasyonu ve antibiyotik aldığı ortamlarda resüsitasyon için spesifik santral venöz basınç ve ScvO2 hedeflerine ulaşmak için protokolize edilmiş erken hedefe yönelik tedavinin hiçbir faydası olmadığını göstermiştir (51, 64). Sonuçlar aynı gruplardan bireysel hasta düzeyinde bir meta-analizde doğrulandı. Bu bulgu, benzer bir yaklaşım kullanılarak mortalitede azalma olduğunu gösteren daha önceki tek merkezli bir çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, bu önceki çalışmayla karşılaştırıldığında temel ScvO2 değerleri daha sonraki üç, çok merkezli çalışmada önemli ölçüde daha yüksekti. ScvO2'nin daha yüksek başlangıç değerleri, başlangıçta hedef değerlere çoğunlukla ulaşıldığı için hedefe yönelik erken tedavinin verilemeyeceği anlamına gelmekteydi. Her ne kadar başlangıçtaki ScvO2 değerleri daha düşük olsaydı çalışmalar farklı sonuçlar gösterebilecek olsa da, bu bulgu sepsisin zamanlaması, tanınması ve tedavisi hakkında önemli bir noktayı vurgulamaktadır:

sepsisli hastalar geçmişe göre daha erken tanınır ve sıvı resüsitasyonu daha erken yapılır (51, 65).

2.8.5. Kan Laktat Düzeyi

Serum laktat konsantrasyonunun azaltılmasını hedeflemenin resüsitasyona rehberlik etmek için kullanılabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Ancak hiperlaktatemi doku hipoperfüzyonuna özgü olmadığından ve bugüne kadar yayınlanan çalışmalar serum laktat konsantrasyonunu doğrudan etkileyebilecek yeterince etkili bir protokol bulamadığından bu yaklaşım tartışmalı olmaya devam etmektedir. Artmış laktat konsantrasyonu, sepsisli hastalar için prognostik öneme sahip olmaya devam etmektedir ve bu belirtecin konsantrasyonundaki azalmalar, daha iyi sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle kinetiğini izlemek ve daha ileri yönetime bilgi vermek için kan laktat ölçümlerinin tekrarlanması önemlidir (66-69).

2.8.6. Vazoaktif İlaçlar

Septik şoklu hastalarda perfüzyon basıncını sürdürmek için sıklıkla vazopressör desteği gerekmektedir. Vazopressör desteği gerektiren septik şoklu hastaların çoğu için ortalama arter basıncının 65 mm Hg olması uygun bir başlangıç hedefidir. Asfar ve meslektaşları, daha yüksek bir ortalama kan basıncı hedefinin (80-85 mm Hg), daha düşük bir hedefe (65-70 mm Hg) kıyasla daha iyi hayatta kalma ile ilişkili olmadığını gösterdi. Aynı çalışma popülasyonunun ikincil bir analizinde, kronik hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, daha yüksek kan basıncı hedefiyle tedavi edilirse akut böbrek hasarı gelişme olasılığı daha düşüktü, ancak aynı zamanda aritmi geliştirme olasılığı da daha yüksekti. Norepinefrin, dopamine kıyasla artan potensi ve azaltılmış aritmi riski nedeniyle tercih edilen birinci basamak vazopresör olarak kullanılmaktadır. Önceden hipertansiyonu olan hastalarda bu hedefin arttırılması gerekebilir. Vazopressin, katekolamin vazopresörlerin dozunu azaltır, ancak hasta mortalitesini etkilemiyor gibi görünmektedir. 2016 yılında yayınlanan Birleşik Krallık'taki çok merkezli bir çalışmada vazopressinin, norepinefrin ile karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği olmayan gün sayısını azaltmadığı gösterilmiştir (51).

Sepsiste sıklıkla (geri dönüşümlü) miyokard fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Septik şokun, kardiyak fonksiyonun bozulmadığı tamamen dağılımsal bir şok olduğu şeklindeki klasik anlayış değişmiştir ve artık hastalığın erken evrelerinde bile kardiyak disfonksiyonun (sistolik ve diyastolik) mevcut olabileceği tespit edilmiştir. Yetersiz kalp

debisi ile ilişkili kalp fonksiyon bozukluğundan şüphelenilen hastalar için tedavide inotropik ajanlar düşünülebilir. Özellikle belirgin kardiyak fonksiyon bozukluğu olmadığında, standart hemodinamik tedaviye yardımcı olarak inotropik ajanların rutin olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. 2016 yılında yayınlanan bir araştırma, septik şoklu hastalarda organ fonksiyon bozukluğunu iyileştirmede levosimendan'ın rutin uygulamasının plaseboya üstün olmadığını ve zararla ilişkili olabileceğini göstermiştir (66, 70-73).

2.8.7. Diğer Tedaviler

Sepsis hastalarında kortikosteroidlerin rolü halen tartışmalıdır. İlk çalışmalarda, yüksek dozda metilprednizolon ve ardından daha düşük dozlarda hidrokortizonun kullanılmasının bir fayda sağladığı görülmüştür, ancak bu bulgu daha büyük çalışmalarda tekrarlanmamıştır. Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği'nin sistematik incelemeleri ve kılavuzları, sepsiste yalnızca şok mevcutsa kortikosteroid kullanmanın bazı yararları olduğunu göstermektedir. Steroidlerin yoğun bakım ünitesinde edinilen zayıflıkla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır ve bu nedenle klinik faydanın yan etkilerden daha ağır basıp basmadığı hala net değildir. Ancak iki büyük, çok merkezli çalışma septik şokta steroid kullanımından olumlu sonuçlar elde edildiğini gösterdi. İlki olan ADRENAL çok merkezli çalışması (3800 hasta), birincil sonucu (mortalite) açısından negatifti, ancak plasebo grubuyla karşılaştırıldığında glukokortikoid grubundaki hastaların daha kısa şok süreleri ve yoğun bakımda kalış süresi gösterdiği gözlemlenmiştir. İkinci, büyük, çok merkezli bir çalışmada (1241 hasta), hidrokortizon ve fludrokortizonun kombinasyonu, plaseboya kıyasla 90 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (51).

2016 yılında yayınlanan tek merkezli bir çalışma, sepsisli hastalarla sınırlı olmasa da, yüksek arteriyel oksijen satürasyonu hedefiyle tedavi edilen hastalarda (%97-100) daha düşük bir hedefle (%94-98) tedavi edilenlere kıyasla daha kötü hayatta kalma oranları olduğunu göstermiştir (74). Asfar ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir; burada yüksek bir FiO2 (hiperoksi), %88-95'lik bir oksijen satürasyonunu hedefleyen bir FiO2'ye (normoksi) kıyasla daha yüksek bir ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir (75).

İmmünomodülasyon ve mezenkimal kök hücreler olası terapötik müdahaleler açısından en son gelişmelerden ikisidir. Solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışma ile interferon β'nın etkileri araştırılmaktadır. Akut solunum sıkıntısı sendromunda mezenkimal

kök hücrelerin kullanımı, bir faz 1 denemesinde herhangi bir güvenlik endişesi bildirilmedikten sonra, bir faz 2 denemesinde de araştırılmaya devam edilmektedir (76, 77). Polimiksin B hemoperfüzyonu yoluyla endotoksinin uzaklaştırılması, halen araştırılmakta olan ve tutarsız sonuçlar veren yeni bir terapötik yaklaşımdır: İlk denemelerden bazıları sonuçlarda iyileşme gösterirken daha yakın tarihli çok merkezli bir çalışamda ise, mortalitede anlamlı olmayan bir artış olduğunu gösterilmiştir (78, 79).

2.9. Sunitinib

VEGFR hedefli Tirozin kinaz inhibitörleri, metastatik RCC tedavisinin temel dayanağı haline gelmiştir. Küçük bir Tirozin kinaz inhibitör molekülü olan Sunitinib, indolin-2-on analoglarının taranmasından keşfedilmiştir. Sunitinib, VEGFR-1, -2 ve -3, PDGFR-a ve -β, tirozin-protein kinaz gibi çoklu RTK'yı hedef alan veya kök hücre büyüme faktörü reseptörü (c-KIT), Fms ile ilişkili tirozin kinaz (FLT3), glial hücre soyundan türetilmiş nörotrofik faktör reseptörü (RET), Fms benzeri tirozin kinaz 3 ve koloni uyarıcı faktör reseptörü 1 (CSF1R) gibi reseptörleri nanomolar konsantrasyonlarda etkileyen ilk çoklu Tirozin kinaz inhibitörlerinden biridir (80-85). Sunitinib ayrıca endotel hücrelerini, endotelyal pro-anjiyojenik faktörleri ve tümör hücrelerini hedefleyerek anjiyogenezin inhibisyonuna ve tümörlerin gerilemesine yol açar. Sunitinib'in birinci basamakta metastatik RCC tedavisinde dikkate değer objektif yanıt oranları ve klinik faydası vardır. Çeşitli çalışmalar, sunitinib tedavisine daha fazla maruz kalmanın, IFN'ye kıyasla metastatik RCC'li hastalarda artan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ve yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir fazdaki PFS süresi RCC hastaları üzerinde yapılan çalışmada, sunitinibin IFN-α'ya üstünlüğünü göstermiştir (sırasıyla 11'e karşı 5 ay). Bu nedenle IFN-α'nın yerini hedefe yönelik TKI tedavisi almıştır ve metastatik RCC tedavisinin temel dayanağı sunitinib olmuştur (80, 86-88).

2.9.1. Sunitinib’in Etki Mekanizması

Sunitinib'in hedef reseptörlerini inhibe etmek için birçok mekanizması vardır. Bir mekanizma, VEGFR-2 ve PDGFR-β'nın fosforilasyonunun ve/veya ilgili yolakların aşağı akış olaylarının inhibe edilmesidir. Kanıtlar ayrıca sunitinibin insanlarda ve farklı hayvan kanser modellerinde miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin (MDSC) aracılık ettiği immünosupresif etkileri azalttığını göstermektedir. Sunitinib tedavisi, RCC hastalarının periferik kan MDSC'sinde MDSC'yi azalttı ve Tip 1 T hücresi baskılanmasını tersine çevirmiştir. Ek olarak

sunitinib ön tedavisi, tümör içi MDSC'yi azaltarak tümöre infiltre eden lenfosit genişlemesini iyileştirmiştir. Dolayısıyla sunitinibin, belki de MDSC birikimi ve düzenleyici T hücresi (Treg) gelişimi için önemli olan KIT ligandının bloke edilmesi yoluyla bu antitümör etkilerini arttırmada temel bir rol oynadığı sonucuna varılabilir (83, 85, 86, 89).

2.10. Mürin Sepsis Modelleri

Mürin sepsis modelleri Preklinik araştırmalarda sepsisin incelenmesinde son derece önemli bir yer tutmaktadır. İntravenöz LPS uygulaması ile sepsis indüksiyonu, bakteriyel enjeksiyon modelleri ile sepsis indüksiyonu, Bakteri ve Fibrin Pıhtı İmplantasyonu ile sepsis indüksiyonu, Çekal Bulamaç Enjeksiyonu ile sepsis indüksiyonu, inen kolon stent peritoniti ile sepsis indüksiyonu ve çekal ligasyon ve delme yöntemi ile sepsis indüksiyonu gibi birçok sepsis modeli bulunmaktadır (90).

2.10.1. Çekal Ligasyon ve Delme Yöntemi ile Sepsis İndüksiyonu

Çekal ligasyon ve delme (CLP) yöntemi, sepsisin in vivo modellenmesinde yaygın olarak kullanılan bir prosedürdür. Çekum bakterilerle dolu olduğundan delinmesi polimikrobiyal peritonite, bakterilerin kana geçmesine (bakteremi), septik şoka, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve sonuçta ölüme neden olur. CLP'nin klinik gerçekliği, kemirgenlere endotoksin enjeksiyonu ve hatta saflaştırılmış bakteri enjeksiyonu gibi önceki tekniklerden daha doğru bir şekilde yansıttığı genel olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle CLP, deneysel indüksiyon ve dolayısıyla sepsis patogenezinin araştırılması için altın standart olarak kabul edilmektedir (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 1. Çalışma Kapsamında Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

Kimyasal Maddenin Adı	**Temin Edilen Firma Adı**
Sunitinib	Deva Holding
Dnase/Rnase Moleküler Çalışmalara Uygun Su	A.B.T. Biyoteknoloji
Total RNA İzolasyon Kiti	Hydra Biyoteknoloji
Kloroform	Sigma-Aldrich
Etilalkol	İsolab
cDNA Sentez Kiti	Sugenomik Medikal
SYBR Green qPCR Master Mix	A.B.T. Biyoteknoloji
ROX Boyası	A.B.T. Biyoteknoloji
Primer GAPDH F	Oligomer
Primer GAPDH R	Oligomer
Primer Akt F	Oligomer
Primer Akt R	Oligomer
Primer mTOR F	Oligomer
Primer mTOR R	Oligomer
Primer IL-1β F	Oligomer
Primer IL-1β R	Oligomer
Primer IL-18 F	Oligomer
Primer IL-18 R	Oligomer
Primer Nfκβ F	Oligomer
Primer Nfκβ R	Oligomer
Primer NLRP3 F	Oligomer
Primer NLRP3 R	Oligomer
Primer Caspase 1 F	Oligomer
Primer Caspase 1 R	Oligomer
Rat IL-6 ELISA Kit	Sunlong Biotech
Rat IL-8 ELISA Kit	Sunlong Biotech
Rat TNF-α ELISA Kit	Sunlong Biotech
8-OhDG Antikoru	Santa cruz
APG5L Antikoru	Bioss

3.2. Kullanılan Materyal ve Cihazlar

Tablo 2. Çalışma Kapsamında Kullanılan Sarf Malzemeler ve Cihazlar

Materyal ve Cihaz Adı	**Firma Adı**
15 mL'lik Santrifüj Tüpleri	Labsolute/ Isolab
50 mL'lik Santrifüj Tüpleri	Labsolute/ Isolab
Mikropipet Takımı	Eppendorf
Pipet Uçları	Isolab
1,5-2 mL'lik Tüpler ve Raklar	Eppendorf
Etüv	Memmert
Buzdolabı (+4°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-86°C)	New Brunwick Premium U410
Derin Dondurucu (-20°C)	Vestel FT 280, Siemens
Distile Su (dH_2O) Üretme Cihazı	mp MINI Pure
Spektrofotometre ve Take 3 Plate	Biotek
Isıtıcı Bloğu	Lab Line
Soğutmalı Santrifüj	Hettich Universal 320
Hassas Terazi	Denver Instrument
Magnetik Karıştırıcı	Wisd WiseStir MSH-20A
Real-Time PCR	Applied Biosystems StepOne Plus
Vorteks	Wisd WiseMix VM-10/ Heidolph
cDNA sentez cihazı	Applied Biosystems Veriti 96 Well Thermal Cycler

3.3. Hayvan Deneyi Protokolü

Tezimizin deneysel uygulamalarının da yapıldığı Atatürk Üniversitesi Tıp ve Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde barındırılan 80 adet her biri 250-300 gram ağırlığında erkek albino Wistar rat bu çalışmada kullanıldı. Deneyler sırasında hayvanlara yeterli su (ad libitum) ve pelet yem verildi. Hayvanlar, deneyden önce belirli ışık koşulları (14/10 saat aydınlık/karanlık döngüsü) altında 22 ± 1 °C'de iyi havalandırılan bir odada tipik plastik kafeslerde gruplar halinde barındırıldı. Sıçanlar, ketamin (90mg/kg) ve xylazine (10mg/kg) ile anestezi altına alındıktan sonra supine pozisyonunda yatırılarak alt batın bölgesinde 1 cmlik laparotomi insizyonu yapıldı. Çekum dışarı çıkarıldı ve barsak tıkanıklığını önlemek için sadece distalinden bağlandı. 18 guage iğne ile 4 delik ile çekum perfore

edildikten sonra barsak içeriği ekstrüde edildi. Çekum batına geri konuldu. Batın kapatılmadan 2 cc salin çözeltisi periton boşluğuna verildi. İnsizyon cerrahi zımba ile kapatıldı. CLP ile sepsis indüksiyonundan 1 saat önce sıçanlara Sunitinib tedavisi verildi. Sıçanlara 12,5 mg/kg, 25 mg/kg ve 50 mg/kg olmak üzere üç farklı dozda Sunitinib tedavisi uygulandı. Sıçanlardan sepsis indüksiyonunu takiben 16. saatin sonunda yüksek doz tiyopental anestezisi ile sakrifiye edildi. Karaciğer ve böbrek dokuları ve kanları alındı. Survival analiz grubundaki sıçanlar ise 96 saat gözlemlendi.

3.4. Deney Grupları

CLP ile Sepsis İndüklenen Gruplar

Her birinde sekiz sıçan olacak şekilde aşağıdaki gibi beş grup oluşturulacak:
1. Grup: Sağlıklı Grup (16.ci saatte sakrifiye edilecek) (n=8)
2. Grup: Sepsis Grubu (16.ci saatte sakrifiye edilecek) (n=8)
3. Grup: Sepsis + Sun 12,5 mg/kg grubu (16.ci saatte sakrifiye edilecek) (n=8)
4. Grup: Sepsis + Sun 25 mg/kg Sunitinib grubu (16.ci saatte sakrifiye edilecek) (n=8)
5. Grup: Sepsis + Sun 50 mg/kg Sunitinib grubu (16.ci saatte sakrifiye edilecek) (n=8)

CLP ile Sepsis İndüklenmesini Takiben Survive ÇalışmasıYapılan Gruplar
1. Grup: Sağlıklı Grup (96.ci saatte kadar gözlemlenecek) (n=8)
2. Grup: Sepsis Grubu (96.ci saatte kadar gözlemlenecek) (n=8)
3. Grup: Sepsis+Sun 12,5mg/kg grubu (96.ci saatte kadar gözlemlenecek) (n=8)
4. Grup: Sepsis+Sun 25mg/kg grubu (96.ci saatte kadar gözlemlenecek) (n=8)
5. Grup: Sepsis+Sun 50 mg/kg grubu (96.ci saatte kadar gözlemlenecek) (n=8)

3.5. Total RNA İzolasyonu

Her sıçandan alınan 50-100 mg karaciğer ve böbrek dokusu için 1 ml HT Tamponu kullanıldı ve dokular bu solüsyon içinde homojen hale getirildi. Nükleoprotein kompleksinin tamamen parçalanması için buz üzerinde 5 dk. inkübasyon yapıldı. Süpernatant, yeni bir RNaz bulundurmayan mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. 200 µl kloroform eklendi, 15 sn vorteks ile homojen hale gelene kadar karıştırıldı ve buz üzerinde 10 dk inkübasyona bırakıldı. Örnekler 4°C'de 10.900 xg'de 15 dk santrifüj edildi. Alınan renksiz fazın hacmine göre üzerine ½ oranında önceden soğutulmuş EtOH (%100) eklendi. Karışım vorteksle iyice karıştırıldı. Karışım filtreli tüpe aktarıldı. 4°C'de 10.900 xg'de 30 sn santrifüj edildi ve filtrenin altındaki

tüpte toplanan sıvı atıldı. Filtreye 500 µl RY1 eklendi ve 4°C'de 10.900 xg'de 30 sn kalacak şekilde santrifüj edildi ve yine altta kalan sıvı atıldı. Daha sonra filtreye 500 µl RY2 eklendi, 1 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı ve 4°C'de 10.900 g'de 30 sn santrifüj edildi ve altta kalan sıvı atıldı. Adım tekrarlandı. Filtrelitüp 10.900 xg'de 2 dk kuruması için santrifüj edildi. Kolon 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi. Direkt olarak membran üzerine 30-100 µl DEPC ile muamele edilmiş su eklendi. 2 dk oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı, sonra RNA'nın bu su içerisinde toplanması için 10.900 xg'de 2 dk santrifüj edildi. Tüm örneklerden elde edilen total RNA'lar -80 °C de muhafaza edildi.

3.6. Total RNA'ların Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi

Elde edilen DNA örneklerinde A260/A280 oranı yaklaşık olarak 1.8 olması ve RNA örneklerinde ise A260/A280 oranının yaklaşık olarak 2.0 olması yapılan saflaştırma işleminin etkinliğini ve saflığını göstermektedir. İzole edilen total RNA örneklerinin saflığı ve konsantrasyonları her bir örnek için Biotek spektrofotometri ve take 3 plate cihazı yardımı ile spektrofotometrik olarak belirlendi.

3.7. Total RNA Örneklerinden cDNA Kütüphanesinin Hazırlanması

İzole edilen total RNA örneklerinden Sugenomik marka SuScript cDNA Synthesis Kit sistemi kullanılarak cDNA sentezlemek için üretici firmanın tavsiye ettiği gibi yapıldı. Kit bileşenlerini bir mikro tüp içerisinde aşağıda önerilen oranlarda karıştırıldı. İçeriği aşağı doğru döndürmek ve hava kabarcıklarını ortadan kaldırmak için tüp kısa süre santrifüjlendi. Transkriptaz reaksiyonunu tersine çevirene kadar tüp buza yerleştirildi. Sonrasında 37°C'de 60 dk, 80°C'de 10 dk ve 4°C'de ∞ inkübe edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra örneklerinin saflığı ve konsantrasyonları her bir örnek için nanodrop cihazı yardımı ile spektrofotometrik olarak belirlendi. Real Time PCR analizinde kullanılmak üzere -20°C'de saklandı.

3.8. Real-Time PCR

Kantitatif gen ekspresyonunun belirlenmesi için Real-Time PCR analizi yapıldı. Elde edilen cDNA'lar kullanıldı. SYBR Green yöntemi kullanılarak karaciğer ve böbrek dokularında Akt, mTOR, IL-1β, IL-18, NLRP3, Nfκβ ve Caspase 1 genlerinin kantitatif ekspresyonu üzerine etkileri belirlendi. Sonuçlar beta GAPDH housekeeping geninin ekspresyonuna göre normalize edildi.

Primer Dizilimleri;

GAPDH	F:	GCA AGT TCA ACG GCA CAG
	R:	CTC AAC AGT ATA AAG AGC
mTOR	F:	TCC TGA AGA ACA TGT GCG AG
	R:	CCA AAG TAC AAG CGA GAG GC
Akt	F:	GTG CTG GAG GAC AAT GAC TAC GG
	R:	AGC AGC CCT GAA AGC AAG GA
Nf-kB	F:	GAG ATT GTG CCA AGA GTG AC
	R:	CTT GTC TTC CAT GGT GGA TG
NLRP3	F:	GTG GAG ATC CTA GGT TTC TCT G
	R:	CAG GAT CTC ATT CTC TTG GAT C
IL-1β	F:	TGC TGT CTG ACC CAT GTG AG
	R:	GTC GTT GCT TGT CTC TCC TTG
Caspase-1	F:	GAG CTG ATG TTG ACC TCA GAG
	R:	CTG TCA GAA GTC TTG TGC TCT G
IL-18	F:	TAT GTG AAG GAT GGA AGG ATG T
	R:	TTG ATG TAA GGT AGT AAG AGT GA

Real-Time PCR reaksiyon karışımına; cDNA 6 µl (100 ng-100 fg), her bir primerden 1 µl, Syber Green master miksten 10 µL eklendi ve nükleaz free su ile toplam hacim 20 µL'ye tamamlandı. Tablo 3'teki PCR protokolü takip edildi.

Tablo 3. SYBR Green Real Time PCR protokolü

Basamak	Sıcaklık (°C)	Süre (s)	Döngü Sayısı
Ön Denatürasyon	95	300	1
Denatürasyon	95	25	40
Primer Bağlanma Basamağı	60	55	40

3.9. ELISA Ölçüm Protokolü

Deneyi takiben böbrek ve karaciğer dokuları -80° C'de saklandı. Her bir sıçandan alınan doku örnekleri, bir TissueLyser II öğütme kavanoz seti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak sıvı nitrojen içinde öğütüldü. Yaklaşık 200 mg öğütülmüş doku, TissueLyser II (Qiagen) içeren bir Eppendorf tüpünde 2 ml fosfat tamponlu salin homojenat tamponunda homojenize edildi ve örnekler daha sonra santrifüjlendi. Elde edilen süpernatantlardan IL-6, IL-8 ve TNF-α seviyeleri ELISA yöntemi ile Epoch Spectrophotometer System and Take3 Plate (BioTek) cihazında ölçüldü. Standart bir eğri çizildi ve standartların absorbansından bir denklem elde edildi. IL-6, IL-8 ve TNF-α konsantrasyonları bu denkleme göre hesaplandı ve pg/mg cinsinden ifade edildi. ELISA prosedürü kit protokolünde anlatılan basamaklara uygun olarak yapıldı. Kullanılan ELISA kitleri Sunlong Biotech'ten temin edildi. Kullanılan kitler sırasıyla Rat IL-6 ELISA Kit Lot: NO.:SL0411Ra, Rat IL-8 ELISA Kit SL0412Ra, Rat TNF-α ELISA Kit SL0722Ra.

3.10. Histopatolojik Yöntem ve İmmunohistokimyasal Yöntem

3.10.1. Histopatolojik Yöntem

Sıçanların nekropsileri yapılarak alınan karaciğer ve böbrek dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular rutin alkol-ksilol takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara alındı. Lamlara alınan 4 μ' lik kesitler hematoksilen-eosin ile boyanarak nekrotik ve dejeneratif değişimler yönünden semi kantitatif olarak yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) olarak değerlendirildi.

3.10.2. İmmunohistokimyasal Yöntem

Karaciğer dokuları 8-OhDG (ve böbrek dokuları ise APG5L ile immunohistokimyasal olarak boyandı. Bu amaçla polilisinli lamlara alınan 4 μm' lik kesitler ksilol ve alkol serilerinden geçirilecek, PBS ile yıkandıktan sonra ise %3'lük H2O2' de 10 dk. tutularak endojen peroksidaz inaktivasyonu sağlandı. Dokulardaki antijeni açığa çıkarmak için antijen retrieval solüsyonu ile 2x5 dk 500 watt' da muamele edildi. Daha sonra 8-OhDG (Santa cruz, Katalog no. sc-66036) ve APG5L (Bioss, Katalog no. bs-4005R) primer antikorlar ile (dilution 1/100) overnight olarak inkubasyona bırakıldı. Sekonder olarak; Large Volume Detection System: anti-Polyvalent, HRP (Thermofischer, Katalog no: TP-125-HL) üretici firmanın önerdiği şekilde uygulandı. Kromojen olarak DAB 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) kullanıldı. Mayer's Hematoksilen ile zıt boya yapıldıktan sonra su bazlı yapıştırıcı ile kapatılarak ışık mikroskobunda incelendi. İncelemede, immunreaktivite yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak değerlendirildi.

3.10.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 20.00 programı ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık nonparametrik testlerden olan Kruskal Wallis ile farklılığı oluşturan grup ise Mann Whitney U testi ile belirlendi. ($p < 0.05$).

3.11. Sağkalım Analizi

CLP oluşturulup farklı dozlarda Sunitinib tedavisi alan grupları ve Sağlıklı grup ve CLP gruplarıyla birlikte sağkalım izlem çalışması yapıldı. Hayvanlar 96 saat boyunca sağkalım analizi için gözlemlenmiştir. 96 saat sonu yaşam yüzdeleri hesaplanmıştır. İstatistiksel açıdan gruplar birbiriyle Kaplan Meier testi ile ikili olarak karşılaştırılmıştır.

3.12. İstatistiksel Analiz

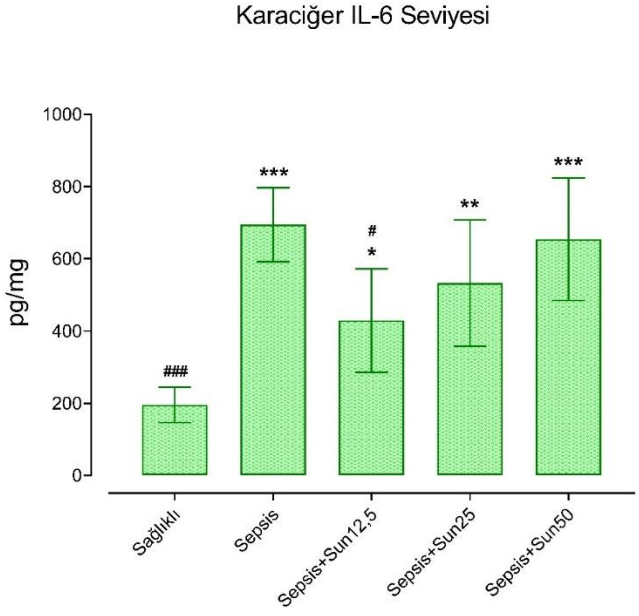
ELISA bulguları ve PCR bulgularının istatistiksel analizlerinde IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ve GraphPad Prism istatistik analiz programı kullanıldı. Üç ve üzeri bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise normal dağılım şartının sağlandığı durumlarda ANOVA testi, sağlanamadığı durumda ise Kruskal Wallis testi tercih edildi. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyansların homojen olmadığı durumlarda ise Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis one-way ANOVA (k samples) testi tercih edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. ELISA Sonuçları

4.1.1. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-6 Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0.001$). Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman IL-6 seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve tüm gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu IL-6 seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve Sepsis+Sun50 grubu hariç diğer tüm gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmektedir. Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun sağlıklı grup ile arasında en az istatistiksel fark olan Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun25 grubu ise sağlıklı grubu ile istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen sepsis grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir. Sepsis+Sun50 grubu ise sepsis grubuna oldukça yakın sonuçlar vermiştir (Şekil 1).

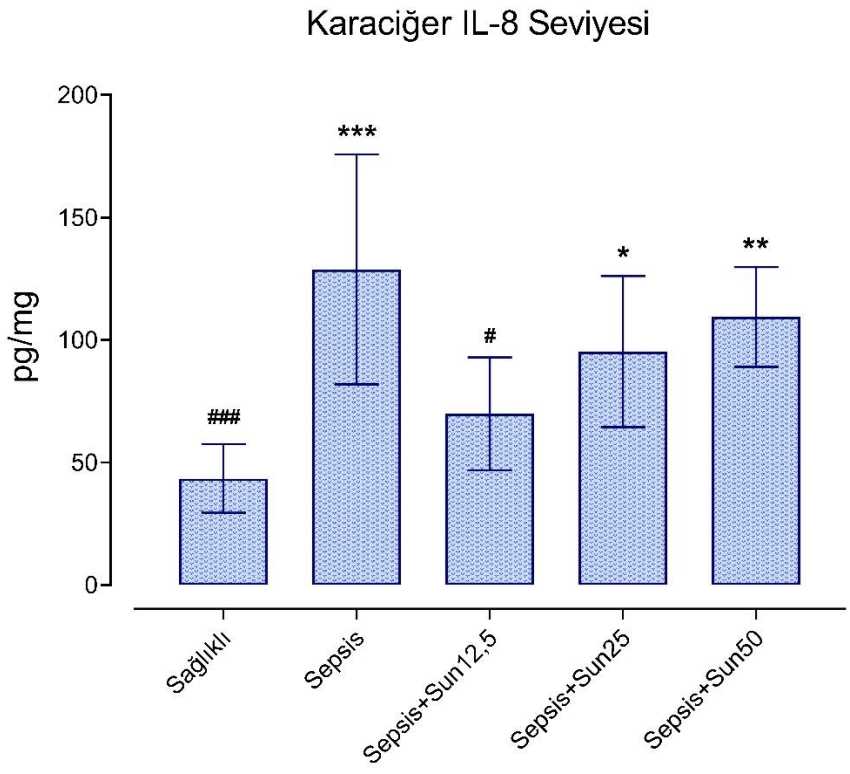


Şekil 1. Karaciğer Dokusu IL-6 Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.2. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-8 Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde IL-8 seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman IL-8 seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu IL-8 seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun sağlıklı grup ile arasında istatistiksel fark olmayan Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun25 grubu ise sağlıklı grubu ile istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen sepsis grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark görülmemiştir. Sepsis+Sun50 grubu ise sepsis grubuna oldukça yakın sonuçlar vermiştir (Şekil 2).

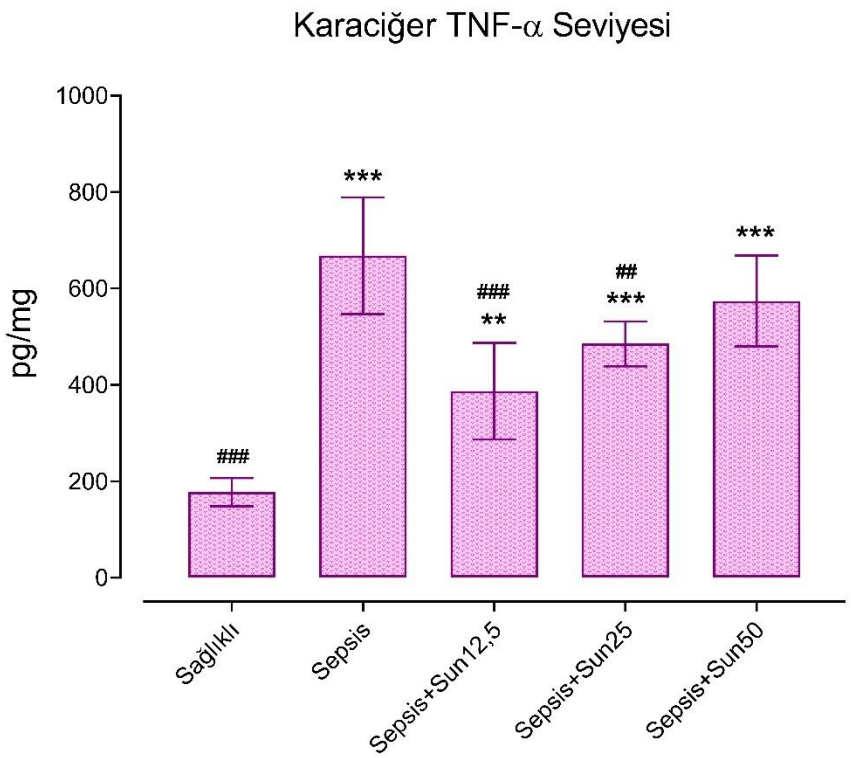


Şekil 2. Karaciğer Dokusu IL-8

Seviyeleri Sağlıklı grup ile kıyaslamada *$p<0.05$'i, **$p<0.01$'i,*** $p<0.001$'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #$p<0.05$'i, ##$p<0.01$'i, ### $p<0.001$'i ifade etmektedir

4.1.3. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda TNF-α Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde TNF-α seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman TNF-α seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu TNF-α seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun25 grubu ise sağlıklı gruptan istatistiksel farklılıklar içerdiği gibi sepsis grubuyla da istatistiksel olarak farklar içermektedir (Şekil 3).

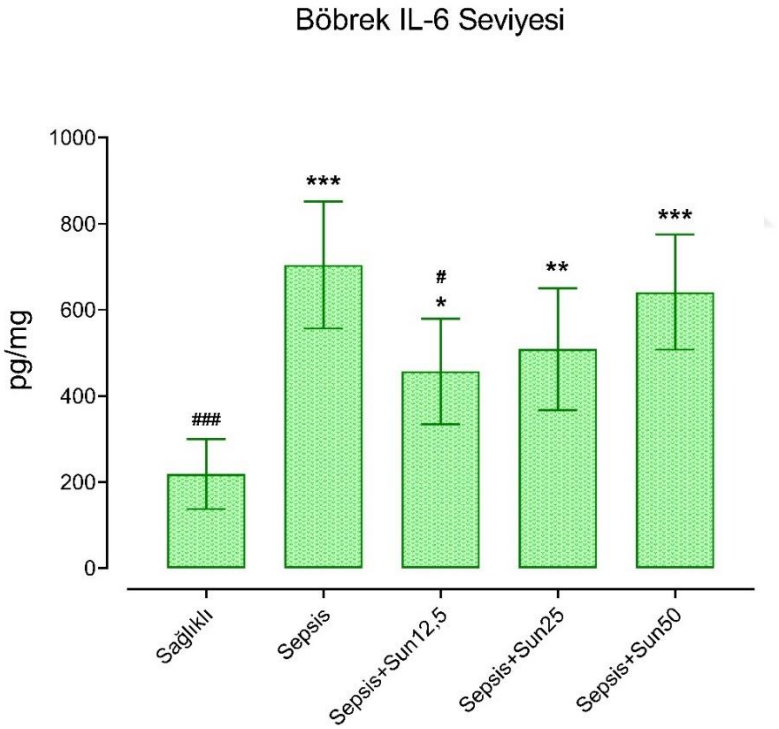


Şekil 3. Karaciğer Dokusu TNF-α Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.4. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-6 Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman IL-6 seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu IL-6 seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun sağlıklı grup ile istatistiksel farkı en az olan Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun25 ve Sepsis+Sun50 gruplarının ise sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içermesine rağmen sepsis grubuyla istatistiksel olarak farklılıkları görülmemiştir (Şekil 4).

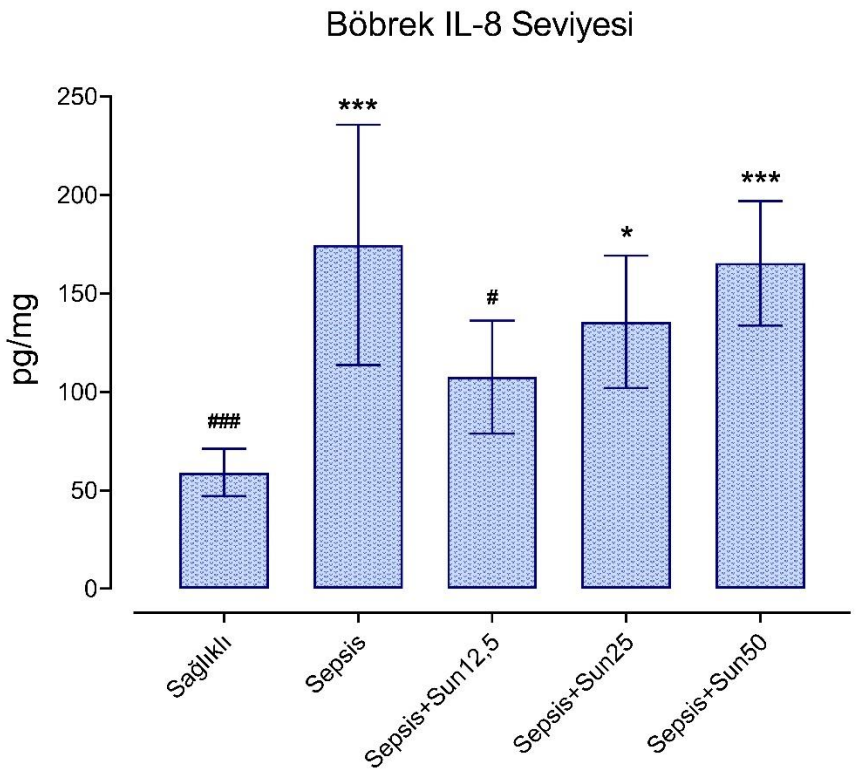


Şekil 4. Böbrek Dokusu IL-6 Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.5. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-8 Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde IL-8 seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman IL-8 seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu IL-8 seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark içermeyen Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun25 grubu sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterse de sepsis grubuyla herhangi bir anlamlı fark gösterememiştir (Şekil 5).

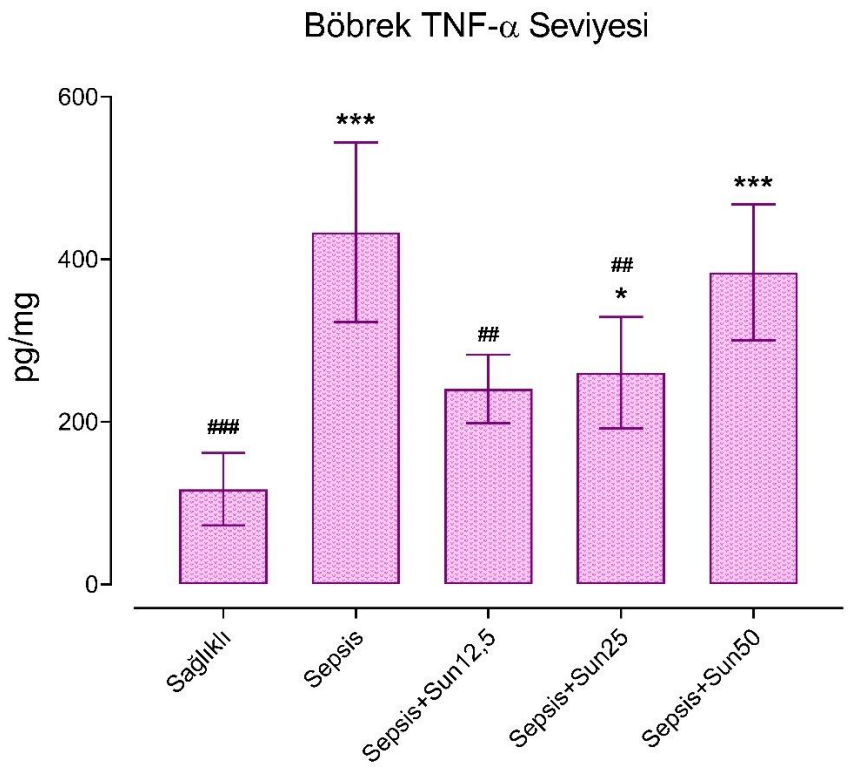


Şekil 5. Böbrek Dokusu IL-8 Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.6. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda TNF-α Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde TNF-α seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman TNF-α seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu TNF-α seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun12,5 grubu sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark içermemesine rağmen sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Sepsis+Sun25 grubu ise sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekle beraber sepsis grubuyla istatistiksel olarak daha fazla anlamlı farklılık göstermektedir (Şekil 6).

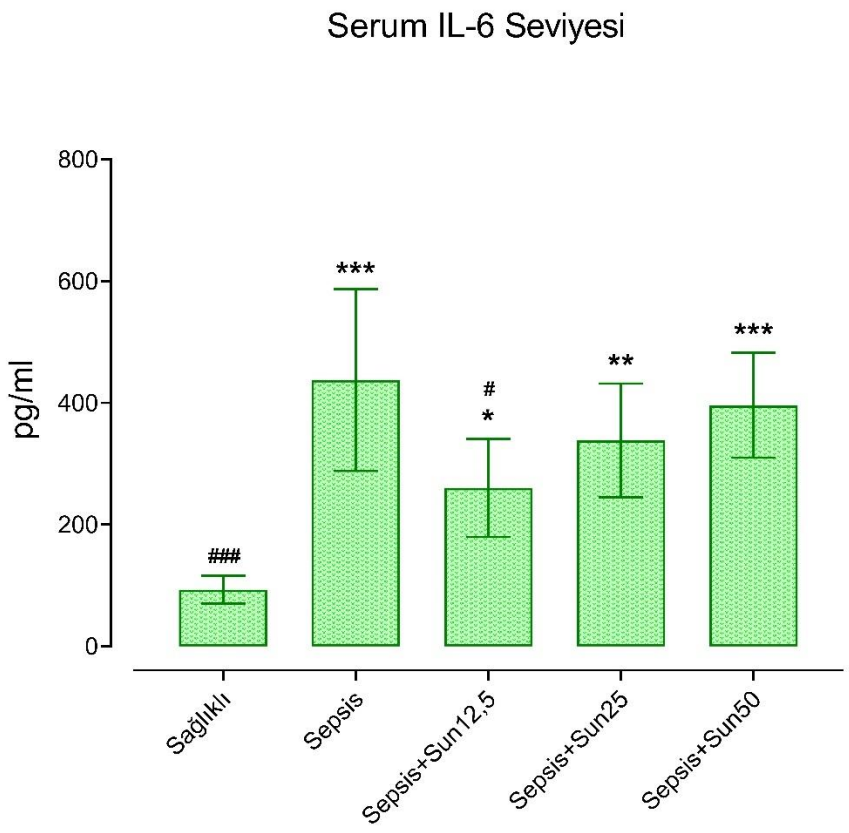


Şekil 6. Böbrek Dokusu TNF-α Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.7. Sunitinib Tedavisinin Serumda IL-6 Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman IL-6 seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu IL-6 seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir($p<0.001$). Sepsis+Sun12,5 grubu sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark içermesine rağmen sepsis grubu ile istatistiksel olarak daha derin bir anlamlı farklılık göstermiştir. Sepsis+Sun25 grubu ise sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesine rağmen sepsis grubuyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Şekil 7).

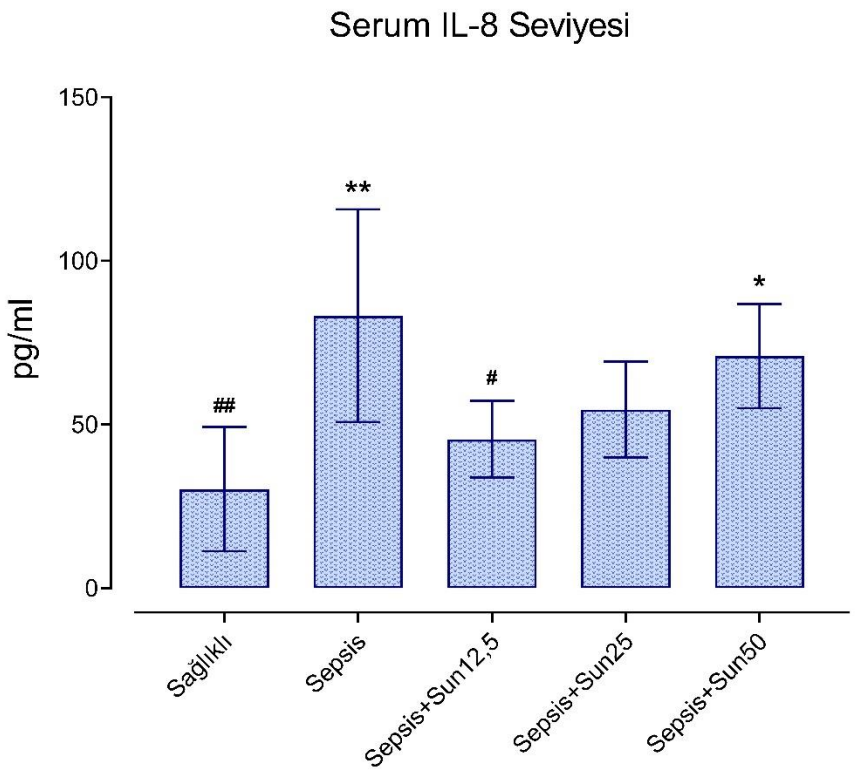


Şekil 7. Serum IL-6 Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.8. Sunitinib Tedavisinin Serumda IL-8 Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde IL-8 seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman IL-8 seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.01$). Sepsis grubu IL-8 seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir($p<0.01$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun12,5 grubu sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermemesine rağmen sepsis grubu ile anlamlı fark göstermiştir (Şekil 8).

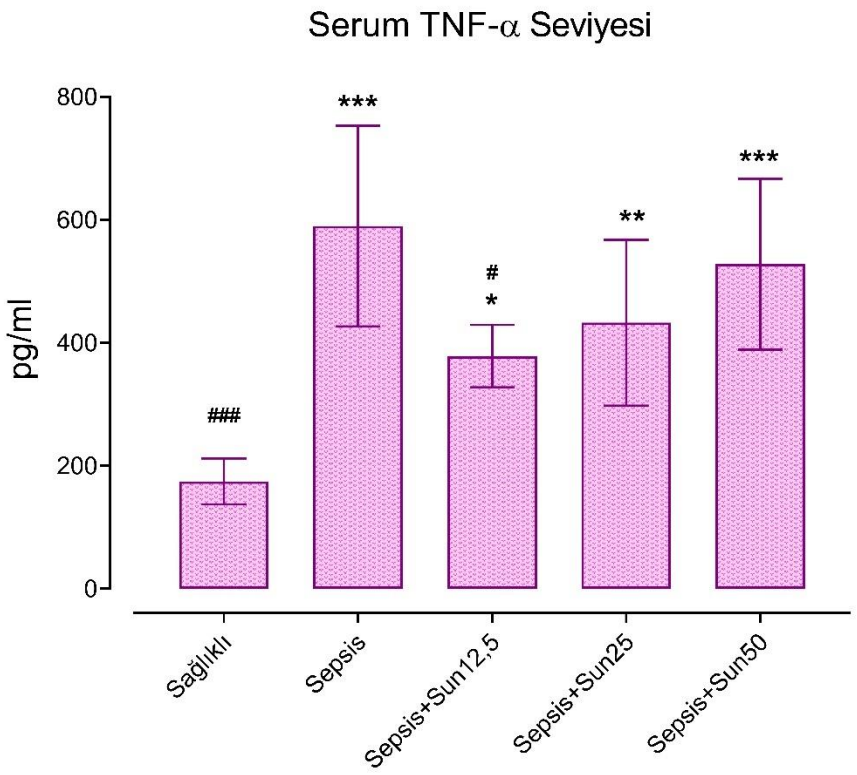


Şekil 8. Serum IL-8 Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.1.9. Sunitinib Tedavisinin Serumda TNF-α Üzerine Olan Etkileri

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız ELISA ölçümlerinde TNF-α seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman TNF-α seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu TNF-α seviyeleri incelendiğinde ise sitokin seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en iyi grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür (Şekil 9).



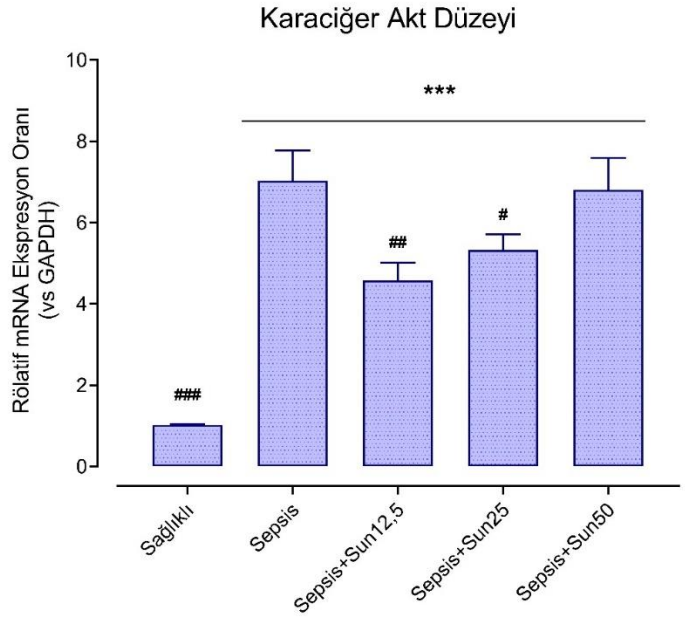
Şekil 9. Serum TNF-α Seviyeleri

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2. PCR Sonuçları

4.2.1. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda Akt mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif Akt mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif Akt mRNA ekspresyon seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif Akt mRNA ekspresyon seviyesi incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun25 grubunun da sepsis grubundan anlamlı derecede düşük ekspresyon seviyesine sahip olduğunu görmekteyiz. Ancak Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile eşit şiddette ekspresyon seviyesi verdiğini görmekteyiz (Şekil 10).

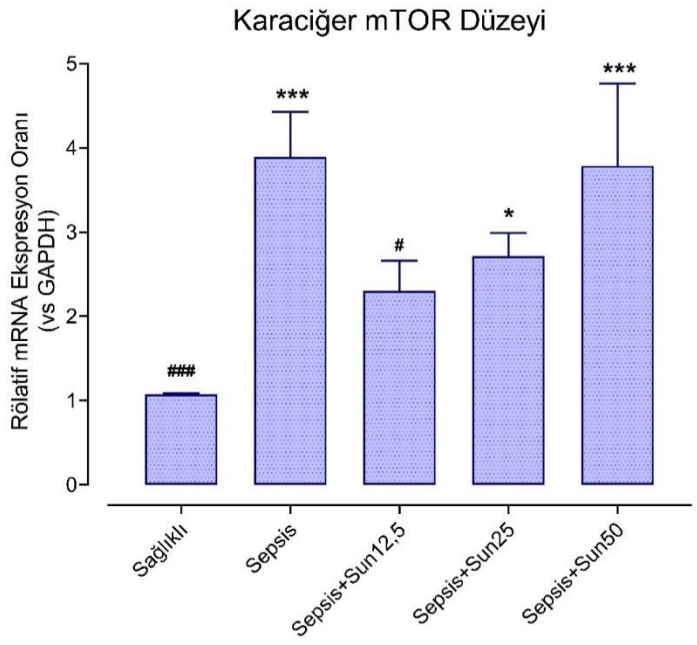


Şekil 10. Karaciğer Dokusu Akt mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.2. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda mTOR mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif mTOR mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif mTOR mRNA ekspresyon seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif rölatif mTOR mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sepsis grubuyla arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir. Ancak Sepsis+Sun25 grubu ve Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Şekil 11).

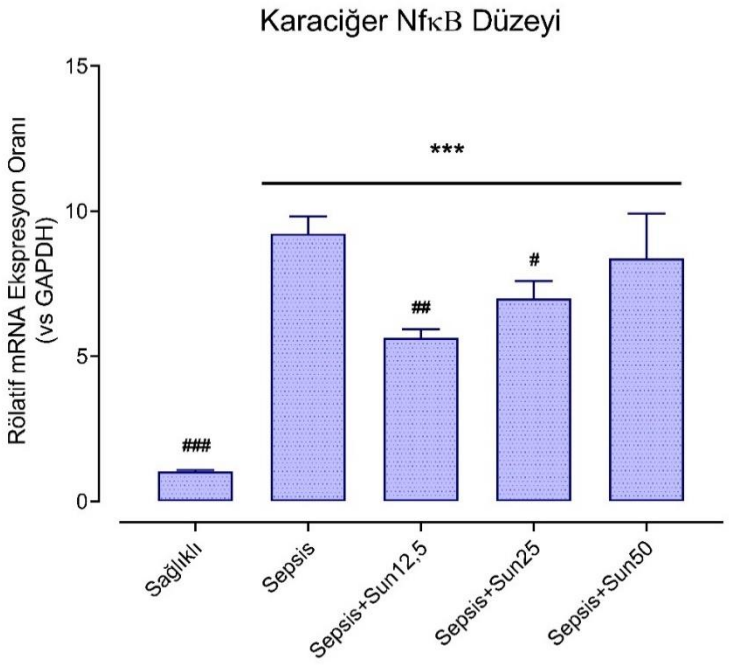


Şekil 11. Karaciğer Dokusu mTOR mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.3. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda Nfκβ mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif Nfκβ mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif Nfκβ mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif Nfκβ mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ve sepsis grubuyla arasında anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubu da sağlıklı grup ve sepsis grubuyla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir (Şekil 12).

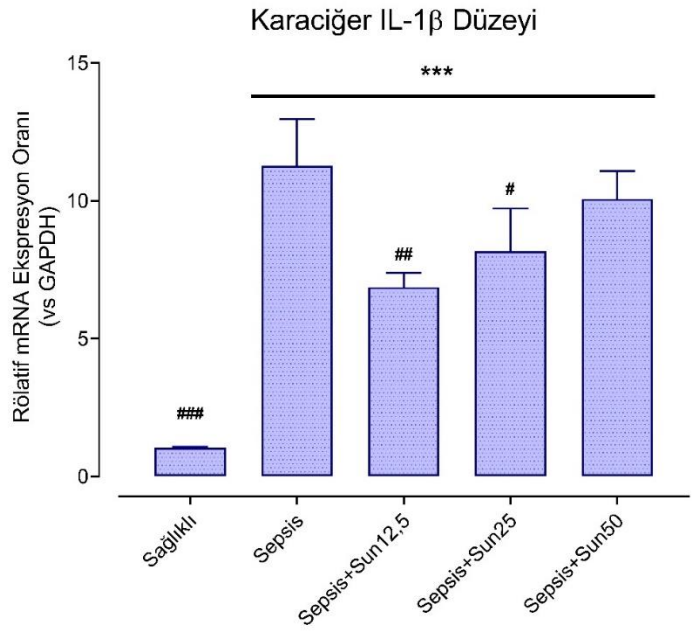


Şekil 12. Karaciğer Dokusu Nfκβ mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.4. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-1β mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif IL-1β mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif IL-1β mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif IL-1β mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen sepsis grubuyla arasında da anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubunun sepsis grubu ile ve de sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Şekil 13).

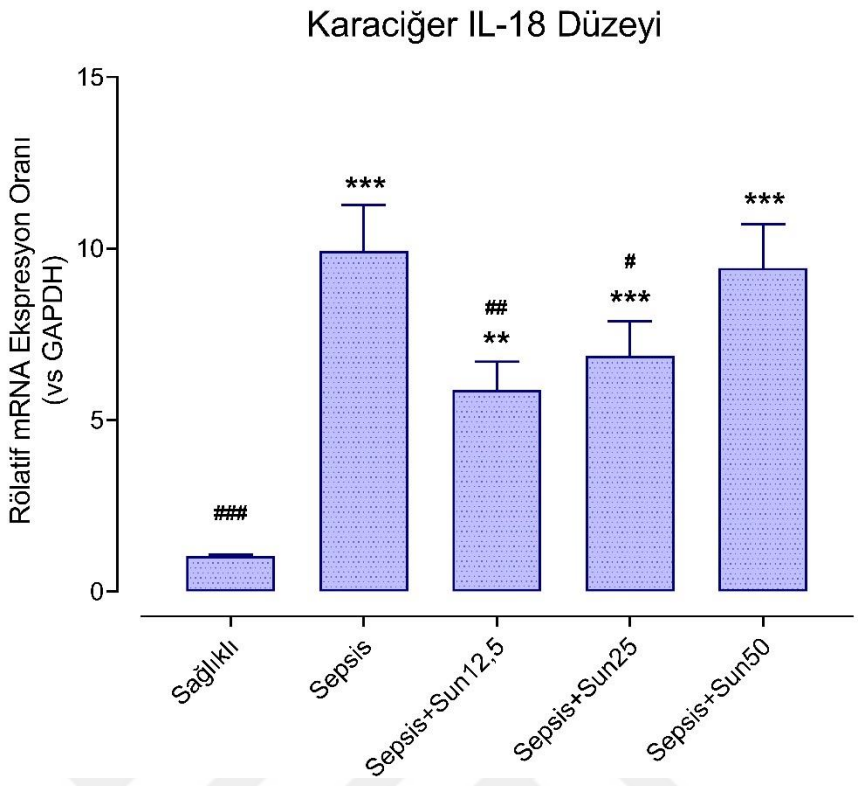


Şekil 13. Karaciğer Dokusu IL-1β mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.5. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda IL-18 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif IL-18 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif IL-18 mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif IL-18 mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grupla arasında anlamlı fark bulunmasına rağmen sepsis grubuyla da arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubunun sepsis grubu ile ve de sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ancak sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermektedir (Şekil 14).



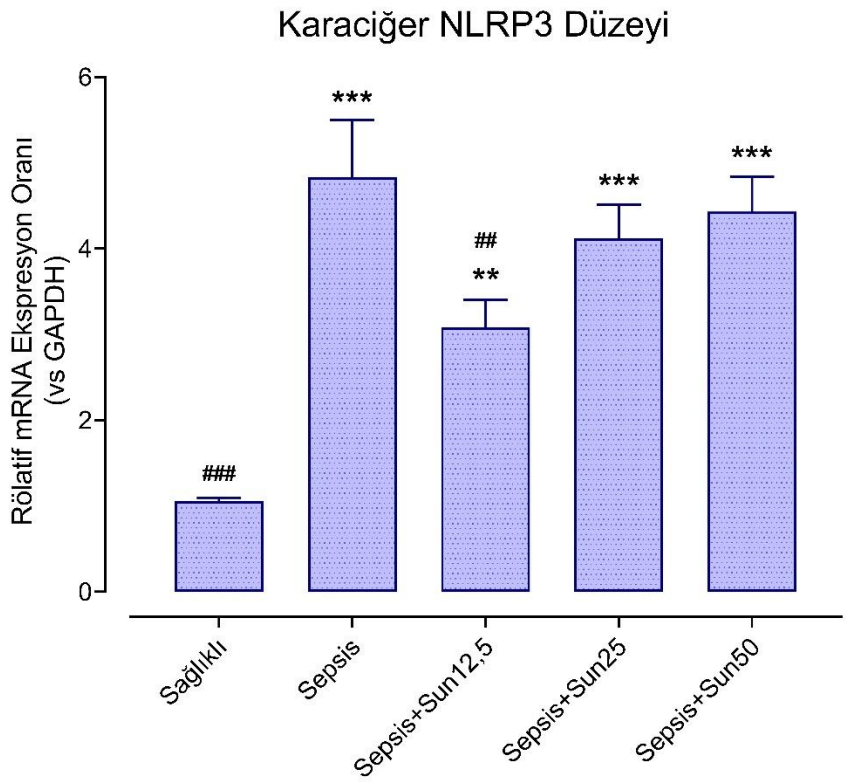
Şekil 14. Karaciğer Dokusu IL-18 mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.6. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda NLRP3 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif NLRP3 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif NLRP3 mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif NLRP3 mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen sepsis grubuyla arasında anlamlı fark

gözlemlenmiştir. Ancak Sepsis+Sun25 grubu ve Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ve sağlıklı grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Şekil 15).



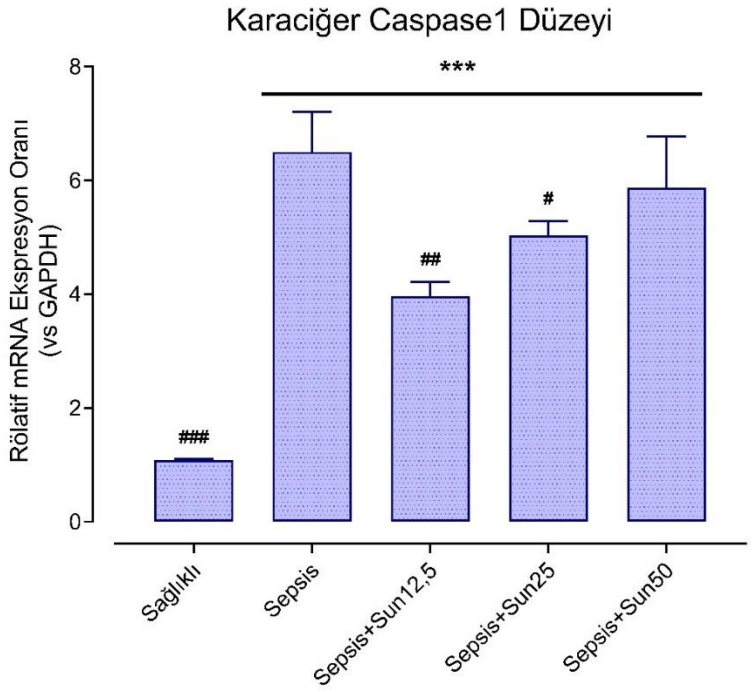
Şekil 15. Karaciğer Dokusu NLRP3 mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.7. Sunitinib Tedavisinin Karaciğer Dokusunda Caspase 1 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif Caspase 1 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif Caspase 1 mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür (p<0.001). Sepsis grubu rölatif Caspase 1 mRNA ekspresyon

seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen sepsis grubuyla da arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubunun sepsis grubu ile ve de sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Ancak Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ve sağlıklı grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Şekil 16).

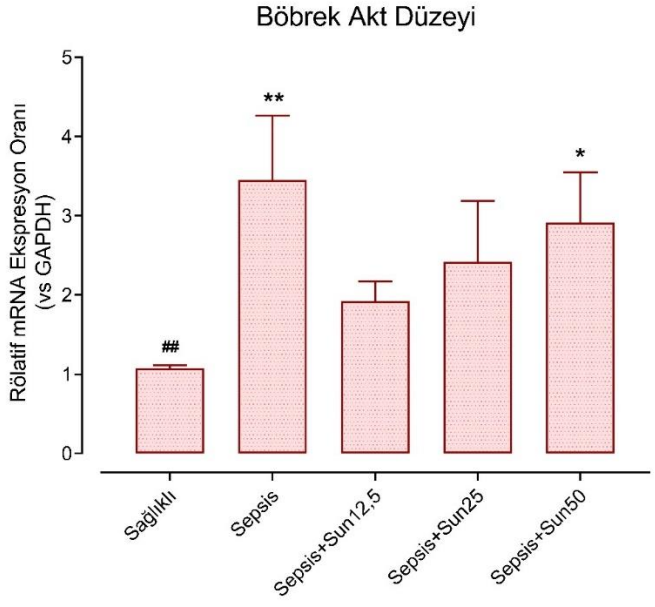


Şekil 16. Karaciğer Dokusu Caspase1 mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.8. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda Akt mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif Akt mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif Akt mRNA ekspresyon seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.01$). Sepsis grubu rölatif Akt mRNA ekspresyon seviyesi incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.01$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde en sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Ancak Sepsis+Sun12,5 grubu ve Sepsis+Sun25 grubunun sepsis grubundan ve sağlıklı grubundan istatistiksel olarak anlamlı farkı gözlemlenmemiştir. Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubuna yakın derecede ekspresyon seviyesi verdiğini görmekteyiz ve sağlıklı grubu ile arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir (Şekil 17).

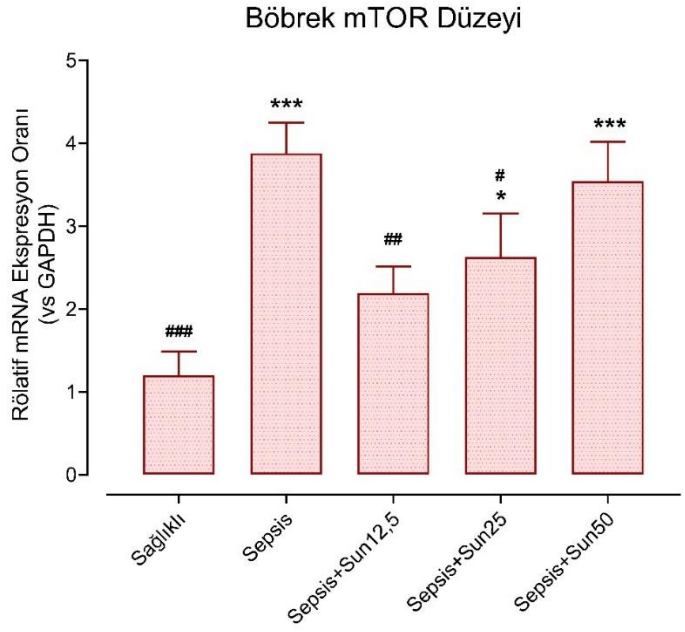


Şekil 17. Böbrek Dokusu Nfκβ mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.9. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda mTOR mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif mTOR mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif mTOR mRNA ekspresyon seviyesinin tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif rölatif mTOR mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sepsis grubuyla arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubu sepsis grubu ve sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun50 grubu ise sepsis grubuna yakın şiddette ekspresyon düzeyi vermiştir ve sağlıklı grubu ile arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir (Şekil 18).

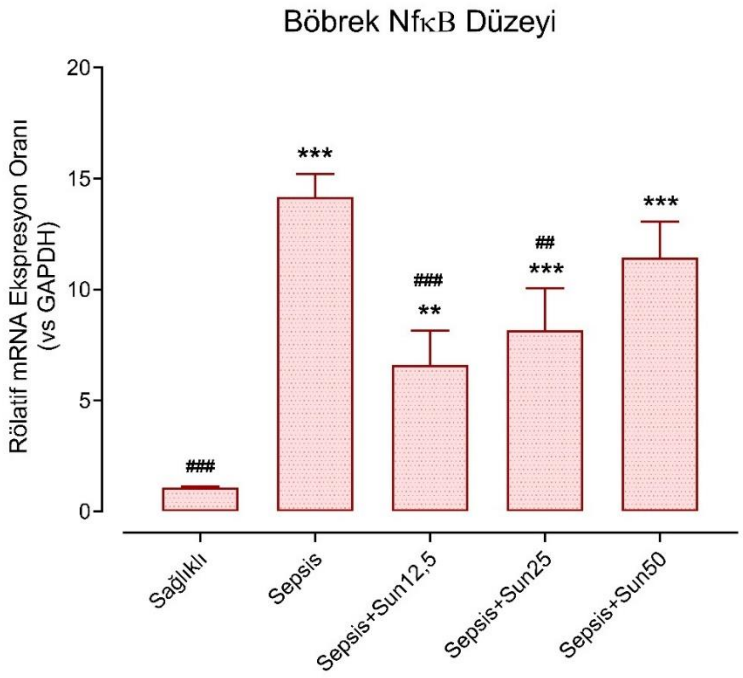


Şekil 18. Böbrek Dokusu mTOR mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.10. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda Nfκβ mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif Nfκβ mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif Nfκβ mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif Nfκβ mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grubu ve sepsis grubuyla arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubu Sepsis ve sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun50 grubunun ise sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir (Şekil 19).

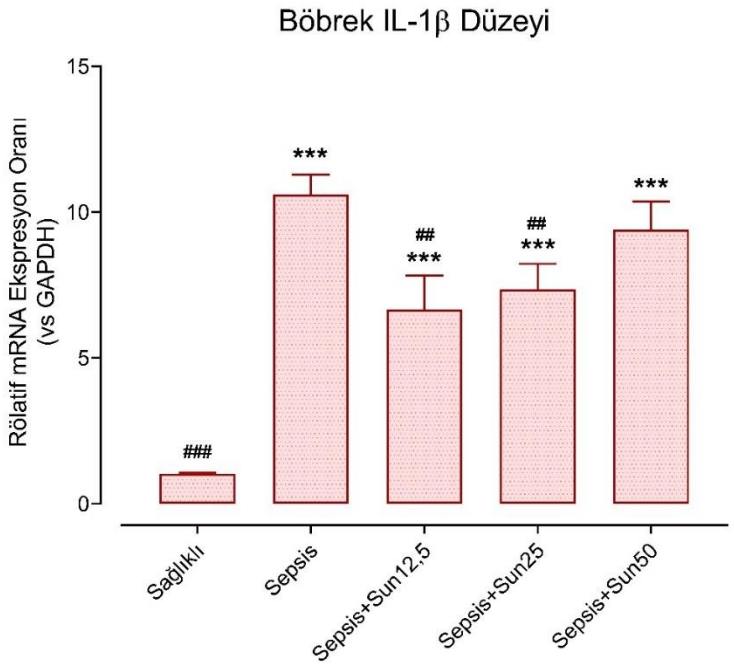


Şekil 19. Böbrek Dokusu Nfκβ mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.11. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-1β mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif IL-1β mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif IL-1β mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif IL-1β mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür. Sepsis+Sun12,5 ve Sepsis+Sun25 gruplarının sağlıklı grubu ve sepsis grubuyla arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun50 grubunun sepsis grubu ile ve de sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (Şekil 20).

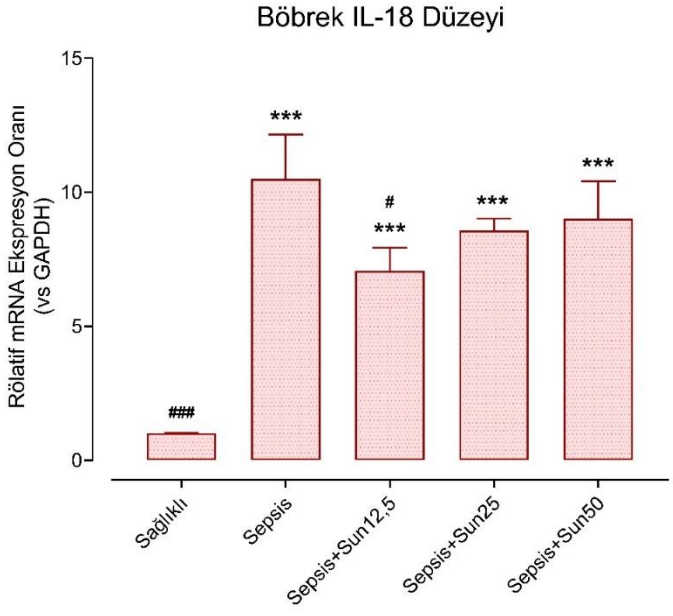


Şekil 20. Böbrek Dokusu IL-1β mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.12. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda IL-18 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif IL-18 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif IL-18 mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif IL-18 mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içerse de sepsis grubuyla arasında da anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubu ve Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ancak sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermektedir (Şekil 21).

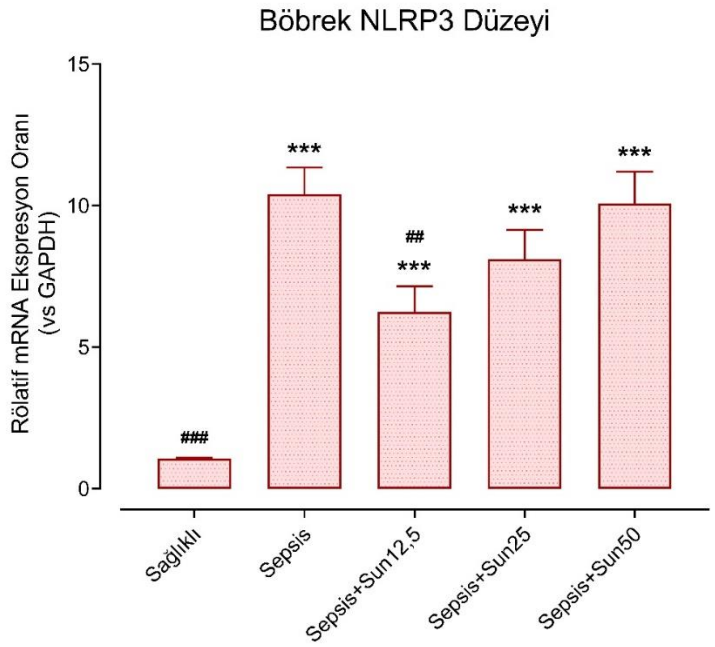


Şekil 21. Böbrek Dokusu IL-18 mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.13. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda NLRP3 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif NLRP3 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif NLRP3 mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif NLRP3 mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içerse de sepsis grubuyla arasında da anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubu ve Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ancak sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermektedir (Şekil 22).

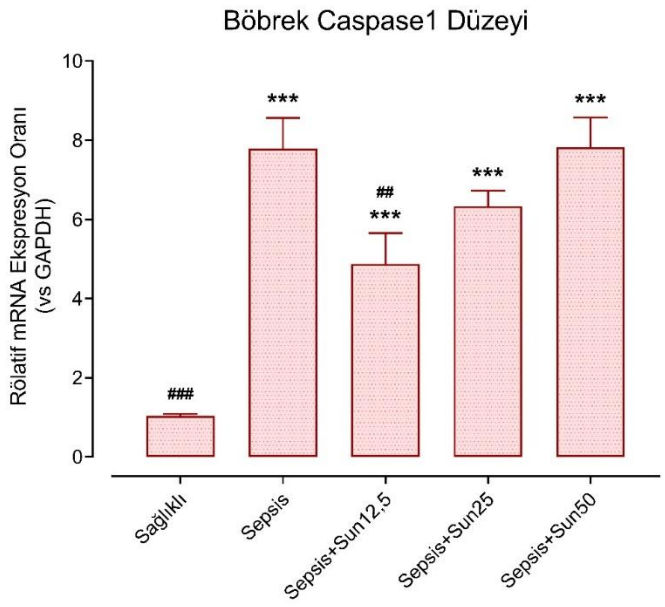


Şekil 22. Böbrek Dokusu NLRP3 mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.2.14. Sunitinib Tedavisinin Böbrek Dokusunda Caspase1 mRNA Ekspresyonuna Olan Etkisi

CLP ile sepsis indüklenmiş sıçanlarda birbirlerinden farklı dozlarda Sunitinib tedavisi almış gruplarla yaptığımız PCR değerlendirmelerinde rölatif Caspase 1 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağlıklı grup sonuçları incelendiği zaman rölatif Caspase 1 mRNA ekspresyon seviyeleri tüm gruplar arasında en düşük seviyede olduğu ve Sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklar içerdiği görülmüştür ($p<0.001$). Sepsis grubu rölatif Caspase 1 mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde ise ekspresyon seviyelerinin sağlıklı gruba göre oldukça artmış olduğu; ve sağlıklı grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p<0.001$). Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar içinde sağlıklı gruba en yakın sonuç veren grubun Sepsis+Sun12,5 grubu olduğu görülmüştür ve sağlıklı grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içerse de sepsis grubuyla arasında da anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Sepsis+Sun25 grubu ve Sepsis+Sun50 grubunun ise hiç tedavi almayan sepsis grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ancak sağlıklı grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içermektedir (Şekil 23).



Şekil 23. Böbrek Dokusu Caspase1 mRNA Ekspresyonu

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

4.3. Histopatoloji ve İmmunohistokimya Sonuçları

4.3.1. Histopatolojik Bulgular

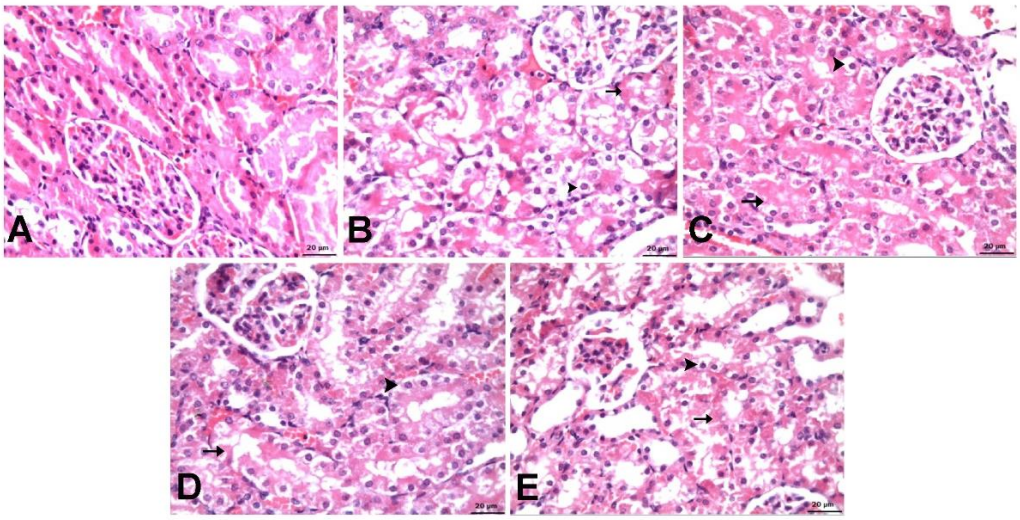
Karaciğer ve böbreğin histopatolojik incelemelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi (Tablo 4-5, $p < 0.05$)

Tablo 4. Böbrek Dokusu Histopatoloji Bulguları

Gruplar	Histopatolojik Bulgular		
	Hidropik dejenerasyon	**Nekroz**	**İntersitisyel nefritis**
Sağlıklı	$0,33\pm0,51^{a}$	$0,16\pm0,40^{a}$	$0,00\pm0,00^{a}$
Sepsis	$2,83\pm0,40^{b}$	$2,66\pm0,51^{b}$	$2,33\pm0,51^{b}$
Sepsis+Sun12.5	$1,16\pm0,40^{c}$	$1,00\pm0,00^{c}$	$0,83\pm0,40^{c}$
Sepsis+Sun25	$2,16\pm0,40^{d}$	$2,16\pm0,40^{d}$	$1,66\pm0,51^{d}$
Sepsis+Sun50	$2,66\pm0,51^{b}$	$2,66\pm0,51^{b}$	$2,33\pm0,51^{b}$

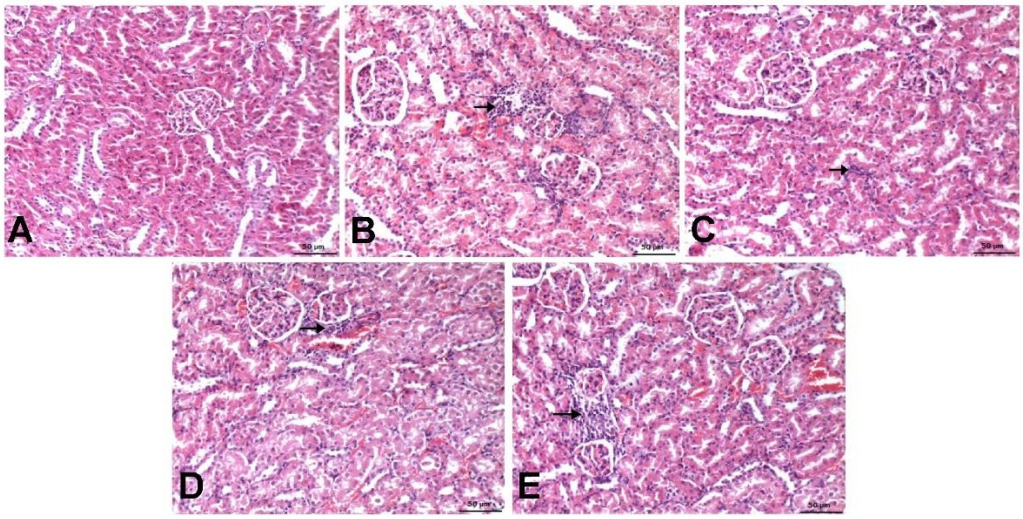
Böbrekte görülen histopatolojik değişimlerin istatistiksel analizi. ^{a,b,c,d} Gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p<0.05$).

Sağlıklı grubu ratların böbrekleri normal histolojik görünümdeydi. Diğer uygulama gruplarında histopatolojik olarak tubuler epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon ile nekroz, intertubuler alanlarda ise mononükleer hücre infiltrasyonlarına bağlı olarak gelişen intersitisyel nefritis görüldü. Tespit edilen bu histopatolojik bulgular Sepsis ve Sepsis+Sun50 gruplarında şiddetli, Sepsis+Sun25 grubunda orta, Sepsis+Sun12,5 grubunda ise hafif olarak gözlendi (Şekil 24-25).



Şekil 24. Böbrek H-E Boyaması, Hidropik Dejenerasyon ve Nekroz

A- Sağlıklı grubu. Normal histolojik görünüm, **B- Sepsis grubu.** Tubulus epitel hücrelerinde şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon ve nekroz, **C- Sepsis+Sun12.5 grubu.** Tubulus epitel hücrelerinde hafif düzeyde hidropik dejenerasyon ve nekroz, **D- Sepsis+Sun25 grubu.** Tubulus epitel hücrelerinde orta düzeyde hidropik dejenerasyon ve nekroz, **E- Sepsis+Sun50 grubu.** Tubulus epitel hücrelerinde şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon ve nekroz, (► hidropik dejenerasyon, → nekroz). Böbrek, H-E.



Şekil 25. Böbrek H-E Boyaması, İnterstisyel Nefritis

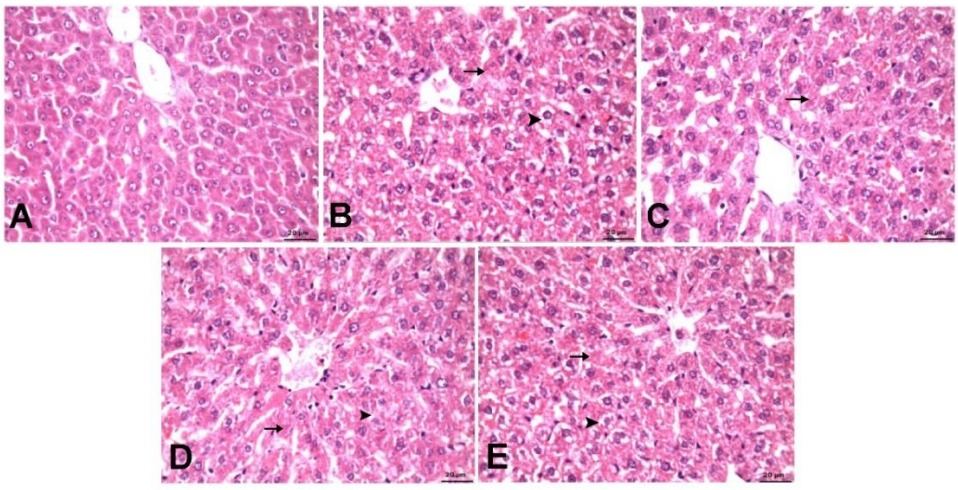
A- Sağlıklı grubu. Normal histolojik görünüm, B- Sepsis grubu. İntertubuler alanlarda şiddetli düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları, C- Sepsis+Sun 12.5 grubu. İntertubuler alanlarda hafif düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları, D- Sepsis+Sun 25 grubu. İntertubuler alanlarda orta düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları, E- Sepsis+Sun 50 grubu. İntertubuler alanlarda şiddetli düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları (→). Böbrek, H-E.

Tablo 5. Karaciğer Dokusu histopatoloji Bulguları

	Histopatolojik Bulgular		
Gruplar	**Hidropik dejenerasyon**	**Nekroz**	**Mononükleer hücre infiltrasyonları**
Sağlıklı	0,33±0,51[a]	0,16±0,40[a]	0,00±0,00[a]
Sepsis	3,00±0,40[b]	2,83±0,40[b]	2,66±0,51[b]
Sepsis+Sun12.5	0,33±0,51[a]	1,16±0,40[c]	0,83±0,40[c]
Sepsis+Sun25	1,00±0,00[c]	2,00±0,00[d]	1,66±0,51[d]
Sepsis+Sun50	2,83±0,40[b]	2,66±0,51[b]	1,83±0,40[b]

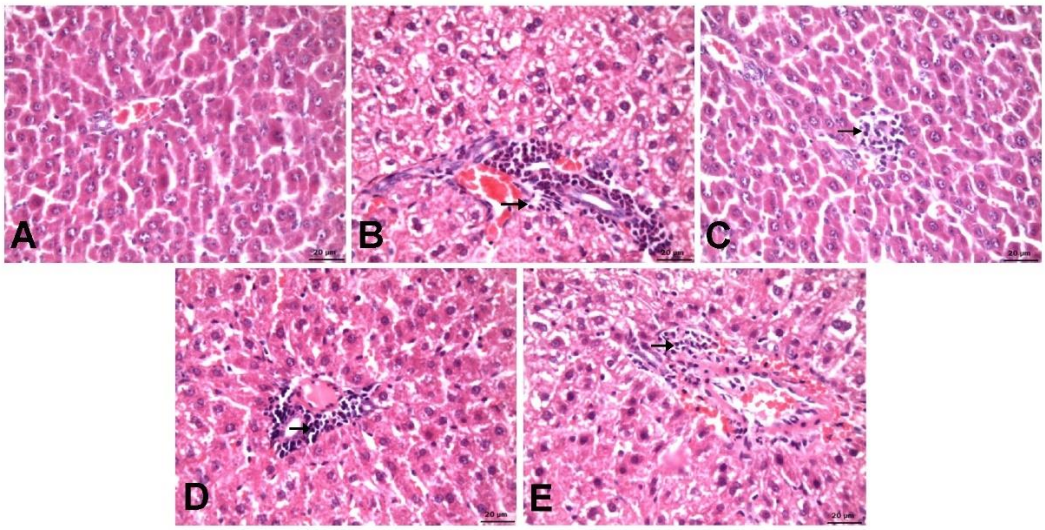
Karaciğerde görülen histopatolojik değişimlerin istatistiksel analizi. [a,b,c,d] Gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p<0.05$).

Sağlıklı grubundaki ratların karaciğerleri normal histolojik görünümdeydi. Diğer uygulama gruplarında histopatolojik olarak hepatositlerde hidropik dejenerasyon, nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü. Tespit edilen bu histopatolojik bulgulardan hidropik dejenerasyon Sepsis ve Sepsis+Sun50 gruplarında şiddetli, Sepsis+Sun25 grubunda hafif düzeydeydi. Sepsis+Sun 2.5 grubunda ise önemli düzeyde hidropik dejenerasyona rastlanmadı. Nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonları da Sepsis ve Sepsis+Sun50 gruplarında şiddetli, Sepsis+Sun25 grubunda orta, Sepsis+Sun12.5 grubunda hafif seviyedeydi (Şekil 26-27).



Şekil 26. Karaciğer H-E Boyaması, Hidropik Dejenerasyon ve Nekroz

A- Sağlıklı grubu. Normal histolojik görünüm, **B- Sepsis grubu.** Şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon ve nekroz, **C- Sepsis+Sun12.5 grubu.** Hafif düzeyde nekroz, **D- Sepsis+Sun25 grubu.** Hafif düzeyde hidropik dejenerasyon ve orta düzeyde nekroz, **E- Sepsis+Sun50 grubu.** Şiddetli düzeyde hidropik dejenerasyon ve nekroz, (► hidropik dejenerasyon, → nekroz). Karaciğer, H-E



Şekil 27. Karaciğer H-E Boyaması, mononükleer hücre infiltrasyonları

A- Sağlıklı grubu. Normal histolojik görünüm, **B- Sepsis grubu.** Şiddetli düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları, **C- Sepsis+Sun12.5 grubu.** Hafif düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları, **D- Sepsis+Sun25 grubu.** Orta düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları, **E- Sepsis+Sun50 grubu.** Orta düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonları (→). Karaciğer, H-E.

4.3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

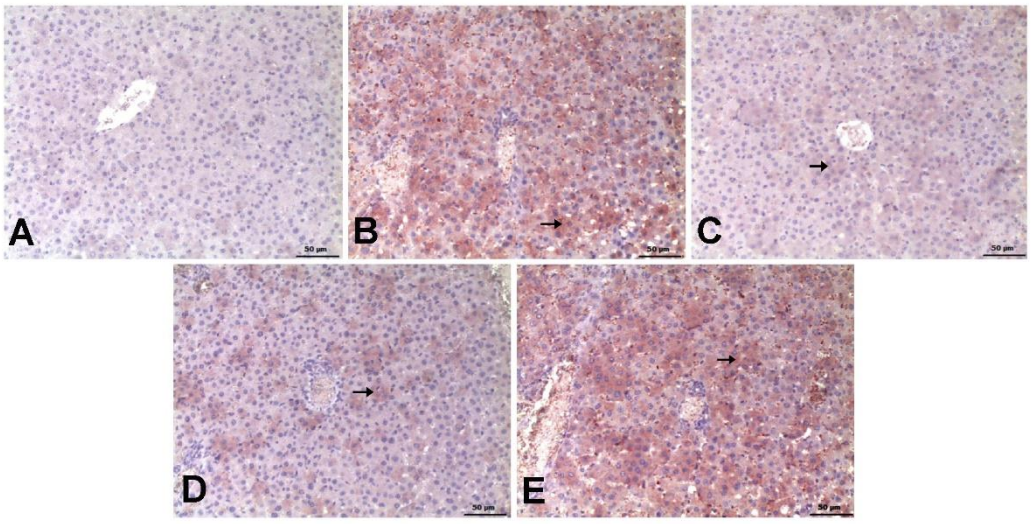
İmmunohistokimyasal olarak karaciğerde 8-OhDG, böbrekte APG5L ile yapılan boyamalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi (Tablo 6, $p < 0.05$).

Tablo 6. İmmunohistokimyasal Analiz Sonuçları

Gruplar	8-OhDG	APG5L
Sağlıklı	$0,16\pm0,40^{a}$	$0,66\pm0,51^{a}$
Sepsis	$2,83\pm0,40^{b}$	$2,83\pm0,40^{b}$
Sepsis+Sun12.5	$1,66\pm0,51^{c}$	$0,83\pm0,40^{a}$
Sepsis+Sun25	$1,00\pm0,00^{d}$	$1,66\pm0,00^{c}$
Sepsis+Sun50	$2,83\pm0,40^{b}$	$2,66\pm0,51^{b}$

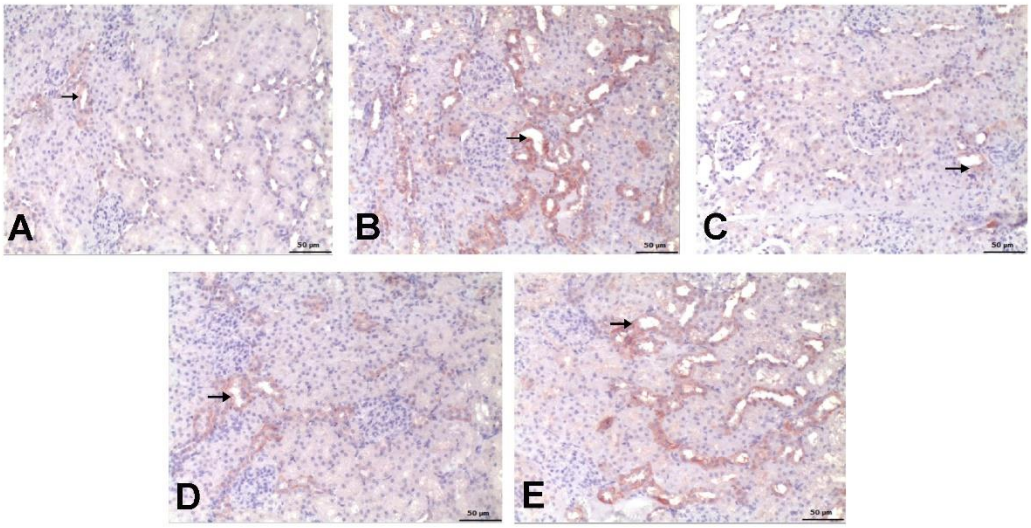
Karaciğerde 8-OhDG ile böbrekte APG5L ile yapılan immunohistokimyasal boyamalardaki immunpozitifliklerin istatistiksel analizi. ^{a,b,c,d} Gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p<0.05$).

Karaciğerdeki 8 -OhDG immunpozitiflikleri Sepsis ve Sepsis+Sun50 gruplarında şiddetli, Sepsis+Sun25 grubunda orta, Sepsis+Sun12.5, sağlıklı gruplarında hafif olarak gözlendi. Böbrekteki APG5L immunpozitifliklerine ise sağlıklı grubunda önemli düzeyde rastlanmazken, Sepsis ve Sepsis+Sun50 gruplarında şiddetli, Sepsis+Sun25 grubunda orta, Sepsis+Sun12,5 grubunda hafif düzeyde rastlandı (Şekil 28-29).



Şekil 28. Karaciğer Karaciğerdeki 8 -OhDG IHC Boyaması

A- Sağlıklı grubu. İmmun negatiflik, **B- Sepsis grubu.** Şiddetli düzeyde, **C- Sepsis+Sun12.5 grubu.** Hafif düzeyde, **D- Sepsis+Sun25 grubu.** Orta düzeyde, **E- Sepsis+Sun50 grubu.** Şiddetli düzeyde 8-OhDG immunpozitifliği (→). Karaciğer, IHC.

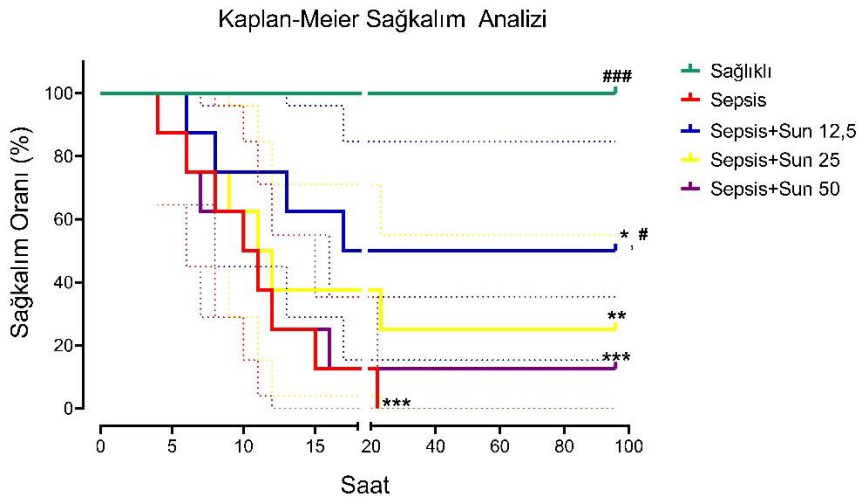


Şekil 29. Böbrek APG5L IHC Boyaması

A- Sağlıklı grubu. Hafif düzeyde, **B- Sepsis grubu.** Şiddetli düzeyde, **C- Sepsis+Sun12.5 grubu.** Hafif düzeyde, **D- Sepsis+Sun25 grubu.** Orta düzeyde, **E- Sepsis+Sun50 grubu.** Şiddetli düzeyde APG5L immunpozitifliği (→). Böbrek, IHC.

4.4. Sağkalım Analizi Sonuçları

Yapılan sağkalım analizi sonucunda sağlıklı grubu %100 sağkalım oranı ile deneyi tamamlamıştır. Sepsis grubu ise tüm gruplar arasında en düşük sağkalım oranına sahip olan grup olmuştur. Sepsis oluşturulup Sunitinib tedavisi alan gruplar arasında en yüksek sağkalım oranına sahip olan grup Sepsis+Sun12,5 grubu olmuştur ve sepsis grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek sağkalım oranı vermiştir. Bu grubu sırasıyla Sepsis+Sun25 ve Sepsis+Sun50 grupları izlemiştir. Ancak bu iki grup sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermezken sağlıklı grup ile aralarında anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 30).



Şekil 30. Kaplan Meier Sağkalım Analizi

Sağlıklı grup ile kıyaslamada *p<0.05'i, **p<0.01'i,*** p<0.001'i ifade etmektedir. Sepsis ile kıyaslamada #p<0.05'i, ##p<0.01'i, ### p<0.001'i ifade etmektedir

5. TARTIŞMA

Sepsis yalnızca modern çağa ait bir problem değildir. Kadim zamanlarda şiirlere konu olan bir ögeydi. Mevcut tanımlar sepsisin, enfeksiyona karşı sistemik, düzensiz inflamatuar konakçı tepkisinin neden olduğu hayatı tehdit eden bir organ fonksiyon bozukluğu olduğunu açıklamaktadır (92). Sepsis, ciddi doku hasarı, çoklu organ yetmezliği ve hipotansiyon nedeniyle yüksek düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Sepsis için birçok tedavi stratejisi mevcut olmasına rağmen, sepsis ilişkili ölüm oranları son yıllarda %18'den %40'a çıkmıştır ve dünya çapında her yıl yaklaşık 19 milyon sepsis vakası kaydedilmektedir (93). Milyonlarca sepsis hastası ve sepsisin mortalitesi göz önünde bulundurulduğu zaman sepsisle ilgili tedavi yaklaşımları son derece önem arz etmektedir. Sepsis üzerine yapılan tedavi çalışmaları aslında başarısızlıklarla doludur. Hatta bu alan için ilaç mezarlığı tabiri bile kullanılmıştır (92). Bu sebeple, bu başarısızlıklardan alınan derslerle birlikte yeni ilaçların ve yeni tedavi stratejilerinin sepsiste denenmesi şarttır. Kanser tedavisindeki immünolojik ilaçlarla elde edilen başarı sepsis tedavisi açısından bu ilaçları da güçlü adaylar kılmıştır. Çünkü sepsis ve kanser birçok ortak immünolojik hadiseyi paylaşmaktadır. Monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörü ilaçlar bu açıdan değerlendirmeye değer ilaçlar arasında yer almaktadır (92).

VEGF, önemli pro-anjiyojenik aktiviteye sahip, endotel hücreleri üzerinde mitojenik ve anti-apoptotik etkiye sahip, vasküler geçirgenliği artıran, hücre göçünü teşvik eden vb. bir büyüme faktörünü temsil eder. Bu etkilerden dolayı normal ve patolojik anjiyojenik süreçlerin düzenlenmesinde aktif olarak katkıda bulunur. anti-VEGF ve anti-VEGFR tedavilerini kullanarak kanserde veya diğer patolojik süreçlerde anjiyogenezin bloke edilmesinin son derece önemli olduğu düşünülmektedir (94). PDGF, öncelikle mezenkimal kökenli hücrelerin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve göçünü destekler. PDGF sinyallemesindeki değişiklikler, kanser, fibroz, nörolojik durumlar ve ateroskleroz gibi çok çeşitli patolojik durumlarda gözlemlenmiştir (95).

VEGF, PDGF ve c-kit yolaklarını hedef alan ilaçlar, ilerlemiş RCC ve GIST tedavisinde devrim yaratmıştır. Sunitinib, diğer hedeflerin yanı sıra VEGFR, PDGFR alfa ve beta ve c-kit'i bloke eden bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib, bu yollara müdahale ederek, aksi takdirde anjiyogenezi ve hücresel proliferasyonu tetikleyecek olan aşağı yöndeki hücresel sinyalleşme basamaklarını inhibe edebilir. Bu özelliklerin metastatik RCC ve rezeke edilemeyen GIST tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hipertansiyon, el-ayak sendromu

ve ishal gibi yan etkilerin çoğu genellikle iyi bir şekilde kontrol altına alınabilir. Sunitinibin metastatik meme, kolorektal ve akciğer kanserleri dahil diğer tümör tiplerindeki etkinliğini belirlemek için klinik çalışmalar devam etmektedir (96). Ancak literatürü incelediğimizde Sunitinib'in sepsis üzerine olan etkilerinin incelenmediğini gördük. Bunun üzerine çalışmamızda literatürde olan bu eksikliği gidermeyi ve literatüre yeni veriler sunmayı hedefledik.

Çalışmamızda sepsis tedavisinde sunitinibin etkinliğini çekal ligasyon ve delme yöntemiyle oluşturulan sepsiste göstermeye çalıştık. İlk olarak deney hayvanlarından elde ettiğimiz kan, karaciğer ve böbrek dokusu örneklerinde proinflamatuar sitokin seviyelerini ölçtük. Serum IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeyleri incelendiği zaman sunitinib tedavisinin 12,5 ve 25 mg/kg dozda kullanılması ile sepsiste serumdaki ilgili proinflamatuar sitokinn seviyelerinin düştüğü görülmüştür. 50 mg/kg dozda yapılan sunitinib tedavisinin ise herhangi bir proinflamatuar sitokin seviyesi düşüklüğü sağlamadığı, aksine sepsis grubu ile son derece yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak sepsis grubuna göre düşüşün IL-6 ve TNF-α düzeylerinde olduğu ve sadece 12,5 mg/kg sunitinib tedavisi ile gerçekleştiği görülmüştür. Karaciğer dokusundan yapılan incelemelerde TNF-α düzeylerinin 12,5 ve 25 mg/kg dozda sunitinib tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. 50 mg/kg dozda yapılan sunitinib tedavisinin ise herhangi bir proinflamatuvar sitokin seviyesi düşüklüğü sağlamadığı, aksine sepsis grubu ile son derece yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ise 12,5 mg/kg dozda yapılan sunitinib tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Böbrek dokusundan yapılan incelemelerde TNF-α düzeylerinin 12,5 ve 25 mg/kg dozda sunitinib tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. 50 mg/kg dozda yapılan sunitinib tedavisinin ise herhangi bir proinflamatuar sitokin seviyesi düşüklüğü sağlamadığı, aksine sepsis grubu ile son derece yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ise 12,5 mg/kg dozda yapılan sunitinib tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür

Sonuçlarımız incelendiğinde Sunitinib'in 12,5 ve 25 mg/kg gibi daha düşük dozlarda proinflamatuar sitokin seviyelerini azaltabileceğini görüyoruz. Özellikle 12,5 mg/kg dozda sunitinibin sepsis ile artan inflamasyonun şiddetini azaltmadaki etkinliği daha belirgin olmaktadır. Keratinositler üzerinde yapılan bir çalışmada sunitinib tedavisinin psöriyazis benzeri inflamasyonu engellediği gösterilmiştir (97). Yapılan başka bir çalışmada ise Sunitinibin β-kateinin/c-Myc yolunu baskılayarak ve Bcl-6 ile Kaspaz-3'ü yeniden dengeleyerek inflamasyonla ilişkili faktörleri aşağı düzenlediği gösterilmiştir (9). Bu iki

örnekte de olduğu gibi sunitinibin proinflamatuar sitokin seviyelerini azaltarak enflamasyonu zayıflattığı görülmektedir. Bu özelliği ile de sepsiste görülen hiperinflamasyon durumunda faydalı olabileceği ön görülebilir.

Karaciğer dokusundan yapılan PCR sonuçları incelendiğinde 12,5 mg/kg dozda Sunitinib tedavisi ile Akt, mTOR, IL-1β, IL-18, NLRP3, Nfκβ ve Caspase1 düzeylerinin sepsis grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü ve sağlıklı gruba yaklaştığı görülmüştür. 25 mg/kg dozda Sunitinib tedavisi ile mTOR, IL-1β, IL-18, Nfκβ ve Caspase1 düzeylerinin sepsis grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü ve sağlıklı gruba yaklaştığı görülmüştür. Ancak Akt ve NLRP3 düzeyleri açısından sepsis grubundan istatistiksel olarak bir fark gösterememiştir. 50 mg/kg dozda sunitinib ile yapılan tedavinin karaciğer dokusundaki sonuçlarını incelediğimiz zaman ise sağlıklı gruptan anlamlı derecede farklı olduğu görülmüş ve tüm parametrelerde sepsis grubuyla benzer sonuçlar vermiştir.

Böbrek dokusundan yapılan PCR sonuçları incelendiğinde 12,5 mg/kg dozda Sunitinib tedavisi ile mTOR, IL-1β, IL-18, NLRP3, Nfκβ ve Caspase1 düzeylerinin sepsis grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü ve sağlıklı gruba yaklaştığı görülmüştür. Ancak Akt düzeyleri açısından sepsis grubundan herhangi bir fark göstermemiştir. 25 mg/kg dozda Sunitinib tedavisi ile mTOR, IL-1β ve Nfκβ düzeylerinin sepsis grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü ve sağlıklı gruba yaklaştığı görülmüştür. Ancak Akt, IL-18, Caspase1 ve NLRP3 düzeyleri açısından sepsis grubundan istatistiksel olarak bir fark gösterememiştir. 50 mg/kg dozda sunitinib ile yapılan tedavinin böbrek dokusundaki sonuçlarını incelediğimiz zaman ise sağlıklı gruptan anlamlı derecede farklı olduğu ve tüm parametrelerde sepsis grubuyla benzer sonuçlar vermiştir.

Karaciğer ve böbrek dokusunda yapılan PCR sonuçları beraber ele alındığında Sunitinib tedavisinin düşük dozda karaciğer ve böbrekteki IL-1β, IL-18, NLRP3, Nfκβ ve Caspase1 yolağının ekspresyonlarını azalttığını göstermekteyiz. Böylelikle inflamasyonda önemli bir yolak olan inflamazom yolağını zayıflatarak sepsis ve benzeri durumlarda faydalı olabileceği ön görülebilir. Sunitinib tedavisi ile inflamatuar parametrelerin bazısının arttığı literatürde kısıtlı sayıda çalışma ile gösterilmiş (98). Ancak bu çalışmalar oldukça az sayıda olmakla beraber, sunitinibin artan dozlarında sonuçlarımızda gördüğümüz gibi artan proinflamatuar sitokin seviyeleri ve inflamatuar yolaklar sunitinibin bu etkisi destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızda görüldüğü üzere en düşük dozda yapmış olduğumuz sunitinib tedavisi ile sunitinibin bu etkilerinin aşılabileceği görülmektedir. Ayrıca sunitinib ile

aynı grup ilaç olan sorafenibin de inflamasyonu azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (99).

Ayrıca yapılan H&E boyama sonuçları incelendiğinde karaciğer ve böbrek dokusunda düşük doz-12,5 mg/kg dozda yapılan sunitinib tedavisi ile inflamasyonun sepsis grubuna göre son derecede azaldığı ancak 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozda yapılan tedaviler sonucunda H&E boyama sonucu incelenen inflamasyon parametrelerinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu ve sepsis grubuna benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Tüm verileri ele aldığımızda 12,5 mg/kg sunitinib dozu ile daha iyi bir sepsis tedavisinin olabileceğini görmekteyiz. 25 mg/kg dozda sunitinib tedavisi ise sadece bazı parametrelerde iyileşme sağlamıştır. 50 mg/kg dozda ise sunitinib neredeyse sepsis grubu ile benzer sonuçlar vermiştir. IHC sonuçlarına bakıldığında da benzer verileri görmekteyiz. Karaciğer 8-OhDG IHC boyamasının sonuçları incelendiğinde Sepsis+Sun50 grubunun sepsis grubuna benzer sonuçlar verdiği ancak Sepsis+Sun12,5 ve Sepsis+Sun25 gruplarının ise sağlıklı gruba yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada 8-OhDG seviyelerinin düşürülmesi ile sepsise bağlı organ hasarının azaltıldığı gösterilmiştir (100). Başka bir çalışmada ise resveratrol ile yapılan bir sepsis tedavisinde 8-OHdG seviyelerinin azalmasının karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir (101). Bu iki örmekte olduğu gibi 8-OHdG seviyelerinin düşmesi sepsiste karaciğer hasarının azaldığının göstergesidir. Sepsis+Sun12,5 ve Sepsis+Sun25 gruplarının yapmış olduğu 8-OHdG seviyelerindeki azalma sunitinibin sepsise bağlı karaciğer hasarında uygun dozda kullanımının faydalı olabileceği yönündedir. Böbrek hasarında APG5L seviyelerinin arttığı yapılan laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (102). Yapılan 12,5 mg/kg dozda sunitinib tedavisiyle de böbrek APG5L seviyesinin düştüğü ve sağlıklı gruba yaklaştığı görülmüştür. Uygun bir dozda yapılacak olan sunitinib tedavisiyle sepsisteki böbrek hasarından korunmak ihtimal olarak gözükmektedir. Yapmış olduğumuz sağkalım çalışması sonucunda Sepsis+Sun12,5 grubunun sağlıklı gruba en yakın sağkalım sonucu veren grup olduğunu görmekteyiz. Sepsis+Sun25 ve Sepsis+Sun50 gruplarının sağkalım oranları sağlıklı gruptan uzaklaşmış olup sepsis grubuna yaklaşmıştır. Sağkalıma 12,5 mg/kg dozda yapılan tedavinin etkisinin en iyi düzeyde olduğu görülmektedir.

Tüm veriler ele alındığında sepsiste Sunitinib tedavisinin kullanılabilecek bir ajan olup olmayacağına dair veriler literatüre sunulmuştur. Farklı dozlar kullanılarak yapılan bu

çalışmada sunitinibin düşük dozda sepsisin zararlarına karşı konağı daha etkin koruyabileceği görülmüştür. Doz arttıkça, özellikle 50mg/kg dozda kullanılan sunitinibin sepsis grubuyla yakın sonuçlar verdiği ve sepsis tedavisinde herhangi bir pozitif katkısının olmadığını söylemek mümkündür. Total sağkalım yüzdesi de incelendiğinde düşük doz sunitinibin mortaliteyi diğer tedavi gruplarına ve sepsis grubuna göre azalttığı görülmüştür. Literatürde sunitinibin sepsis tedavisinde kullanımına yönelik ilk çalışma olması sebebiyle bazı limitasyonları da içermektedir. Ancak sunitinib ve sepsis üzerine yapılacak olan yeni çalışmalar için de bir kapı aralamaktadır. Uygun dozlam seçimiyle sunitinibin sepsis tedavisinde yerini almasının muhtemel olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, bir tirozin kinaz inhibitörü olan Sunitinib'in CLP ile indüklenmiş sepsis modelindeki etkileri farklı dozlar kullanılarak incelenmiştir ve literatüre önemli bilgiler sunulmuştur. Monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörü ilaçlar son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve özellikle kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılır olmuşlardır. Sepsisin de kanserle ortak birçok immün disregülasyonu içermesi sebebiyle bu ilaçların sepsis tedavisinde de kullanımının faydalı olup olmayacağı sorusu akıllara gelmiştir. Tezimize başlarken bu soruya verilecek cevaplardan birisini bulmak üzere bu çalışmayı gerçekleştirdik. Çalışmamızın sonucunda uygun dozlam ile yapılacak Sunitinib tedavisinin sepsise bağlı artan proinflamatuar sitokin seviyelerini düşürebileceği, inflamatuar yolaklara ait proteinlerin mRNA ekspresyonlarını azaltabileceği, organ hasarlarıyla spesifik bazı belirteçlerin düzeyini düşürebileceği ve sağkalım sonucunu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak uygun dozda Sunitinib tedavisinin sepsiste faydalı olabileceği ön görülmektedir. Çalışmamız gelecek çalışmalar için bir ön basamak çalışma olma niteliği taşımaktadır. Yapılacak kapsamlı moleküler çalışmalar ile Sunitinibin sepsisteki etkinliğinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. Acta Clin Croat. 2022;61(Suppl 1):67-72.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
3. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. Braz J Med Biol Res. 2019;52(4):e8595.
4. Marshall JC, Dellinger RP, Levy M. The Surviving Sepsis Campaign: a history and a perspective. Surgical infections. 2010;11(3):275-81.
5. Martin-Loeches I, Perner A. Focus on infection and sepsis in intensive care patients. Intensive Care Medicine. 2016;42(4):491-3.
6. Atkins M, Jones CA, Kirkpatrick P. Sunitinib maleate. Nature Reviews Drug Discovery. 2006;5(4).
7. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(1):81-3.
8. Kassem MG, Motiur Rahman AF, Korashy HM. Sunitinib malate. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2012;37:363-88.
9. Chen L, Xu P, Xiao Q, Chen L, Li S, Jian JM, et al. Sunitinib malate inhibits intestinal tumor development in male Apc(Min/+) mice by down-regulating inflammation-related factors with suppressing β-cateinin/c-Myc pathway and re-balancing Bcl-6 and Caspase-3. Int Immunopharmacol. 2021;90:107128.
10. Tang AL, Peng Y, Shen MJ, Liu XY, Li S, Xiong MC, et al. Prognostic role of elevated VEGF in sepsis: A systematic review and meta-analysis. Front Physiol. 2022;13:941257.
11. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. Nature reviews Molecular cell biology. 2016;17(10):611-25.
12. Deng W, Meng Z, Sun A, Yang Z. Pioglitazone suppresses inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease by down-regulating PDGF and TIMP-2: Evidence from in vitro study. Cancer Biomark. 2017;20(4):411-5.
13. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current

estimates and limitations. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193(3):259-72.

14. Tiru B, DiNino EK, Orenstein A, Mailloux PT, Pesaturo A, Gupta A, et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis. Pharmacoeconomics. 2015;33:925-37.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
16. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. New England Journal of Medicine. 2017;377(5):414-7.
17. BONE RC, CHARLES J FISHER J, CLEMMER TP, SLOTMAN GJ, METZ CA, BALK RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Critical care medicine. 1989;17(5):389-93.
18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101(6):1644-55.
19. Levy MM, Fink MP. SCCM/ESICM/ACCP/ATs/SIS International Sepsis Definitions Conference. 2003.
20. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):775-87.
21. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):762-74.
22. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(7):906-11.
23. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. The Lancet. 2010;376(9749):1339-46.

24. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical care medicine. 2001;29(7):1303-10.
25. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. The Lancet infectious diseases. 2012;12(12):919-24.
26. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. Intensive care medicine. 2012;38(10):1647-53.
27. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. Jama. 2014;312(1):90-2.
28. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. The lancet. 2010;375(9730):1969-87.
29. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). Intensive care medicine. 2017;43:1820-8.
30. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. Intensive care medicine. 2007;33:435-43.
31. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Critical care medicine. 2006;34(2):344-53.
32. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. Jama. 2009;302(21):2323-9.
33. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine. 2003;348(16):1546-54.
34. Vincent J-L, Marshall JC, Ñamendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. The lancet Respiratory medicine. 2014;2(5):380-6.
35. Vincent J-L, Lefrant J-Y, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). Intensive care medicine. 2018;44:337-44.

36. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. New England journal of medicine. 2003;348(2):138-50.
37. Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. Journal of Innate Immunity. 2014;6(3):272-83.
38. Hotchkiss RS, Opal SM. Immunotherapy for sepsis: a new approach against an ancient foe. The New England journal of medicine. 2010;363(1):87.
39. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nature Reviews Immunology. 2013;13(12):862-74.
40. Vincent J-L, Zhang H, Szabo C, Preiser J-C. Effects of nitric oxide in septic shock. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(6):1781-5.
41. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? Intensive care medicine. 2002;28:1208-17.
42. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZLS. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. Microvascular Research. 2011;81(3):281-8.
43. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Medicine. 2013;39(2):165-228.
44. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. Virulence. 2014;5(1):66-72.
45. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(2):227-36.
46. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA. 1995;274(8):639-44.
47. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. Critical Care Medicine. 2006;34(2):344-53.
48. Tang G-J, Huang S-L, Yien H-W, Chen W-S, Chi C-W, Wu C-W, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. Critical Care Medicine. 2000;28(8):2733-6.
49. WATERER GW, QUASNEY MW, CANTOR RM, WUNDERINK RG. Septic Shock and Respiratory Failure in Community-acquired Pneumonia Have Different TNF

Polymorphism Associations. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;163(7):1599-604.

50. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. New England Journal of Medicine. 2015;372(17):1629-38.
51. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. The Lancet. 2018;392(10141):75-87.
52. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Critical Care Medicine. 2004;32(9):1928-48.
53. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures: A Comprehensive Analysis of 500 Episodes of Bacteremia and Fungemia in Adults. I. Laboratory and Epidemiologic Observations. Reviews of Infectious Diseases. 1983;5(1):35-53.
54. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(9):884-90.
55. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2001;345(19):1368-77.
56. Yunos NaM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. JAMA. 2012;308(15):1566-72.
57. Zampieri FG, Azevedo LCP, Correa TD, Falavigna M, Machado FR, de Assuncao MSC, et al. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): A factorial randomised trial. Critical Care and Resuscitation. 2017;19(2):175-82.
58. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. New England Journal of Medicine. 2018;378(9):829-39.
59. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. Critical Care Medicine. 2004;32(11):S513-S26.

60. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. Chest. 2000;118(1):146-55.
61. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007;61(2):436-41.
62. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Medicine. 2017;43(3):304-77.
63. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes and New Infections. 2015;6:22-9.
64. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2015;372(14):1301-11.
65. Angus DC. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. The New England journal of medicine. 2017;377(10):995.
66. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Medicine. 2014;40(12):1795-815.
67. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database*. Critical Care Medicine. 2015;43(3):567-73.
68. Gu W-J, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Medicine. 2015;41(10):1862-3.
69. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2010;303(8):739-46.
70. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. Critical Care Medicine. 2008;36(6):1701-6.

71. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Medicine. 2015;41(6):1004-13.
72. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. Annals of Internal Medicine. 1984;100(4):483-90.
73. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RML, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. New England Journal of Medicine. 2016;375(17):1638-48.
74. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(15):1583-9.
75. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2017;5(3):180-90.
76. Bellingan G, Maksimow M, Howell DC, Stotz M, Beale R, Beatty M, et al. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study. The Lancet Respiratory Medicine. 2014;2(2):98-107.
77. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, McMillan M, Fang X, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(1):24-32.
78. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz A-C, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. Shock. 2017;47(1):93-9.
79. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. Intensive Care Medicine. 2015;41(6):975-84.
80. Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. Nat Med. 2002;8(8):841-9.
81. Kourembanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. J Clin Invest. 1990;86(2):670-4.

82. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(4):354-66.
83. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. Clin Cancer Res. 2003;9(1):327-37.
84. Bielecka ZF, Malinowska A, Brodaczewska KK, Klemba A, Kieda C, Krasowski P, et al. Hypoxic 3D in vitro culture models reveal distinct resistance processes to TKIs in renal cancer cells. Cell Biosci. 2017;7:71.
85. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64(19):7099-109.
86. Bielecka ZF, Malinowska A, Brodaczewska KK, Klemba A, Kieda C, Krasowski P, et al. Hypoxic 3D in vitro culture models reveal distinct resistance processes to TKIs in renal cancer cells. Cell & Bioscience. 2017;7(1):71.
87. Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Oncol Rev. 2016;10(1):295.
88. Schor-Bardach R, Alsop DC, Pedrosa I, Solazzo SA, Wang X, Marquis RP, et al. Does arterial spin-labeling MR imaging-measured tumor perfusion correlate with renal cell cancer response to antiangiogenic therapy in a mouse model? Radiology. 2009;251(3):731-42.
89. Wang X, Bullock AJ, Zhang L, Wei L, Yu D, Mahagaokar K, et al. The role of angiopoietins as potential therapeutic targets in renal cell carcinoma. Transl Oncol. 2014;7(2):188-95.
90. Lewis AJ, Seymour CW, Rosengart MR. Current Murine Models of Sepsis. Surg Infect (Larchmt). 2016;17(4):385-93.
91. Siempos, II, Lam HC, Ding Y, Choi ME, Choi AM, Ryter SW. Cecal ligation and puncture-induced sepsis as a model to study autophagy in mice. J Vis Exp. 2014(84):e51066.
92. Tavaci T, Akgun N. Sepsis: Immunopathology, Immunotherapies, and Future Perspectives. Eurasian Journal of Medicine. 2022;54.
93. Akpinar E, Kutlu Z, Kose D, Aydin P, Tavaci T, Bayraktutan Z, et al. Protective Effects of Idebenone against Sepsis Induced Acute Lung Damage. Journal of Investigative Surgery. 2022;35(3):560-8.

94. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(2):455-67.
95. Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. Molecular Aspects of Medicine. 2018;62:75-88.
96. Heng DYC, Kollmannsberger C. Sunitinib. In: Martens UM, editor. Small Molecules in Oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 71-82.
97. Kuang YH, Lu Y, Liu YK, Liao LQ, Zhou XC, Qin QS, et al. Topical Sunitinib ointment alleviates Psoriasis-like inflammation by inhibiting the proliferation and apoptosis of keratinocytes. Eur J Pharmacol. 2018;824:57-63.
98. Bullón P, Alcocer-Gómez E, Carrión AM, Marín-Aguilar F, Garrido-Maraver J, Román-Malo L, et al. AMPK Phosphorylation Modulates Pain by Activation of NLRP3 Inflammasome. Antioxid Redox Signal. 2016;24(3):157-70.
99. Cicek B, Hacimuftuoglu A, Kuzucu M, Cetin A, Yeni Y, Genc S, et al. Sorafenib Alleviates Inflammatory Signaling of Tumor Microenvironment in Precancerous Lung Injuries. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(2).
100. Dumbuya JS, Chen X, Du J, Li S, Liang L, Xie H, et al. Hydrogen-rich saline regulates NLRP3 inflammasome activation in sepsis-associated encephalopathy rat model. Int Immunopharmacol. 2023;123:110758.
101. Üstündağ H, Kalindemirtaş FD, Doğanay S, Demir Ö, Kurt N, Huyut MT, et al. Enhanced efficacy of resveratrol-loaded silver nanoparticle in attenuating sepsis-induced acute liver injury: modulation of inflammation, oxidative stress, and sirt1 activation. Shock. 2023;60(5).
102. Xia S, Lv J, Gao Q, Li L, Chen N, Wei X, et al. Prenatal exposure to hypoxia induced Beclin 1 signaling-mediated renal autophagy and altered renal development in rat fetuses. Reprod Sci. 2015;22(2):156-64.