



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

**SIÇANLARDA ÇEKAL LİGASYON VE DELME İLE
OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE TRPA1 AGONİSTİ
ASP7663 VE ANTAGONİSTİ HC-030031’NİN BÖBREK
HASARINA ETKİSİ**

Semanur FIRAT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇAKIR

AĞUSTOS – 2025

YOZGAT

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

**SIÇANLARDA ÇEKAL LİGASYON VE DELME İLE
OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE TRPA1 AGONİSTİ
ASP7663 VE ANTAGONİSTİ HC-030031’NİN BÖBREK
HASARINA ETKİSİ**

Semanur FIRAT

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇAKIR

**Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
(BAP) Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2023-1292 kodu ile
desteklenmiştir.**

AĞUSTOS – 2025

YOZGAT



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ONAY FORMU

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Fizyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Semanur FIRAT'ın hazırladığı “**Sıçanlarda Çekal Ligasyon ve Delme ile Oluşturulan Sepsis Modelinde TRPA1 Agonisti ASP7663 ve Antagonisti HC-030031’nin Böbrek Hasarına Etkisi**” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri gereğince 21/08/2025 Perşembe günü saat 13.30’da yapılmış, tezin onayına **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Ümit YILMAZ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Murat ÇAKIR
(Danışman)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Murat DEMİREL

Jüri Üyesi :

Jüri Üyesi :

ONAY:

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

...../...../ 20.....

Prof. Dr. Ümit BUDAK

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

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

Semanur FIRAT

21/08/2025

ÖN SÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her alanda ilgi ve desteğini gördüğüm, tezimin hazırlanmasında, deneysel çalışmam süresince hep yardımcı olan, sevgisini ve sabrını esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat ÇAKIR'a, yüksek lisans eğitimime katkı sağlayan Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ersen ERASLAN'a, histopatolojik incelemelerde yardımlarını esirgemeyen Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ali AYDIN'a, fizyoloji bölümümüzdeki tüm öğretim üyelerine, çalışmamın deneysel bölümünü yürüttüğüm İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde katkı sağlayan personellere ve İnönü Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı doktora öğrencilerine, tezimi TYL-2023-1292 nolu proje ile destekleyen Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimine, doğduğum günden beni bugünlere getiren hep yanımda olan ve olacak olan canımdan çok sevdiğim anneme, babama ve bu süreçte desteklerini hiç esirgemeyen kardeşlerime, cesaretimi artıran ve her zaman destekçim olan arkadaşlarıma ve bu süreçte birlikte çalıştığım herkese Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

Bu tez çalışması;

Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2023-1292 no.lu proje ile desteklenmiştir.

Semanur FIRAT

21/08/2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SIÇANLARDA ÇEKAL LİGASYON VE DELME İLE OLUŞTURULAN SEPSİS MODELİNDE TRPA1 AGONİSTİ ASP7663 VE ANTAGONİSTİ HC-030031'NİN BÖBREK HASARINA ETKİSİ

Semanur FIRAT

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MURAT ÇAKIR

Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) kanallarının böbrek hasarı ile ilişkili olduğu ve immünomodülatör etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, TRPA1 agonisti ASP7663 ve antagonisti HC-030031'in, sıçanlarda çekal ligasyon ve delme (CLP) yöntemiyle oluşturulan deneysel sepsis modelinde böbrek hasarına etkisi araştırılmıştır. Sıçanlar Kontrol, CLP, CLP + 3 mg/kg ASP7663, CLP + 30 mg/kg HC-030031 olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. CLP sonrasında tedavi gruplarından birine 3 mg/kg ASP7663, diğerine 30 mg/kg HC-030031 uygulandı. Bu çalışmada, CLP nedeniyle artan serum kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cre), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 18 (IL-18), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) düzeyleri HC-030031 uygulamasıyla anlamlı olarak azaldı (P<0,05). Benzer şekilde, CLP nedeniyle böbrek dokusunda artan Toll benzeri reseptör 4 (TLR4), fosforile NF- κ B, fosforile I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , interlökin 6 (IL-6), kaspaz-3 ve kaspaz-8 immünoreaktivite seviyeleri ve histopatolojik hasar HC-030031 uygulamasıyla azaldı (P<0,05). TRPA1 antagonisti HC-030031, deneysel sepsis modelinde antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileriyle böbrek hasarını azalttı.

2025, xviii + 121 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Sepsis, TRPA1 Kanalları, ASP7663, HC-030031

ABSTRACT

MASTER THESIS

EFFECTS OF THE TRPA1 AGONIST ASP7663 AND ANTAGONIST HC-030031 ON RENAL INJURY IN A RAT MODEL OF SEPSIS INDUCED BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE

SEMANUR FIRAT

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

SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. MURAT ÇAKIR

Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels have been shown to be associated with kidney injury and have immunomodulatory effects. In this study, we investigated the effect of TRPA1 agonist ASP7663 and antagonist HC-030031 on kidney injury in an experimental sepsis model induced by cecal ligation and puncture (CLP) in rats. Rats were divided into 4 groups as Control, CLP, CLP+3 mg/kg ASP7663, CLP+30 mg/kg HC-030031. After CLP, 3 mg/kg ASP7663 was administered to one of the treatment groups and 30 mg/kg HC-030031 was administered to the other. In this study, serum blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cre), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 18 (IL-18), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels, which were increased due to CLP, were significantly decreased by HC-030031 administration ($P<0.05$). Similarly, increased Toll-like receptor 4 (TLR4), phosphorylated NF- κ B, phosphorylated I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , interleukin 6 (IL-6), caspase-3 and caspase-8 immunoreactivity levels and histopathological damage in kidney tissue due to CLP were decreased by HC-030031 treatment ($P<0.05$). The TRPA1 antagonist HC-030031 attenuated renal injury through its anti-inflammatory and antiapoptotic effects in an experimental sepsis model.

2025, xviii + 121 Pages

Keywords: Kidney, Sepsis, TRPA1 Channels, ASP7663, HC-030031

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAY SAYFASI	ii
TEZ BEYANI.....	iii
ÖN SÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Sepsisin Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.2. Sepsisin Epidemiyolojisi.....	10
2.3. Sepsisin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	11
2.4. Sepsisin Fizyopatolojisi.....	12
2.4.1. Mikrodolaşım Akım Bozuklukları.....	16
2.4.2. İnflamasyon.....	18
2.4.3. HücreSEL Biyogenetik Adaptif Yanıtlar.....	20
2.4.4. Mikropartiküller.....	20
2.5. Sepsis Kaynaklı Akut Böbrek Hasarının Biyobelirteçleri.....	21
2.6. Sepsisin Tedavisi.....	24
2.7. Sepsiste Sitokinler.....	28
2.8. Deneysel Sepsis Modelleri.....	28
2.8.1. Hayvanlarda Endojen Koruyucu Bariyerin Değiştirilmesi.....	29
2.8.1.1. Çekal Ligasyon ve Delme ile Gerçekleştirilen Deneysel Sepsis Modelleri.....	29
2.8.1.2. Kolon Asendens Stent Peritoniti ile Gerçekleştirilen Deneysel	

Sepsis Modeli.....	30
2.8.2. Lipopolisakkarit Gibi Bir Toksinin Ekzojen Uygulanması ile Gerçekleştirilen Deneysel Sepsis Modelleri.....	31
2.8.3. İntravenöz ya da İntraperitoneal Olarak Canlı Bakteri Uygulanması....	32
2.9. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonu.....	32
2.10. Sepsis ile Akut Böbrek Hasarı İlişkisi.....	35
2.11. Transient Receptor Potential Kanalları.....	39
2.12. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Kanalları.....	42
2.13. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Kanallarının İnflamasyonla İlişkisi.....	45
2.14. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Kanallarının Böbrekle İlişkisi.....	46
2.15. ASP7663.....	47
2.16. HC-030031.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
3.1. Deney Hayvanları ve Deney ortamı	49
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	49
3.3. Hayvanların Anesteziye Alınması.....	50
3.4. Deney Modelinin Uygulanması.....	50
3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	50
3.6. Serumlardan Biyokimyasal Analizlerin Yapılması.....	53
3.7. Histolojik Analiz.....	54
3.8. İmmünohistokimyasal Analiz.....	54
3.9. İstatistiksel Analiz.....	55
4. BULGULAR.....	57
4.1. Histopatolojik Bulgular.....	57
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	58
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	61
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74

7. KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	121



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Sepsis ile ilgili kavramlar.....	7
Tablo 2.2. Sofa Skoru.....	8
Tablo 2.3. ABH için RIFLE ve AKIN sınıflandırmaları.....	38
Tablo 2.4. pRIFLE, Pediatrik RIFLE.....	39
Tablo 4.1. Böbrek dokusu histolojik hasar skorları.....	58
Tablo 4.2. İmmün reaktivite sonuçları.....	59
Tablo 4.3. Biyokimyasal sonuçlar.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Sepsis patogenezi.....	13
Şekil 2.2. Sepsis yönetiminin üç kolu.....	25
Şekil 2.3. CLP ve CASP modelleri.....	31
Şekil 2.4. Böbreğin anatomik yapısı ve damarlanması.....	34
Şekil 2.5. Nefronun yapısı.....	35
Şekil 2.6. Sepsiste mikrodolaşım ve inflamatuvar değişiklikler.....	37
Şekil 2.7. TRP kanallarını makrofaj sağkalımı, fagositoz ve inflamatuvar sinyallerin düzenlenmesinde yer alan farklı sinyal yolları.....	42
Şekil 2.8. TRPA1'in inflamasyondaki rolü.....	46
Şekil 4.1. H&E boyama yöntemi kullanılarak böbrek dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi.....	57
Şekil 4.2. Böbrek dokusu TLR4, NF- κ B, p-NF- κ B, I κ B- α ve p-I κ B- α İmmünoaktivitesi.....	60
Şekil 4.3. Böbrek dokusu TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 İmmünoaktivitesi.....	60
Şekil 4.4. Serum BUN, Cre, NGAL ve KIM-1 seviyeleri.....	62
Şekil 4.5. Serum TNF- α , IL-1 β , IL-18 seviyeleri.....	63

RESİMLER LİSTESİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 3.1. Batın bölgesinin tıraşlanıp povidone iodine solüsyon ile temizlenmesi ve 2 cm insizyon ile abdominal organlara ulaşılması.....	51
Resim 3.2. Çekumun izole edilmesi ve ileoçekal valvin 2 cm distalinden 4/0 ipek iplik ile bağlanması.....	51
Resim 3.3. Çekumun 21 gauge iğne ile iki kez delinmesi ve fekal içeriğin çıkışının desteklenmesi.....	52
Resim 3.4. Abdominal bölgede fekal içeriğin yayılması amacıyla SF uygulaması ve insizyon bölgesinin kapatılması.....	52



SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

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

Simgeler	Açıklamalar
C	Santigrat derece
µg	Mikrogram
µg/kg*min	Mikrogram/kilogram/dakika
µmol/L	Mikromol/litre
cm	Santimetre
cu mm	Kübik milimetre
dk	Dakika
g	Gram
kDa	Kilodalton
L/gün	Litre/gün
mg	Miligram
mg/dl	Miligram/desilitre
Mg/kg	Megagram/kilogram
mL	Mililitre
mmHg	Milimetre cıva
mm ³	Milimetreküp
mmol/L	Milimol/litre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
pg/mL	Pikogram/mililitre

pH	Asitlik-bazlık göstergesi
RPM	Devir/dakika
5-HT	5-hidroksitriptamin
AA	Aminoasit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACCP	Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları
AKIN	Akut Böbrek Hasarı Ağı
Ang-II	Anjiyotensin II
ANKTM1	Transmembran Etki Alanları Proteini 1
AP-1	Aktivator Protein-1
ATP	Adenozin trifosfat
BUN	Kan Üre Azotu
Ca²⁺	Kalsiyum İyonu
CaMKII	Kalsiyum/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
CARS	Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu
CASP	Kolon Asendens Stent Peritoniti
CASP3	Kaspaz-3
CASP8	Kaspaz-8
CDK-5	Cyclin-Dependent Kinase 5
CGRP	Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptit
Cl⁻	Klor İyonu
CLP	Çekal Ligasyon ve Delme
Cre	Kreatinin
DAMP'ler	Hasarla İlişkili Moleküler Kalıplar
DIC	Damar İçi Pıhtılaşma

DRG	Dorsal Kök Gangliyonu
DSÖ	Dünya Sağlık rgt
ELISA	Enzyme Linked İmuno Sorbent Assay
ER	Endoplazmik Retikulum
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GPCR'ler	G Proteini Kenetli Reseptörler
H&E	Hematoksilen ve Eozin
H⁺	Proton
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HADYEK	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul
HIER	Antijen Geri Kazanım Yöntemi
HRP	Avidin-Horseradish Peroksidaz
IBD	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü 1
IFNγ	Interferon gamma
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IL-18	İnterlökin-18
IL-1α	İnterlökin 1-alfa
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-35	İnterlökin-35
IL-37	İnterlökin-37
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IP	İntraperitoneal
IRF3	İnterferon Düzenleyici Faktör 3

İnhibitör İκB	Kappa B İnhibitörü
iNOS	Nitrik Oksit Sentaz
K⁺	Potasyum İyonu
KIM-1	Böbrek Hasar Molekülü-1
LPS	Lipopolisakkarit
LTA	Lipoteikoik Asitler
MAP	Ortalama Arter Basıncı
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
MD-2	Miyeloid Farklılaşma Faktörü-2
Mg²⁺	Magnezyum İyonu
MODS	Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu
MP' ler	Mikropartiküller
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MyD88	Miyeloid Farklılaşma Primer Yanıt Proteini 88
Na	Sodyum
Na/K pompası	Sodyum Potasyum Pompası
NaCl	Sodyum Klorür
NEWS	Ulusal Erken Uyarı Skorları
NEWS2	National Early Warning Score 2
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NGAL	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NH₂	Amino Grubu
NKA	Nörokinin A
NO	Nitrik Oksit
PaCO₂	Arteriyel Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAF	Platelet Aktivatör Faktörü

PAMP’ler	Patojenle İlişkili Moleküler Kalıplar
PG	Peptidoglikan
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PI3K	Fosfoinozitol 3-kinaz
PIRO	Predispozisyon, Enfeksiyon, Yanıt, Organ Disfonksiyonu
PKC	Protein Kinaz C
P-p65	Fosforile NF-κB
Prifle	Pediyatrik RIFLE
Pro-IL-18	Öncü Protein İnterlökin-18
PRR’ler	Kalıp Tanıma Reseptörleri
PSS	Periferik Sinir Sistemi
qSOFA	Quick SOFA
RA	Romatoid Artrit
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RIFLE	Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek Fonksiyon Kaybı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı
RIG-I-like	Retinoik Asit ile İndüklenebilir, Gen I-Benzeri Helikazlar
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RRT	Renal Replasman Tedavisi
RTK’ler	Reseptör Tirozin Kinazlar
SA-ABH	Sepsisle İlişkili Akut Böbrek Hasarı
SCCM	Tıbbi Yoğun Bakım Derneği
SD	Standart Sapma
SF	Serum Fizyolojik

SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	Ardışık (Sepsisle İlişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
TEC'ler	Böbrek Tübüler Epitel Hücreleri
TF	Doku Faktörü
TGF	Tübüloglomerüler Geri Besleme Mekanizması
TLR-2	Toll-benzeri Reseptör 2
TLR-4	Toll-benzeri Reseptör 4
TLR'ler	Toll Benzeri Reseptör
TNF-α	Tümör Nekroz Edici Faktör- Alfa
TNM	Tümör- Lenf Nodları- Metastaz
TRIF	TIR-Dominli İnterferon Beta İndükleyen Adaptör Proteini
TRP	Transient Receptor Potential
TRPA	Transient Receptor Potential Ankyrin 1
TRPA1^{-/-}	TRPA1 Gene Knockout
TRPC	Transient Receptor Potential Conancial
TRPM	Transient Receptor Potential Melastatin
TRPML	Transient Receptor Potential Mukolipin
TRPP	Transient Receptor Potential Polistein
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Sepsis, konağın enfeksiyona verdiği zararlı yanıttan kaynaklanan organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. En sık etkilenen organlardan biri böbreklerdir ve sepsisin morbidite ve mortalitesine katkıda bulunan sepsisle ilişkili akut böbrek hasarı (SA-ABH) ile sonuçlanır (Poston ve Koyner, 2019). Yaklaşık olarak yoğun bakım hastalarının üçte birinde akut böbrek hasarı (ABH) görülür. ABH'nın en önemli nedeni sepsis ve septik şoktur. ABH insidansı sepsisin şiddetiyle orantılı olarak artmakta; septik şok hastalarının yarısından fazlasında ABH'ye rastlanılmaktadır (Parmar vd., 2009). Daha da önemlisi, SA-ABH gelişimi, hastane içi ölüm riskini önemli ölçüde artırmakta, hasta hayatta kalsa bile kronik böbrek hastalığına neden olabilmektedir (Gómez ve Kellum, 2016). Sepsis nedeniyle oluşan ABH'nin patofizyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Böbrekteki patofizyolojik süreçte hemodinamik değişiklikler, endotel hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre göçü, glomerüllerde tromboz oluşumu, nekrotik hücre döküntüleriyle tübüler tıkanma yer alır (Wan vd., 2008).

Patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP'ler) ve hasarla ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'ler) sırasıyla bakterilerden ve konakçı bağışıklık hücrelerinden türetilen inflamatuvar araçlardır. Bu inflamatuvar araçlar, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve böbrek tübüler epitel hücrelerin (TEC'ler) yüzeyinde ifade edilen kalıp tanıma reseptörlerine (PRR'ler) bağlanarak aşağı yönde bir sinyal kaskadı başlatır (Kuzmich vd., 2017). Bu kaskad proinflamatuvar sitokinlerin sentezini, reaktif oksijen türlerini (ROS), oksidatif stresi ve nitrik oksit (NO) ve indüklenabilir nitrik oksit sentazın (iNOS) upregülasyonu ile endotel aktivasyonunu artırır. İnflamasyon sırasında, DAMP'ler ve PAMP'ler glomerüllerde filtrelenir. Bunlar tübüle girdikten sonra, TEC'lerin apikal membranında bulunan Toll benzeri reseptöre (TLR'ler) bağlanır (Fani vd., 2018). Buna ek olarak, bazı kanıtlar TEC'lerin peritübüler dolaşımda bulunan inflamatuvar mediatörlere de maruz kaldığını göstermektedir. Aynı zamanda inflamatuvar yanıt oksidatif stresi artırarak ve ROS üreterek böbrek tübüler epitel hücrelere de zarar verebilir (Ow vd., 2021). Mikrodolaşım işlev bozukluğu, dokuya oksijen ve besin maddelerinin iletilmesinde bozulmaya yol açan bir dizi olayın sonucudur. İnflamatuvar yanıt tarafından tetiklenen endotel aktivasyonu, glikokaliksin dökülmesine, lökosit göçünün artmasına ve endotel geçirgenliğine yol açan bir dizi olayla sonuçlanır. Buna ek olarak, mikro dolaşım

disfonksiyonu, sürekli akıma sahip kılcal damarların sayısında azalma ve buna bağlı olarak yavaş veya hiç akım olmayan kılcal damarlarda artış ile karakterize edilir (Joffre vd., 2020). İnflamatuar ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonunun bir sonucu olan mikrodolaşım disfonksiyonu, nötrofillerin ve makrofajların interstisyel alana göçünü kolaylaştırır. Ayrıca, akımın yavaş olduğu bölgelerde ROS üretimi ve oksidatif stres artar, bu da TEC'lerin apikal vakuolizasyonu ile kendini gösterir (Cicchinelli vd., 2024; Dennis ve Witting, 2017; Ow vd., 2021).

Aşırı inflammatuar yanıt sepsisin patofizyolojisinde yer alan en önemli ve kabul gören faktördür. Bu anlayış daha önceden yapılan çeşitli çalışmalardan çıkan sonuçlara dayanmaktadır. Örneğin Tümör nekroz edici faktör- alfa (TNF- α) gibi spesifik aracılardan seviyelerinin arttığı septik hastalarda ölüm riski de artmaktadır. Öte yandan deney hayvanlarına TNF- α moleküllerinin enjekte edilmesi, septik hastalarda gözlenen benzer şekilde yaygın inflammatuar değişikliklere ve doku hasarına yol açmaktadır. Aynı zamanda ölümcül dozlarda endotoksin enjekte edilen deney hayvanları aynı inflammatuar aracı maddelerin yüksek seviyelerini sergilemektedir. Buna ek olarak, bu spesifik aracılardan engellenmesi endotoksin şoku modellerinde sağkalımı artırmaktadır. Bu gözlemlerin sonucu olarak TNF- α veya interleukin 1(IL-1) gibi aracı maddelerin etkisini önlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (Remick, 2007).

Sepsisle ilgili yapılan araştırmalarda *in vitro* ve *in vivo* çeşitli deneysel modeller uygulanmaktadır. *In vivo* olarak deneysel sepsis modelleri arasında çekal ligasyon ve delme (CLP) ile oluşturulan deneysel sepsis modeli polimikrobiyal bir deney modeli olması ve insandaki septik tabloyu taklit etmesi bakımından sıkça kullanılan deney modelleri arasındadır (Çakır vd., 2020; Rittirsch vd., 2009).

İşitme, görme, tat, sıcaklık, dokunma, ozmolarite gibi duyarlar ile ilgili görevleri olan TRP (Transient receptor potential) kanalları ilk kez 1998 yılında *Drosophila* türü sineğin retina hücrelerinde bulunmuştur. Hücrelerde bulunan TRP kanalları bölgesel çevresel değişikliklere duyarlıdır. Memelilerde bulunan TRP kanal üst ailesi 6 alt gruba ayrılmıştır. Toplamda 28 üyesi bulunan TRP ailesi; TRP conancial (TRPC) yedi, TRP vanilloid (TRPV) altı, TRP melastatin (TRPM) sekiz, TRP polisistein (TRPP) üç, TRP mukolipin (TRPML) üç ve TRP ankrin (TRPA) bir alt üyeden oluşmaktadır (Feng vd., 2015; Özgül ve Nazıroğlu, 2010). Birçok hastalığın patofizyolojik sürecinde tüm TRP kanallarının

önemli rolleri olduğuna dair bilgiler artmakta ve TRP kanal ailesi günden güne farklı araştırmalara konu olarak odak noktası haline gelmektedir (Caterina vd., 2000). TRP kanalları sitokin üretimi, hücre farklılaşması, sitotoksiste gibi hücre içi katyon seviyesini değiştirerek veya hücre içi sinyal yollarını etkileyerek aktif görev alır (Parenti vd., 2016).

TRP kanal ailesinin bir alt üyesi olan Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) kanalları, kalsiyum iyonu (Ca^{2+}) geçirgen non-selektif bir katyon kanalıdır (Bessac, Sivula, von Hehn, vd., 2008). Tek ve çift değerlikli katyonlara geçirgen olan TRPA1 kanallarının diğer TRP kanallarına kıyasla Ca^{2+} geçirgenliği daha fazladır (Zygmunt ve Högestätt, 2014). Bu kanallar hücre içi Ca^{2+} seviyesini modüle ederek Ca^{2+} sinyalinin başlamasında ve katyon girişini modüle ederek depolarizasyonda rol almaktadır. Homotetramer yapıya sahip olan TRPA1 kanalı, hücre zarını 6 kez kat eden transmembran yapıda olup katyonlara geçirgen olan bölümü S5 ve S6 arasında bulunmaktadır. Bu kanallar insanda 1119, farede 1115, sıçanlarda ise 1125 aminoasitten oluşan monomer bölümlerinden oluşmaktadır (Meents vd., 2019). TRPA1 kanalları, ilk kez ağrı reseptörleri içeren sinir liflerindeki ağrı oluşumuna etkisi ile dikkat çekmiştir. Ağrı üzerindeki etkisi; TRPA1 kanal antagonistlerinin inflamatuvar ağrıyı baskıladığı yönündedir. Bu kanallar, zarar veren farklı özelliklerdeki uyaranlara karşı sensörlere benzer bir görev görmektedir (Viana, 2016). Bu kanalların aşırı soğuk, reaktif kimyasallar ve hücre hasarı ile ilişkili endojen sinyaller gibi birtakım zararlı uyaranları algılayarak fonksiyonlarını yerine getirmesi bu kanallara karşı merak uyandırmaktadır. TRPA1 kanallarının hastalıkların tedavisinde hedef haline gelmesinin nedeni bu kanalların birçok hücre tipinde eksprese edilmesidir (Talavera vd., 2020). TRPA1 kanallarının hücre sinyal yolları üzerine etkileri ile ilişkili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalara bakıldığında bu kanalların G kenetli protein sinyalini baskıladığı, NO ve sitokinlerin salınımını etkilediği, nötrofil aktivasyonunun başlamasına sebep olduğu görülmektedir (Viana, 2016). Hücre içi sinyal aktivitesindeki görevi proteinleri fosforillemek olan Cyclin-dependent kinase 5 (CDK-5)'in, TRPA1 kanallarının aktivitesini azaltarak hücre içi sinyal aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (Sulak vd., 2018).

İntraselüler Ca^{2+} konsantrasyonundaki değişim, sitokin üretimi, sitotoksiste, immün hücre işlevlerinin modüle edilmesi ve inflamatuvar sürecin kontrolü gibi hücre içi olaylarda rol almaktadır. TRPA1 kanallarının intraselüler Ca^{2+} miktarının düzenlenmesindeki etkileri

düşünüldüğünde birçok hücrel olayla bağlantılı olduğu tahmin edilebilir (Parenti vd., 2016). Bu kanallar Ca^{+2} miktarında değişikliklere sebep olarak protein kinase B (Akt) fosforilasyonuna neden olur ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesine bağlı NO üretimini sağlar. Aynı zamanda kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) sinyalini düzenler (Andrei vd., 2017, 2019). Yapılan bazı *in vitro* çalışmalarda lipopolisakkarit (LPS) uygulanmasının, intraselüler Ca^{2+} miktarında artışına bağlı olarak hücrelerde sinyal kaskadı aktivitesinin başlamasında bir etken olduğu; nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) yolağının aktive olduğu, ROS miktarlarında artış gözlemlendiği; TRPA1 antagonisti HC030031'in intraselüler Ca^{2+} miktarını, ROS'u ve sitokin salınımını azalttığı ve NF- κ B yolağını inhibe ettiği gösterilmiştir (H.-K. Ko vd., 2020; Z. Liu vd., 2020).

TRPA1, hücrel stresin moleküler entegratörü olarak görev alır ve ROS ile sınırlı olmamak üzere toksik sinyallerin algılayıcısıdır (Bessac, Sivula, von Hehn, vd., 2008; Viana, 2016). *In vitro* bir çalışmada TRPA1 kanallarının Hidrojen peroksit (H_2O_2) ile aktive olup intraselüler Ca^{+2} seviyesinde artışa neden olduğu, TRPA1 gene knockout (*TRPA1*^{-/-}) farelerde ise H_2O_2 'e karşı bu etkilerin gözlenmediği anlaşılmıştır (Bessac, Sivula, von Hehn, vd., 2008). Doku hasarı meydana geldikten sonra TRPA1 kanalları inflamasyonu düzenlemede görev almaktadır (Bautista vd., 2006). TRPA1 kanalları ultraviyole radyasyon, LPS, Proton (H^+), NO, H_2O_2 ve prostaglandin J_2 , bradikinin gibi inflamatuvar etki gösteren maddeler ile aktive edilmektedir (García-Añoveros ve Nagata, 2007; Takahashi vd., 2008; Viana, 2016). Farklı hücre tiplerinde gösterilen varlığı TRPA1 kanallarını birçok hastalık için terapötik hedef yapmaktadır (Talavera vd., 2020). Normal böbrek dokusunda varlığı gösterilen TRPA1 kanallarının böbrek hasarı ile seviyesinin değiştiği ve bu değişiklik ile böbrek hasarı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (C.-K. Wu vd., 2021).

TRPA1 kanallarının hücre içi Ca^{2+} seviyesini değiştirmesi, inflamasyon ve hücre hasarıyla olan ilişkisi sepsis gibi hastalıkların fizyopatolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir. TRPA1 kanallarının böbrek dokusundaki varlığı ve böbrek hasarında seviyelerinin değişmesi ve bu değişen seviyenin böbrek hasarı ile ilişkili olması sepsise bağlı ABH'ye etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu düşünceden hareketle bu tez çalışmasında CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde selektif TRPA1 agonisti ASP7663 ve TRPA1 antagonisti HC-030031'nin böbrek hasarına etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsisin Tanımı ve Tarihçesi

Sepsis enfeksiyona karşı düzensiz konakçı yanıtının sebep olduğu fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormallik süreçlerini içeren veya travmanın yaygın bir komplikasyonu sonucu gelişen hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Kumar, 2018). Bu tanım sepsisin organ fonksiyon bozukluğuna dikkat çeken güncellenmiş halidir. Tıptaki en eski sendromlardan olan sepsis, Yunancada ‘çürüme ve kokuşma’ anlamlarına gelmektedir (Angus ve van der Poll, 2013).

Sepsisten ilk kez bahseden Homerus, yazdığı şiirlerde sepsisi ‘çürüme’ olarak ifade etmiştir. İlk tıbbi tanımı milattan önce 400'lere, Hipokrat zamanına dayanır (Kumar, 2018). Hipokrat tarafından *Corpus Hippocraticum* adlı eserinde ‘etin çürümesi, bataklıkların kötü hava üretmesi ve yaraların iltihaplanması süreci’ olarak tıp literatüründe ilk yerini almıştır (Angus ve van der Poll, 2013; Majno, 1991). Milattan sonra 129 yıllarına gelindiğinde ise Galen, sepsisi ‘yarada iltihap iyileşmesi’ olarak ifade etmiştir (Funk vd., 2009).

On dokuzuncu yüzyıl, bulaşıcı hastalıkların kökeni ve bulaşmasıyla ilgili altın çağ olarak adlandırılmaktadır. Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur ve Robert Koch, on dokuzuncu yüzyılda sepsisin kökeninde öncü ilerlemeler sağlayan doktorlardır (Angus ve van der Poll, 2013). Ignaz Semmelweiss doğum sepsisinden kaynaklanan yüksek mortalite olduğunu fark etmiştir. Semmelweiss hasta temasından önce bir el yıkama politikası başlatmış ve lohusalık sepsisi oranlarının %3'ün altına düştüğünü gözlemlemiştir (Baron vd., 2006). Joseph Lister açık yaraları olan hastalarda sepsisin meydana geldiğini ve bulaşıcı ajanların derideki çatlaklar yoluyla vücuda ulaştığını teorileştirmiştir (Rosengart, 2006). Aynı dönemde, Louis Pasteur yapmış olduğu deneylerle çürümenin canlı organizmalar gerektirdiğini bulmuş ve hastalığın bulaşmasının kendiliğinden oluşma teorisini çürütmüştür (Baron vd., 2006). Gerhard Domagk ise yaptığı deneysel çalışmalarda farelere prontosil kırmızısı enjekte edildiğinde *Streptococcus* bakterisi ile enfekte olan farelerin sepsise karşı korunduğunu bulmuştur. Domagk, yaptığı çalışmalarla 1939 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür (Raju, 1999).

Zamanla antibiyotiklerin de ortaya çıkmasıyla, sepsisli hastalarda zararlı patojen ortadan kaldırılmasına rağmen hastanın öldüğü fark edilmiştir. Bu durum mikrop teorisinin sepsis

patogenezini yeterince açıklayamadığını gösterir. Böylece araştırmacılar sepsis patolojisini etkileyenin mikrop değil de konakçı olduğunu öne sürmüşlerdir (Cerra, 1985).

1975 yılında, A.E. Baue, sepsis ile ilişkili "çoklu organ disfonksiyonu sendromu"nu (MODS) tanımlayarak sepsisin organ disfonksiyonu ile bağlantısını ortaya koymuştur. Bu tanım, sepsis yönetiminde modern yoğun bakım yaklaşımlarının gelişimine öncülük etmiş ve sepsis tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Baue'nin çalışmaları, enfeksiyona karşı vücudun sistemik tepkisinin organ fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair kapsamlı bir anlayışın kapılarını aralamıştır (Baue, 1997).

1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları (ACCP) ve Tıbbi Yoğun Bakım Derneği (SCCM) tarafından enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kavramsal bir çerçeve sağlamak amacıyla Konsensüs Konferansı düzenlenmiştir. Konferanstaki katılımcılar klinik ve laboratuvar veriler kapsamında sepsisin teşhisi, izlenmesi ve tedavi yöntemleriyle ilgili geniş bir tanım dizisi oluşturmuşlardır. Ayrıca bu konferansta araştırma protokollerinin standardize edilmesi de gündeme gelmiştir. (Bone vd., 1992).

1992 yılında ACCP/SCCM konferansında Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) tanımı yapılmıştır. Aynı zamanda bu konferansta ilk kez modern çerçeveye oturtulmuş sepsis tanımı yapılmıştır. Yapılan tanımlara göre enfeksiyonun varlığı ve nedenine bakılmaksızın inflamatuvar sürece SIRS denir (M. M. Levy vd., 2003). Günümüzde Sepsis-1 olarak ifade ettiğimiz tanıma göre sepsis bazı gruplara ayrılmıştır (Tablo.2.1).

2001'de yapılan konferansta sepsis tanımı sepsis-2 olarak yenilenmiştir. Bu tanıma göre birçok ek klinik bulgu ve laboratuvar parametresinin tanıma dahil edilmesi gerektiği kabul edilmiştir. PIRO (Predispozisyon, Enfeksiyon, Yanıt, Organ Disfonksiyonu) modeli ile yeni bir evreleme sistemi sunmuştur (M. Singer vd., 2016). Bu model sepsisin evrelerini ve bireysel hasta farklılıklarını anlamaya yönelik geliştirilmiştir. Bu modele göre sepsis predispozisyon, enfeksiyon, konağın yanıtı ve organ disfonksiyonu (Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction) olmak üzere dört temel boyutta değerlendirilir (M. M. Levy vd., 2003).

PIRO modeli, sepsisin prognozuna göre daha iyi anlaşılmasını sağlar ve tedavi planlarının bu doğrultuda şekillendirilmesine katkıda bulunur. Onkolojideki TNM (tümör- lenf nodları- metastaz) evreleme sistemi ile benzerlik taşımaktadır. Sepsisin ciddiyetini aşamalı

olarak sınıflandırmaya olanak tanır. Ayrıca, klinik araştırmalarda hasta gruplarının sınıflandırılmasını ve tedavi stratejilerinin hedeflenmesini kolaylaştırır (M. M. Levy vd., 2003).

Tablo 2.1. Sepsis ile ilgili kavramlar

Enfeksiyon	Mikroorganizmaların varlığına karşı gelişen inflamatuvar yanıt veya bu organizmaların normalde steril olan bir konağı istila etmesiyle ortaya çıkan mikrobiyal fenomen.
Bakteriyemi	Kanda canlı bakterilerin bulunması.
SIRS	Çeşitli ciddi klinik olaylara karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt. Bu yanıt, aşağıdaki koşullardan ikisi veya daha fazlasının varlığı ile kendini gösterir: (1) Sıcaklık $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$; (2) Kalp hızı >90 atım/dakika; (3) Solunum hızı >20 solunum/dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg; (4) Beyaz kan hücresi sayısı $>12.000/\text{cu mm}$, $<4.000/\text{cu mm}$ veya $>\%10$ olgunlaşmamış (bant) hücreler.
Sepsis	Enfeksiyona karşı gelişen sistemik yanıt olup, aşağıdaki koşullardan ikisi veya daha fazlasının varlığı ile kendini gösterir: (1) Sıcaklık $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$; (2) Kalp hızı >90 atım/dakika; (3) Solunum hızı >20 solunum/dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg; (4) Beyaz kan hücresi sayısı $>12.000/\text{cu mm}$, $<4.000/\text{cu mm}$ veya $>\%10$ olgunlaşmamış (bant) hücreler.
Şiddetli sepsis	Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili sepsis. Hipoperfüzyon ve perfüzyon anormallikleri arasında laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir, ancak bunlarla sınırlı değildir.
Septik şok	Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyonla birlikte perfüzyon anormalliklerinin varlığıyla karakterize edilen sepsis. Bu anormallikler arasında laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir, ancak bunlarla sınırlı değildir. İnotropik veya vazopresör ajanlar alan hastalar, perfüzyon anormallikleri ölçüldüğünde hipotansif olmayabilir.
Sepsise bağlı hipotansiyon	Sistolik kan basıncının <90 mm Hg olması veya bazal değere göre ≥ 40 mm Hg düşmesi (hipotansiyonun diğer nedenleri olmaksızın).
MODS	Homeostazı sürdürebilmek için müdahale gerektiren birden fazla organ fonksiyon bozukluğunun varlığı.

(Kaynak: Bone, 1992)

Zamanla SIRS kriterlerinin sepsiste spesifik olmadığı, vakaların %8-10'unda SIRS kriterlerinden en az ikisi mevcut değilken bile sepsis gelişebildiği gözlenmiştir. Böylece Amerikan Yoğun Bakım Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından yeni bir

konsensüs konferansı süreci başlatılmıştır. 2016 yılındaki konferans sonuçlarına göre günümüzde de kabul ettiğimiz son hali ile sepsis-3 tanımı yapılmıştır. Bu tanıma göre sepsis, "Enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu" olarak kabul edilmiştir (M. Singer vd., 2016). Organ disfonksiyonu, klinik olarak Ardışık (Sepsisle İlişkili) Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)'nda 2 veya daha fazla puanlık bir artış ile tanımlanmaktadır. Hastanın başlangıç skoru bilinmiyorsa sıfır kabul edilmektedir. Bu tanıma göre SIRS kriterleri dışlanmış ve enfeksiyon kaynaklı organ disfonksiyonunun mevcudiyeti zorunlu hale gelmiştir (Vincent vd., 1996).

Tablo.2.2. Sofa skoru

SOFA Skoru	1	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200	<100
			solunum desteği ile	
Pıhtılaşma				
trombositler × 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Karaciğer				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	>12.0 (>204)
Kardiyovasküler				
hipotansiyon	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 veya Dobutamin (herhangi bir doz) ^a	Dopamin > 5 veya epinefrin ≤ 0.1 veya norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin > 15 veya epinefrin > 0.1 veya norepinefrin > 0.1
Merkezi Sinir Sistemi				
Glasgow Koma Skoru	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Böbrek				
Kreatinin, mg/dl (μmol/l) veya idrar çıkışı	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) ya da < 500 ml/ gün	> 5.0 (> 440) ya da < 200 ml/ gün

^a En az 1 saat boyunca uygulanan adrenerjik ajanlar (verilen dozlar μg/kg·min cinsindendir.)

(Kaynak: Vincent vd., 1996)

Güncel yaklaşım, tüm sepsis vakalarının ciddi bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır; bu nedenle 'şiddetli sepsis' terimi yeni tanımlamada kaldırılmıştır. Septik şok, sepsisin bir alt grubu olarak kabul edilmiş, dolaşım, hücresel ve metabolik fonksiyonlardaki derin anormalliklerle karakterize edilmiştir. Septik şok tanımına yükselmiş laktat seviyesi dahil edilmiştir. Septik şokun tanısı için iki temel kriter bulunmaktadır:

1. Ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör desteği gerekliliği,

2. Hipovolemi olmaksızın serum laktat seviyesinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması (Shankar-Hari vd., 2016).

Sepsis-3 tanımları kapsamında, enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda olumsuz sonuçların hızlıca farkedilmesi amacıyla qSOFA (hızlı SOFA) adlı bir skor geliştirilmiştir. qSOFA, özellikle düşük kaynaklı veya yoğun bakım dışı ortamlarda kullanım için tasarlanmıştır. qSOFA'nın pozitif kabul edilmesi, aşağıdaki üç klinik kriterden en az ikisinin varlığına bağlıdır:

1. Solunum hızının dakikada 22 veya üzerinde olması,
2. Bilincin değişmiş olması (Glasgow Koma Skalası <15),
3. Sistolik kan basıncının 100 mmHg veya altında olması.

Bu basit değerlendirme, sağlık çalışanlarına, sepsis tanısında zamanında müdahale edilebilmesi için hızlı bir tarama aracı sunmaktadır (M. Singer vd., 2016). Ancak sepsis-3 tanımı iki ana nedenle eleştirilmiştir:

1. Laktat seviyesinin septik şok tanımına dahil edilmesi, düşük ve orta gelirli ülkelerde bu laboratuvar parametresinin yaygın erişilebilir olmaması nedeniyle pratikte zorluk yaratmıştır.
2. qSOFA, sepsisin erken tespiti için önerilmiştir. Ancak bu skor, SIRS kriterleri veya Ulusal Erken Uyarı Skorları (NEWS) gibi sistemlere kıyasla daha düşük duyarlılığa sahiptir (Machado vd., 2016, 2017).

Sepsisin erken teşhisine yönelik bir diğer skorlama sistemi NEWS2 skorlama sistemidir. Akut hastalığa veya hastalıkta akut kötüleşmeye standart bir yanıt için geliştirilen NEWS2 skorlama sistemi standart hasta tedavisine katkıda bulunabilir, ancak gerçeği basitleştirmektedir ve dikkatli kullanılmalıdır. Durumu mümkün olduğunca erken tespit etmek ve tedavi etmek çok önemlidir. Solunum hızı, oksijen saturasyonu, sistolik kan basıncı, nabız hızı, bilinç düzeyi (konfüzyon) ve ateş 1'den 3'e kadar puanlanır. ≥ 5 toplam puan, akut hastalarda kötüleşmeyi belirlemek için uygun görünmektedir. Şimdiye kadar NEWS2'nin değeri esas olarak acil servislerde incelenmiştir, ancak pratikte NEWS2 standart servislere kabul edilen hastalar için de kullanılmaktadır (Myrstad, 2023).

2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sepsisi bir küresel sağlık önceliği olarak kabul eden bir karar almıştır. DSÖ'nün sepsisi küresel bir sağlık önceliği olarak tanınması, üç temel unsuru kapsamaktadır:

1. **Farkındalığın Artırılması:** Hem halk arasında hem de sağlık çalışanları nezdinde sepsis hakkında farkındalık düzeyinin yükseltilmesi gerektiği vurgulanmıştır.
2. **Enfeksiyonların Önlenmesi:** Aşılama oranlarının artırılması, hijyen standartlarının iyileştirilmesi ve sağlık hizmetlerinde etkili enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması hedeflenmiştir.
3. **Erken Tanı ve Tedavi:** Sepsis vakalarının erken teşhisi ve tedavisi için rehberlerin geliştirilmesi ve bu rehberlerin etkin şekilde uygulanması gerektiği ifade edilmiştir (Reinhart vd., 2017).

2.2. Sepsisin Epidemiyolojisi

Sepsisteki süreç, yaygın doku hasarına neden olarak şok da dahil olmak üzere çoklu organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve yüksek morbidite ile mortaliteye sebep olabilir (S. Dickson, 2009). 7 yüksek gelirli ülkeden yapılan 27 çalışmanın meta-analizinde, dünya çapında yılda 31,5 milyon sepsis ve 19,4 milyon şiddetli sepsis vakasının meydana geldiği tahmin edilmektedir (Fleischmann vd., 2016). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde her yıl yaklaşık 700.000 sepsis vakası görülmekte olup, bunların yaklaşık 200.000'i ölümle sonuçlanmaktadır; bu rakam, tüm ölümlerin %10'unu oluşturarak miyokard enfarktüsüne bağlı ölümleri aşmaktadır (Angus vd., 2001). Sepsis nedenli ölüm oranı ABD 'nde 1979 ve 2000 yılları arasında azalmıştır (Martin vd., 2003). Benzer şekilde, şiddetli sepsisin hastane ölüm oranı Avustralya ve Yeni Zelanda'da 2000-2012 yılları arasında %35,0'dan %18,4'e düşmüştür (Kaukonen vd., 2014). Sepsisin ölüm oranı, yoğun bakım tesisleri ve tedavilerinin sağlanmasındaki farklılıklar nedeniyle ülkeler ve kıtalar arasında farklı olabilir. Şu anda, dünya nüfusunun neredeyse üçte ikisinin yaşadığı orta ve düşük gelirli ülkelerde sepsis ile ilgili sınırlı sayıda büyük epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Türkiye'de sepsis prevalansı ve mortalite oranı büyük ölçüde bilinmemektedir. Türkiye'de Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)' nde yapılan bir çalışmada şiddetli sepsis (%55,7) ve septik şokun (%70,4) mortalite oranı oldukça yüksek bulunmuştur (Baykara vd., 2018).

Şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında ABH gelişimi, en yaygın komplikasyonlardan biridir. ABH, hasta bakımının maliyetini ve karmaşıklığını artırırken, aynı zamanda mortalite oranını da yükselten bağımsız bir risk faktörüdür. ABH'nin şiddeti arttıkça, mortalite oranı da anlamlı şekilde yükselmektedir (Chertow vd., 2005; Oppert vd., 2007; Schrier ve Wang, 2004; Uchino, 2005). Sepsis kaynaklı ABH, uzun hastane yatış süresi, daha fazla eşlik eden hastalık yükü ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir; böbrek fonksiyonu ve hayatta kalma oranları açısından non-septik ABH ve yalnızca sepsis ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoz göstermektedir (Bagshaw vd., 2007a; Oppert vd., 2007; Schrier ve Wang, 2004).

Sepsis insidansı her yıl artmaktadır ve tek bir organ yetmezliği geliştiğinde mortalite oranı yaklaşık %30 iken, üç veya daha fazla organ yetmezliği durumunda bu oran %60'ı aşmaktadır (Rivers ve Ahrens, 2008).

2.3. Sepsisin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Sepsis için bir dizi klinik risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; demografik özellikler (yaş, ırk), cinsiyet, komorbiditeler (HIV, kanser), siroz, alkol bağımlılığı, tıbbi bakım komplikasyonları, venöz erişim cihazları, transfüzyondur (Collignon, 1994; Foreman vd., 2003; Hirschtick vd., 1995; Martin vd., 2003, 2006; O'Brien, Lu, vd., 2007; Taylor vd., 2002; M. D. Williams vd., 2004). Bakteriler genellikle tek etken olarak kabul edilse de mantarlar, parazitler ve virüsler de dahil olmak üzere herhangi bir mikroorganizma sepsise neden olabilir. Solunum yolu ve karın içi enfeksiyonlar en yaygın enfeksiyon bölgeleridir (Angus vd., 2001). Gram-pozitif organizmalar artık sepsis nedeni olarak Gram-negatif organizmalardan daha fazladır. Sepsise yol açan mantar enfeksiyonu vakaları hızla artmaktadır ve vakaların %15'ine kadar neden olmaktadır (Martin vd., 2003) Sepsis klinik tablosuna sahip hastaların büyük bir kısmında etken organizma bulunmaz (Alberti vd., 2002). Bununla birlikte, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun şüpheli nedeni enfeksiyon ise, negatif kültür sonuçlarına rağmen hasta septik olarak kabul edilmeli ve uygun antisepsi tedavisi başlatılmalıdır (O'Brien, Ali, vd., 2007).

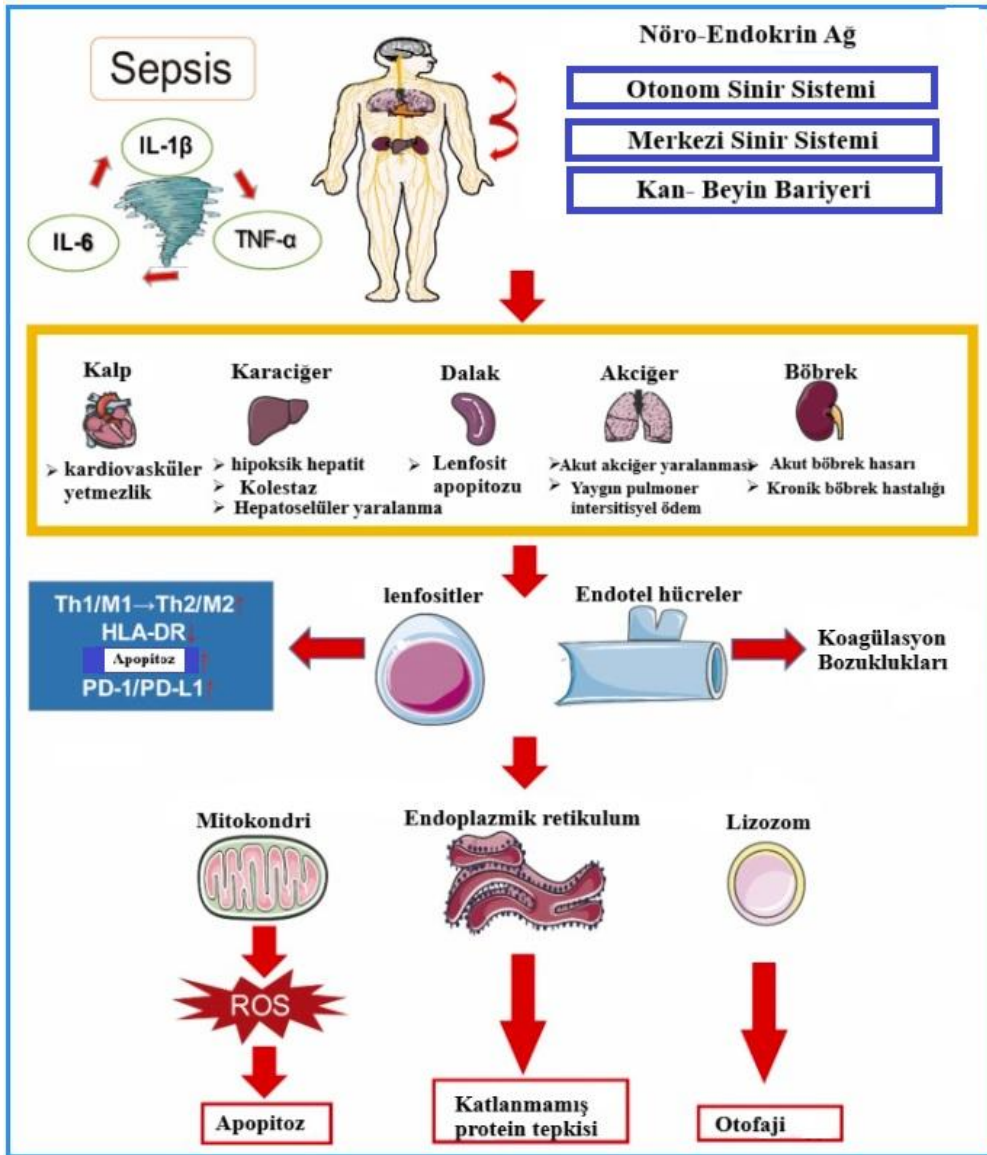
Sepsisli hastalarda, YBÜ kaynaklı enfeksiyon geliştirme riski birbiriyle ilişkili birçok faktörden etkilenir. Örneğin, bazı çalışmalar ileri yaş, hastalık şiddeti, derin venöz kateterizasyon ve invaziv ventilasyonun sepsiste yoğun bakım gerektiren enfeksiyon riski

ile ilişkili olduğunu göstermiştir (X. Chen vd., 2022; Y. Chen vd., 2019; van Vught vd., 2016; Wolkewitz vd., 2014).

2.4. Sepsisin Fizyopatolojisi

Sepsis sadece inflamatuvar yanıt ve bağışıklıkta meydana gelen bozukluk değil ayrıca birden fazla organın işlevinde değişikliğin meydana geldiği bir hastalıktır. Hücresel ve metabolik düzeylerde son derece karmaşık bir patogenezi bulunmaktadır. Sepsisteki fizyopatolojik süreçler temelde bağışıklık disfonksiyonu, mitokondriyal hasar, koagülopati, nöroendokrin bağışıklık anormallikleri, endoplazmik retikulum (ER) stresi, otofaji gibi birçok süreci içermektedir ve bu süreçler organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (M. Huang vd., 2019) (Şekil.2.2).

Sepsis başlangıcı sinsi olabilir ve hastaların %90'ında enfeksiyonlar Gram-pozitif bakteriler (çoğunlukla *stafilokoklar* ve *streptokoklar*) veya Gram-negatif bakteriler (esas olarak *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella* türleri) tarafından kaynaklanmaktadır. Fungal enfeksiyonlar, özellikle *Candida* türleri, sepsis vakalarının yaklaşık %5'inden sorumludur. Viral enfeksiyonlar ve diğer atipik mikroorganizmalar ise geri kalan vakaları oluşturmaktadır (Cohen, 2002).



Şekil 2.1. Sepsis patogenezi (Kaynak: M. Huang vd., 2019)

Sepsis sırasında, PAMP'ler ve DAMP'ler, konak hücre hasarına neden olur (Umbro vd., 2016a). DAMP'ler ve PAMP'ler, steril bir vücut bölgesinde anormal şekilde bulunduğunda yalnızca bağışıklık sistemi hücreleri tarafından değil, aynı zamanda epitel ve parankimal hücreler tarafından da tanınabilir. Bu tanıma işlemi, hücre zarında veya sitoplazmada bulunan PRR'ler aracılığıyla gerçekleşir (Umbro vd., 2016a).

PRR ailesi, hücre içindeki alt hücrel lokalizasyona göre sınıflandırılabilir: TLR'ler hücre dışı ve endozomal bölgeleri koruyan transmembran reseptörlerdir, NOD-benzeri reseptörler ve retinoik asit ile indüklenebilir, gen I-benzeri helikazlar (RIG-I-like) ise sitoplazmik bölgeyi taramaktadır (Meylan vd., 2006). PRR aktivasyonu,

mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmaların başlatılması, proinflatuar sitokinlerin (örneğin TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve IL-6) ve kemokinlerin üretimi ve salgılanması, T hücre aktivasyonu için gerekli olan kostimülatör reseptörlerin ekspresyonunun artırılması, araşidonik asit metabolitlerinin üretimi ve ekstrinsek pıhtılaşma kaskadının (örneğin doku faktörü) başlatılması gibi bağışıklık hücresi aktivasyonlarını tetikler (Umbro vd., 2016).

Enfeksiyon sonrası bağışıklık sistemi aktive olur, fakat bu yanıtın aşırıya kaçması, doku hasarı gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle vücut, bağışıklık yanıtını dengelemek ve aşırı inflamasyonu önlemek için çeşitli mekanizmalar geliştirir. Elverişli koşullarda, enfeksiyon tarafından tetiklenen bağışıklık yanıtı, PRR'ler tarafından başlatılan çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kontrol altına alınır. Bu mekanizmalar arasında TLR ile ilişkili hücre içi sinyal iletiminin inhibisyonu, dış ortamda bulunan proinflatuar sitokinleri nötralize eden çözünebilir reseptörlerin ve antagonistlerin üretimi, antiinflamatuvar sitokinlerin (örneğin İnterlökin 10 (IL-10)) üretimi ve proinflatuar genlerin spesifik olarak baskılanması bulunmaktadır (Foster vd., 2007; Umbro vd., 2016).

TLR aktivasyonu, konakçı için enfeksiyonlara ve doku hasarına karşı bir savunma mekanizması görevi görür ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna yol açan bir sinyal kaskadını başlatır. Bir transmembran reseptörü olan TLR4, doğuştan gelen bağışıklık yanıtında rol oynar (Kim vd., 2023). Gram-negatif bakterilerden türetilen LPS, TLR4 için ligand olarak görev yapar. LPS, doğrudan TLR4 ile etkileşime giremediği için, adaptör protein miyeloid farklılaşma faktörü-2 (MD-2) aracılığıyla TLR4'e bağlanır ve hücre içi sinyal iletimini başlatır. Ayrıca TLR4 bakteri, virüs ve mantarlardan kaynaklanan çeşitli PAMP'ler ve hücrelerden türetilen DAMP' ler tarafından etkinleştirilir ve TNF- α üretimine yol açan sinyal yollarını başlatır (Kim vd., 2023). TLR sinyali genellikle Miyeloid Farklılaşma Primer Yanıt Proteini 88 (MyD88) 'e bağlı ve TIR-Dominli İnterferon Beta İndükleyen Adaptör Proteini (TRIF)'ne bağlı yollara ayrılır. MyD88 sinyali ağırlıklı olarak NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açarken, TRIF sinyali hem IRF3 (İnterferon Düzenleyici Faktör 3) 'e hem de daha az ölçüde NF- κ B aktivasyonuna yol açar (Hayden ve Ghosh, 2011). NF- κ B, TLR4 sinyal yolunun son transkripsiyon faktörüdür (Yu vd., 2022).

NF- κ B, inflamatuvar, immün ve akut faz yanıtlarında yer alan genlerin ekspresyonunu hızla aktive edebilen çok alt birimli bir transkripsiyon faktörüdür (Sies vd., 2017). Çoğu hücrede, NF- κ B kompleksleri inaktiftir, ağırlıklı olarak inhibitör I B (Kappa B İnhibitörü) proteinleriyle bir kompleks olarak sitoplazmada bulunur (Hayden ve Ghosh, 2011). Sinyalleme yolları aktive edildiğinde, I B proteini fosforile edilir ve NF- κ B hedef gen ekspresyonunu modüle etmek için çekirdeğe girer. NF- κ B, birçok pro-inflamatuvar sitokin ve kemokini kodlayan genlerin transkripsiyonundan sorumludur. Patojen tanınmasından pro-inflamatuvar sitokin üretimine kadar olan yol, NF- κ B'ye büyük ölçüde bağımlıdır. NF- κ B'ye bağımlı pro-inflamatuvar sitokinlerin,  rne in TNF- α 'nın, doğrudan hedefleri genellikle NF- κ B'yi yeniden aktive eden reseptörlerdir. Bu nedenle, NF- κ B, sitokin yanıtlarının yayılması ve geliştirilmesi açısından kritik bir rol oynar (Hayden ve Ghosh, 2011).

Bazı hastalarda sepsis, belirgin şekilde dengesiz bir sitokin yanıtı ile seyrederek, normalde enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olan bağışıklık tepkisinin a ırıda kaçmasına ve zarar verici inflamasyona dönüşmesine neden olur (Rittirsch vd., 2008). Bu durum, ekstrinsik pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ve trombin oluşumuyla trombotik yanıtın daha da artmasına yol açar (Umbro vd., 2016b). Ayrıca, pıhtıla mayı doğal olarak inhibe eden bazı faktörlerde ( rne in aktive protein C) artan tüketime ve endotelial hasar nedeniyle azalma meydana gelir (Amara vd., 2010).

Tromboz karşısında fibrinolizin homeostatik dengesi de sitokinlerin plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'in ve plazmin-antiplazmin komplekslerinin artışına neden olmasıyla bozulur. Artan tromboz ve azalan fibrinoliz kombinasyonu, mikro-trombi oluşumuna yol açarak çoklu organ disfonksiyonuna ve organ yetmezliğine neden olur. Bunun klinik yansımaları, akut solunum sıkıntısı sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar şeklinde görülmektedir (Umbro vd., 2016).

Bir  alı mada, YB 'deki hastalarda tüm ABH'lerin %46 ila %48'inin sepsise atfedilebilece i gösterilmiştir (Bagshaw vd., 2007b). Başka bir çalışmada, sepsis hastalarının %10 ila %50'sinde ABH geli ti ini tanımlamıştır (Bagshaw vd., 2008; Kolhe vd., 2008).

Daha  nceki çalışmalar, sistemik hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarını sepsis kaynaklı ABH'nin temel patofizyolojik mekanizmaları olarak

önermiştir. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar, sepsis kaynaklı ABH'nin renal vazodilatasyon ve artmış renal kan akımı bağlamında meydana geldiğini göstermiştir (Langenberg vd., 2005, 2006, 2008).

Bu nedenle, iskemik tübüler nekrozun geleneksel hipotezinden farklı olarak aşağıdaki patofizyolojik mekanizmaların sepsis kaynaklı ABH'ye yol açabileceği düşünülmektedir (Pettilä ve Bellomo, 2014):

1. Mikrodolaşım akım bozuklukları
2. İnflamasyon
3. Hücrel biyogenetik yanıtlar
4. Mikropartiküller (MP' ler)

2.4.1. Mikrodolaşım Akım Bozuklukları

Mikrovasküler disfonksiyon; endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve dolaşımdaki kan hücreleri dahil olmak üzere mikrovasküler bileşenlerde meydana gelen herhangi bir hasar olarak tanımlanır ve genellikle akım veya yapışkanlık özelliklerindeki değişikliklerle saptanır (Lehr vd., 2000).

Böbrek, kalp debisinin %20'sini alarak dakikada yaklaşık 120-150 mL plazma filtre ettiği için çeşitli inflamatuvar mediatörlere doğrudan maruz kalır. PAMP'ler ve DAMP'ler, renal tübüler hücrelere peritübüler mikrosirkülasyon yoluyla etki edebilir veya glomerülde süzülerek etkisini gösterebilir. Bu moleküller, tübüler hücreler tarafından TLR-4 ve Toll-benzeri Reseptör 2 (TLR-2) reseptörleri aracılığıyla tanınarak tübüler hücre hasarına neden olabilir (Gomez vd., 2014).

Böbrekteki tüm nefronlar bu mediatörlere maruz kalabilecek olsa da yalnızca belirli tübüler hücre gruplarının bu tehlike sinyallerine yanıt vererek hasar gördüğü gözlemlenmiştir (L. Wu, Gokden, vd., 2007). Mikrovasküler disfonksiyonun, düşük kan akışına sahip belirli bölgelerde bu tehlike sinyalini şiddetlendirebileceği ve komşu tübüler epitel hücrelerini etkileyerek düzensiz bir hasar dağılımına neden olabileceği düşünülmektedir (Gomez vd., 2014).

Renal perfüzyon basıncındaki artış, tübüloglomerüler geri besleme mekanizmasını (TGF) aktive ederek afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona ve glomerüllerde hidrostatik

basıncın azalmasına yol açabilir. Bunun sonucunda glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma meydana gelir. TGF, makula densa tarafından algılanan NaCl konsantrasyonuna bağlı olarak filtrasyondaki değişiklikleri dengeleyen bir iç böbrek kontrol mekanizmasıdır ve inflamatuvar stres altında renal oksijen tüketimini sınırlar (Singh ve Okusa, 2011; Thomson, 2002).

Renal korteksin perfüzyonu ile medullanın perfüzyonu farklıdır. Korteks, filtre fonksiyonunu yerine getirebilmek için büyük miktarda kan alırken, medulla, kortiko-medüller ozmotik gradyanları korumak için vasa recta aracılığıyla düşük kan akımı alır (Edwards ve Kurtcuoglu, 2022).

Sepsis sırasında, genel olarak renal hipoperfüzyonun sepsis kaynaklı ABH'nin ana özelliklerinden biri olduğu ve renal hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür. Ancak, bazı veriler sepsisin belirgin bir renal hipoperfüzyon ile değil, vücuttaki mikrovasküler kan akımının dağılımında derin değişikliklerle ilişkili olduğunu ve hatta hiperdinamik dolaşım olmasa bile renal kan akımının korunabildiğini göstermektedir (Gomez vd., 2014; Ishikawa vd., 2011; Singh ve Okusa, 2011).

Özellikle, sepsis sırasında renal mikrosirkülasyon aşağıdaki mekanizmalar yoluyla değişmektedir:

- Dolaşımdaki hücrelerin işlev değişiklikleri nedeniyle kan akımının duraksaması,
- Endotelial ve parankimal hücre hasarı ile oksijen kullanım bozuklukları ve mitokondriyal disfonksiyon,
- "Koagülasyon sürecinde anormallik artışı (De Backer vd., 2009; Spronk vd., 2004; Sriskandan ve Altmann, 2008).

Ayrıca, ciddi kapiller sızıntı, interstisyel ödemi şiddetlendirerek doku oksijen perfüzyonunu daha da düşürebilir, bu da hipoksi ve çoklu organ disfonksiyonuna katkıda bulunur (Basile vd., 2012; De Backer vd., 2024).

Sepsisin karakteristik özelliği olan sistemik hemodinamik bozukluklar, renal mikrovasküler disfonksiyonu ve oksijen homeostazını bozarak oksidatif strese ve hipoksemiye neden olur (Basile vd., 2012).

Parankimal hücreler, Na/K pompası işlevi ve proksimal tübül tarafından Na geri emilimi için Adenozin trifosfat (ATP) üretimini sürdürebilmek amacıyla oksidatif metabolizmadan

anaerobik metabolizmaya geçebilir. Anaerobik koşullarda, mitokondriler tarafından agresif bir şekilde ROS üretilerek hücrel hasar ve endotelial disfonksiyon artar ve böylece bir kısır döngü meydana gelir (Exline ve Crouser, 2008; Lemasters ve Nieminen, 1997).

2.4.2. İnflamasyon

Sepsis, sistemik bir sitokin-kemokin yanıtını tetikler. İnflamasyonun bifazik bir profili olduğu, önce bir immün aktivasyon ardından baskılama aşamalarının görüldüğü ve sepsisin sistemik etkilerinin böbreklerde organ hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (Chang vd., 2022).

Akut tübüler nekroz, sepsisin oluşturduğu hücrel etkileri tanımlamak için klasik olarak kullanılır; bu etkiler hem iskemi-reperfüzyon hasarı hem de sitokin aracılı inflamasyon tarafından yönlendirilir. Ancak, bu terminoloji eskimiş olup, günümüz klinik tanımlamaları ile yer değiştirmelidir (Basile vd., 2012; Peters vd., 2003). Endotelial inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilmesi, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasına, P-selektin, ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü 1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü) gibi moleküllerin peritübüler kapillerlerde artmasına yol açar (S. M. Lin vd., 2008). Bu moleküller, beyaz kan hücrelerinin aktive edilmesine neden olarak inflamasyon cevabında kötü bir kısır döngü oluşturur (Peters vd., 2003). Gerçekten de aktive olmuş beyaz kan hücreleri, integrinler, ICAM-1, VCAM-1 ve selektinlerin ekspresyonunu artırarak endoteliala olan yapışıklıklarını artırabilir ve mikrodolaşım akışını bozar, aynı zamanda IL-6 ve İnterlökin 8 (IL-8) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını teşvik eder (Chang vd., 2022; Molema vd., 2022).

Sitokinler ayrıca, prokoagülan etkiler oluşturmakta önemli rol oynar; bu nedenle, şiddetli sepsiste trombositopeni ve diğer koagülasyon bozuklukları sıkça görülür. Proinflamatuvar sitokinler, özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α , vasküler endotelial hücrelerin ana işlevi olan kan akışının sıvılığını bozar. Aksine, bazı antikoagülan proteinler, örneğin antitrombin, protein C ve doku faktörü yolu inhibitörü azalır. Bu durum, trombin üretimi ile fibrinojeni fibrine dönüştürür. Fibrinin birikimi, histamin, platelet aktivatör faktörü (PAF) ve araziidonik asit metabolitleri gibi vasküler etkili mediatörler tarafından daha da artar. IL-1 ve TNF- α , ayrıca aktif protein C'nin üretimini engelleyerek pıhtılaşma yolunun antikoagülan kısmını daha da zayıflatır, bu da prokoagülan faktörlerin (Va ve VIIIa'nın) inaktive edilememesine yol açar (Basile vd., 2012; Weiler ve Ruf, 2008). Sepsiste pıhtılaşma bozuklukları, aktif

protein C ve diğer koagülasyon inhibitörleri, antitrombin III ve trombomodulin gibi kan inhibitörlerinin seviyelerinin azalmasıyla ilişkilidir ve bu seviyeler mortalite ile ters orantılıdır (Giustozzi vd., 2021).

TNF- α 'nın öncül formu 233 aa'dan oluşur ve 26 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir. Ancak, TNF- α 'nın aktif formu, genellikle 157 amino asitten oluşur ve 17 kDa civarında bir moleküler ağırlığa sahiptir (Fragoso Lona vd., 2013). TNF, belirli tümör hücrelerinin apoptozunu tetiklemenin yanı sıra, inflamatuvar yanıtı düzenler ve bağışıklık fonksiyonunu kontrol eder. TNF'nin aşırı üretimi veya TNF sinyal yolunun sürekli aktif kalması, sepsis, serebral sıtma, diyabet, kanser, osteoporoz, allogreft reddi ve multiple skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli insan hastalıklarının patogeneğinde rol oynar (G. Chen ve Goeddel, 2002).

IL-6, birden fazla işlevi olan ve farklı etkilere sahip tipik bir sitokindir. Hücrel kaynağına ve üretim şekline bağlı olarak 20-30 kDa arasında moleküler ağırlığa sahip bir glikoproteindir. (Akira vd., 1993; Kishimoto, 1989, 2005). Sağlıklı koşullarda, serum IL-6 seviyesi 4 pg/ml'nin altındadır, ancak enfeksiyonlar veya doku yaralanmaları gibi stres durumlarında, monositler ve makrofajlar, PAMP'lar ve DAMP'lar ile uyarılan PRR aracılığıyla hızla IL-6 üretir. Böylelikle serum IL-6 seviyesi, enfeksiyonun veya yaralanmanın şiddetine bağlı olarak birkaç on ila birkaç yüz pg/ml'ye yükselir (Kang vd., 2015; Tanaka vd., 2012, 2014). Enfeksiyon veya doku hasarı sırasında aşırı IL-6 ekspresyonu, akut, şiddetli ölümcül komplikasyonlara veya kronik inflamatuvar hastalıklarda sürekli IL-6 üretimine yol açabilir (Kang vd., 2015; Tanaka vd., 2012) Romatoid artrit (RA) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda serum IL-6 seviyesi genellikle yüksek olup, on ila birkaç yüz pg/ml arasında değişirken, septik şok gibi ölümcül komplikasyonlara yol açan akut şiddetli inflamatuvar hastalıklarda seviyesi birkaç nanogramdan (ng) mikrogram (μ g) seviyelerine kadar çıkabilir (Waage vd., 1989).

IL-1 β , esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından endotoksine yanıt olarak üretilen, SIRS'in inflamatuvar faktörlerindendir ve sepsiste çok önemli bir rol oynar (Guo vd., 2021). IL-1 β , enfeksiyon ve yaralanmaya karşı konakçı savunma tepkileri için çok önemli olan güçlü bir pro-inflamatuvar sitokindir (Lopez-Castejon ve Brough, 2011). IL-1 reseptör antagonist tedavisinin farelerde stafilokok septik artrit ve sepsisi ağırlaştırdığını göstermiştir (Ali vd., 2015). Ayrıca, IL-1 β , makrofajların bölgeye yönlendirilmesine

yardımcı olur. Tüm bu bulgular, IL-1 β 'nin sepsisin prognozunda etkisi olduğunu göstermektedir (Guo vd., 2021).

2.4.3. Hücresel Biyogenetik Adaptif Yanıtlar

Organellerin optimal fonksiyonu için hücrelerin sürekli ATP üretimi gerekir. Hem oksidatif hem de glikolitik yollar ATP üretir, ancak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon daha verimlidir (glukoz başına 38 ATP molekülü vs. glikolizle 2 ATP molekülü). Böbrek, enerjisinin %95-99'unu oksidatif metabolizmadan alır ve hem proksimal tübüller hem de kalın çıkan kol yoğun mitokondrilere sahiptir (Mandel, 1986). Mitokondriler, hücresel stres altında hücrelerin enerji taleplerine yanıt verebilen dinamik organellerdir ve yüksek metabolik organların adaptasyonunda önemli bir rol oynarlar. Oksidatif metabolizma yoluyla ATP üretiminin yanı sıra, mitokondriler ROS üretimi ve detoksifikasyonu, hücresel kalsiyum homeostazı, otofaji ve apoptoz gibi diğer hücresel sinyal yollarında da önemli bir rol oynar (Addabbo vd., 2009).

Mitokondriler aynı zamanda kortizol gibi birçok hormonun üretildiği veya triiyodotironin, östrojen gibi birçok hormonun etki gösterdiği organeldir (Harper ve Seifert, 2008; Miller, 2008; Psarra ve Sekeris, 2008). Mitokondriyal disfonksiyon, kalp, beyin, karaciğer ve daha yakın zamanda böbrek gibi yüksek metabolik organların patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (Nourbakhsh ve Singh, 2014).

2.4.4. Mikropartiküller

MP'ler, hücresel aktivasyon veya apoptoz sırasında hücrelerden salınan küçük veziküllerdir ve sepsis gibi inflamatuvar durumlarda dolaşıma büyük miktarlarda salınabilirler (Stidwill vd., 1998). Bu partiküller, membran yapıları ve hücresel kaynaklarına bağlı olarak farklı biyomoleküller içerirler ve böylece farklı biyolojik fonksiyonlara sahiptirler (Srinivasan ve Avadhani, 2012).

Sepsis sırasında, MP'ler inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, endotel disfonksiyonunun oluşumu ve pıhtılaşmanın modülasyonu gibi birçok patofizyolojik süreçte katkıda bulunur (Larsen vd., 2012). MP'ler, prokoagülan özellikleriyle doku faktörünü taşıyabilir ve koagülasyon kaskadını aktive edebilir (R. Wang, 2012). Bu durum, yaygın DIC gelişimini teşvik ederek böbrek mikrodolaşımında mikrotrombi oluşumuna ve böbrek yetmezliğine yol açabilir (Bauer ve Pannen, 2009). Ayrıca, endotel hücrelerinden türeyen MP'ler,

endotel hücreleri arasında iletişim sağlayarak inflamasyon ve vasküler geçirgenlik üzerinde etkili olabilir (Szabó ve Módos, 2010). Bu mekanizmalar, SA-ABH oluşumuna doğrudan katkıda bulunabilir ve MP'lerin biyobelirteç veya terapötik hedef olarak kullanılma potansiyelini gündeme getirebilir (Bolaños vd., 2010).

Apoptozun normal bağışıklık yanıtındaki temel rolü açıkça ortaya konmuştur. Ancak, apoptozun ve onun düzensizliğinin sepsis, otoimmün hastalıklar veya immünsüpresif durumlar gibi patolojik bağışıklık durumlarındaki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Mahidhara ve Billiar, 2000). Sepsiste kaspaz-3, bağışıklık hücrelerinin apoptozunu yönetir. Sepsiste dolaşımdaki lenfositler önemli ölçüde apoptoza uğrarken, kalp, böbrek, akciğer ve diğer hayati organlarda belirgin bir apoptoz gözlenmemektedir (Cao vd., 2019). Sepsis kaynaklı hücre apoptozunda süreç, ölüm reseptörü ve mitokondri aracılı yollar üzerinden gerçekleşir (Torres vd., 2022). Kaspaz-3 ayrıca DAMP' ların salınmasında da rol oynar (Denning vd., 2019). Kaspaz-3 aracılı apoptoz hayati organlarda nispeten nadir görülse de bazı araştırmalar sepsis sırasında organ hasarındaki rolüne işaret etmektedir. (Luo vd., 2019). Kaspaz-8, insan vücudundaki çeşitli fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarda, özellikle de ekstrinsik ölüm reseptörü yoluyla apoptozun düzenlenmesinde önemli roller oynar. Kaspaz-8 ve aracılı sinyal yollarının deregülasyonu, insanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), otoimmün hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Becker vd., 2013; Pang ve Vince, 2023) Kaspaz-8 aracılı apoptotik yol, sepsisin ilerlemesinde kritik bir rol oynayabilir. Böbrek endotelial hücrelerinde, TNF- α reseptör 1, kaspaz-8 bağımlı ekstrinsik apoptotik yol aracılığıyla apoptozu indükleyerek SA-ABH şiddetlendirebilir (W. Zhang vd., 2024).

2.5. Sepsis Kaynaklı Akut Böbrek Hasarının Biyobelirteçleri

SA-ABH'nin erken tanısı ve prognozunun belirlenmesi, böbrek fonksiyonunu izlemek için hassas ve güvenilir biyobelirteçlerin kullanılmasını gerektirir. Serum kreatinin ve BUN ölçümleri, kolaylıkları ve düşük maliyetleri nedeniyle ABH'yi teşhis etmek ve ABH'nin ciddiyetini ve evrelemesini değerlendirmek için hala yaygın olarak kullanılan klinik göstergelerdir. Serum kreatinin ve Kan üre azotu (BUN) düzeyleri, hastanın yaşı metabolizması gibi faktörlerden etkilenir. Sadece böbrek hasarının derecesi %50 ve üzerine ulaştığında, serum kreatinin seviyesi artmaya başlar, tanıyı ve erken müdahaleyi

geciktirir renal hasarın ilerlemesini erken dönemde belirlemede yetersiz kalmaktadır (L.-X. Chen ve Koyner, 2015; Wei vd., 2023).

Serum Cre konsantrasyonu, günümüzde klinik uygulamada böbrek fonksiyonunun en yaygın kullanılan ölçüsüdür (Levey vd., 1988). Günlük üretilen Cre miktarı, vücuttaki kas kütesine bağlıdır ve bu oran genellikle hızlı değişmez. Cre atılımı GFR'ye orantılıdır. Ancak GFR'deki büyük değişiklikler bile Cre seviyesinde küçük değişikliklere neden olur (STARK, 1980). Referans aralığı; erkekler için 0,6–1,2 mg/dl, kadınlar için 0,5–1,0 mg/dl'dir (Sitter, 2021). Cre, düşük moleküler ağırlıklı (113 dalton) bir katyondur ve vücut sıvısı içinde dağılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbrek glomerüllerinde serbestçe süzülür. Ayrıca renal tübüler hücreler tarafından da salgılanır. Normal bireylerde idrarla atılan Cre'nin %10-40'ı tübüler sekresyon yoluyla atılır. Böbrek hastalarında bu oran %50-60'a kadar çıkabilir. Akut böbrek yetmezliği durumunda, tübüllerde filtratın geri sızması sonucu Cre reabsorpsiyonu artabilir ve bu da serum Cre seviyesinin yükselmesine katkıda bulunabilir (Levey vd., 1988). Serum Cre seviyesi sağlıklı böbreklerde düşük duyarlılığa sahiptir, çünkü serum Cre seviyeleri yalnızca fonksiyonel nefronların en az %50'si kaybedildiğinde artar. Düşük bazal GFR'ye sahip hastalarda, böbrek fonksiyonundaki küçük değişiklikler bile ABH eşiğini karşılayabilir. (Kellum vd., 2021) Böbrek fonksiyonunun hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, idrar toplanarak ve tekrarlanan kan örnekleri alınarak Cre klirensinin ölçülmesiyle mümkündür. (Herrera-Gutiérrez vd., 2007; Pickering vd., 2012). Ayrıca, Cre klirensinin, plazma Cre seviyelerindeki artıştan daha erken böbrek fonksiyon bozukluğunu teşhis edebildiği gösterilmiştir (Pickering vd., 2012).

BUN, böbrek metabolizmasının önemli bir göstergesi olup böbrek hastalıklarının oluşumu ve gelişiminde tanı, tedavi ve prognoz açısından önemli bir rol oynamaktadır (Calice-Silva vd., 2018; C.-C. Chen vd., 2020; R. D. R. Evans vd., 2020; S.-F. Lin vd., 2019). BUN, plazmada bulunan ancak proteine dahil olmayan azotlu bir bileşiktir ve böbrekler tarafından atılmaktadır. BUN seviyesini, üre üretimi, metabolizması ve atılımı arasındaki denge belirlemektedir. BUN, böbrek kaynaklı ve böbrek dışı birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. BUN seviyesine katkıda bulunan faktörler arasında glomerüler filtrasyon, tübüler üre geri emilimi, diyetle alınan protein miktarı, endojen proteinlerin katabolizması, ekzojen glukokortikoid bağımlı katabolizma, vücut sıvı dengesi ve üst gastrointestinal kanama yer almaktadır. (Beier vd., 2011). BUN seviyesi, birçok hastalığın oluşumu ve gelişimi, uzun vadeli ölüm oranı ve hayatta kalma oranı ile yakından ilişkilidir

(Du vd., 2022; Lindenfeld ve Schrier, 2011). Normalde BUN seviyesi 11-23 mg/100 ml arasında değişir (STARK, 1980). Her gün vcudaya alınan veya vücutta depolanan protein, biyokimyasal olarak amino asitlere ve azotlu atıklara parçalanır. (STARK, 1980). Aminoasitler karaciğerde amonyağa dönüştürülür. Amonyak, toksik bir bileşik olduğundan, karaciğerde üreye dnştrlrerek daha az toksik hale getirilir. Sonuçta ortaya çıkan fazla azot, üre döngüsüne girerek üreye dönüştürülür. Üre, dolaşım sistemi aracılığıyla böbreklere taşınır ve burada glomerüller tarafından filtre edilerek idrar yoluyla vücuttan atılır (Guyton, 1956b, 1956a)

Son yıllarda, çeşitli biyobelirteçlerin SA-ABH'yi erken dönemde tespit edebileceği ve hastalığın şiddetini tahmin edebileceği gösterilmiştir. Bu biyobelirteçler, renal tübül epitel hücreleri tarafından üretilen proteinler, enzimler veya inflamatuvar mediatörler içerebilir (P. M. Singer vd., 2004). Farklı biyobelirteçler, ABH'yi yönlendiren çeşitli patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir ve ABH'yi daha erken tespit etmeye yardımcı olabilir (Ostermann vd., 2020). Bu biyobelirteçlerden en çok araştırılanlar arasında Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ve İnterlökin-18 (IL-18) yer almakta olup, bu moleküller ABH'nin erken tanısında ve hastalığın seyrinin öngörülmesinde önemli rol oynamaktadır.

KIM-1, bir transmembran proteindir ve tübülointerstisyel hasarda rol oynadığı düşünülmektedir. KIM-1'in moleküler kütlesi 104 kDa'dır. (Bailly vd., 2002). Böbrek epitel hücreleri hasar gördüğünde, znr KIM-1 sıvı ile birlikte interstisyuma taşınabilir ve buradan kan dolaşımına geçebilir (Myers vd., 1979). Kandaki yüksek KIM-1 konsantrasyonu ve idrardaki artmış KIM-1 seviyesi, böbrek tübüler yapılarının hasar gördüğünü yansıtan biyolojik belirteçler olabilir (Sabbisetti vd., 2014). KIM-1 normal böbreklerde tespit edilemez, ancak iskemi hayvan modellerinde güçlü KIM-1 indüksiyonu gösterilmiştir (Ichimura vd., 1998; van Timmeren vd., 2006).

NGAL, aktif nötrofiller tarafından salgılanan bir proteindir ve moleküler ağırlığı 25 kDa'dır (Kjeldsen vd., 1993). Lipokalin-2 olarak da bilinen NGAL, lipokalin protein ailesinin bir üyesidir (J.-J. Chen vd., 2021). Nötrofiller NGAL'in ana kaynağı olmasına rağmen, böbrek tübüler hücreleri, kalp, akciğer, karaciğer, mide, kolon, epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve adipositler dahil olmak üzere birçok insan dokusunda da ifade edilir (Cowland ve Borregaard, 1997; Devarajan, 2008; Eilenberg vd., 2016; Flo vd.,

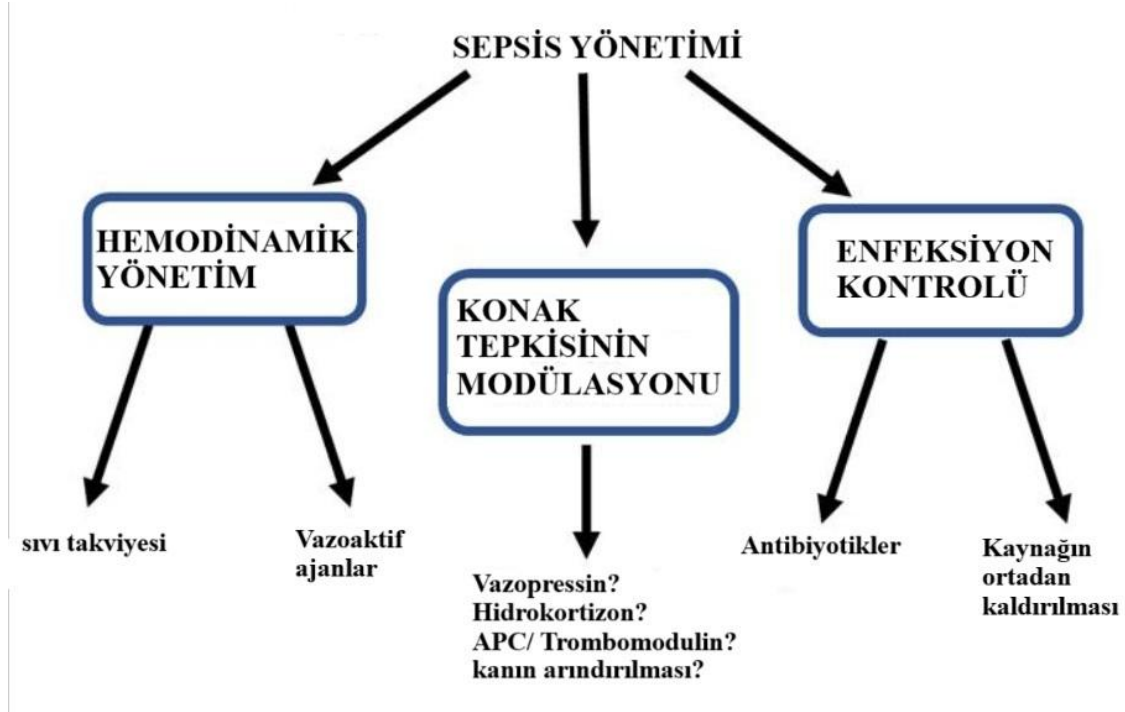
2004; Jabeti vd., 2021; F. Liu vd., 2015). Saęlıklı bireylerin idrarında NGAL konsantrasyonu çok dūřuktdur. Bir hasar meydana geldięinde, NGAL dūzeyleri plazmada ve idrarda önemli ölçüde artar (Devarajan, 2010). NGAL'in distal tūblerden salındıęı için böbrek tūbler hasarının bir belirteci olduęu günümüzde bilinmektedir (Wen ve Parikh, 2021). Molekül glomerüler membrandan filtre edilir ve böbreęin proksimal tūblnde geri emilir. İdrarda gözlemlenen NGAL, proksimal tūbler hasardan kaynaklanır veya nefronun distal kısmında, özellikle çıkan kolda ve Henle kulpunda ve toplayıcı kanalda artan sentezinden kaynaklanır (Helanova vd., 2014).

IL-18, IL-1 ailesine ait bir sitokindir. IL-18, hücre içinde 24 kDa'lık inaktif bir nc protein (pro-IL-18) olarak üretilir ve aktif forma geçebilmesi için kaspaz-1 tarafından işleme tabi tutulması gerekir. Pro-IL-18; makrofajlar, dendritik hücreler, Kupffer hücreleri, keratinositler, kondrositler, sinovyal fibroblastlar ve osteoblastlarda eksprese edilir (Dinarello vd., 2013; Schroder vd., 2010; Thomas vd., 2022). IL-18 ilk olarak 1989'da intraperitoneal (IP) endotoksin enjeksiyonunu takiben farelerin serumunda izole edilen "IFN indükleyici faktör" olarak tanımlanmıştır. Öncelikli olarak makrofaj kaynaklı bir sitokindir, makrofaj birikimi ve buna eşlik eden artmış IL-18 ekspresyonu, birçok inflamatuvar ve bağışıklık aracılı süreçte tanımlanmıştır (H. Wu vd., 2008). IL-18, hücre yapışma moleküllerindeki artışlar, NO sentezi ve kemokin üretimi gibi diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin özelliklerini sergiler ve bazı böbrek hastalıklarında rol oynar (Dinarello vd., 2013). Hipoksinin neden olduğu doku hasarının aracısıdır. İdrar IL-18, iskemi veya nefrotoksinlerin neden olduğu erken böbrek hasarının saptanmasına izin veren erken, hızlı ve ucuz bir belirteçtir (Zdziechowska vd., 2020). IL-18, böbrek hasarına yanıt olarak interferon-gama (IFN) sentezini kolaylaştırmak için proksimal tūbler epitel hücrelerinde üretilir. Üriner IL-18, zellikle ABH'nin potansiyel bir erken belirtecidir. Bununla birlikte, yüksek serum IL-18 sepsiste kötü sonuçları gösterir ve multiorgan disfonksiyonunu düşündürür (Balkrishna vd., 2023).

2.6. Sepsisin Tedavisi

Sepsis ciddi, sistemik bir enfeksiyondur ve acil müdahale gerektirir. Sepsis yönetimi, üç ana unsuru içerir. İlk unsur olan enfeksiyon kontrolü, tüm sepsis vakaları için geçerlidir. Hemodinamik stabilizasyon, esasen dolaşım şoku söz konusu olduğunda önemlidir. şu anda mevcut olan müdahalelerle konakçı yanıtının modülasyonu da öncelikli septik şok

vakalarında uygulanabilir. Organ desteği, örneğin mekanik ventilasyon veya renal replasman tedavisi, bazı hastalarda gerekli olacaktır (Vincent, 2022).



Şekil 2.2. Sepsis yönetiminin üç kolu (Kaynak: Vincent, 2022)

Enfeksiyon, sepsisin altında yatan ana nedendir ve immün disregülasyonun başlamasından ve devam etmesinden sorumludur. Bu nedenle, enfeksiyonu ve kaynağını ortadan kaldırmak gerekmektedir. Antibiyotikler, özellikle sepsis şiddetli olduğunda, yani septik şokta, çok erken dönemde verilmelidir. Beklenen patojenler ve olası antimikrobiyal duyarlılıklar enfeksiyonun kaynağına, yakın zamanda antimikrobiyal ajanların kullanımına ve yerel mikrobiyal paternlere ve antimikrobiyal dirence göre değişeceğinden, ampirik antibiyotik tedavisi yapılırken bu hususlar dikkate alınmalıdır. Çok geniş bir spektrum kullanmanın, tekrarlayan enfeksiyonlarda dirençli organizmaların ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğine ve bunun sonuçlar üzerinde potansiyel olarak olumsuz etkileri olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (Rhee vd., 2020; Vincent, 2022). Kaynak kontrolü, enfekte bölgelerin drenajı veya debridmanı ya da enfekte olma ihtimali bulunan kateter veya cihazların çıkarılması gibi cerrahi müdahaleleri gerektirebilir. Antibiyotik uygulamasında olduğu gibi, bu işlemler de gecikmeden gerçekleştirilmelidir. (Vincent, 2022).

Hemodinamik yönetim, tüm durumlarda sıvı tedavisini içerir ve vazodilatör ajanlar esas olarak şok durumunda uygulanır. Sıvı tedavisi her zaman gereklidir çünkü sepsiste genellikle görülen dış sıvı kayıpları (terleme dahil) ve mikrodamar geçirgenliğinde kaçınılmaz değişikliklerin bir sonucu olarak sıvının interstisyuma geçmesi gibi iç sıvı kayıpları söz konusudur. Sepsis hastaları ayrıca azalmış sıvı alımı nedeniyle dehidratasyona uğramış olabilir veya damarlarda gelişen vazodilatasyona bağlı hipoperfüzyon oluşabilir (Vincent, 2022). Her hastaya ne kadar sıvı verilmesi gerektiğini önceden tahmin etmek veya belirlemek mümkün değildir çünkü sıvı gereksinimlerini etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında yukarıda belirtilen nedenlere bağlı sıvı kaybının derecesi, hastanın kardiyak fonksiyonu ve sepsisin başlangıcından ve/veya tanınmasından itibaren geçen süre bulunur. Bu nedenle verilen sıvı miktarı bireyselleştirilmeli ve aşırı sıvı yüklenmesi riskini sınırlamak için devam eden sıvı ihtiyaçları düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir. Aşırı sıvı yüklenmesi gaz değişimini, böbrek fonksiyonunu, yara iyileşmesini ve bilişsel durumu olumsuz etkileyebilir (Vincent, 2019).

Daha da önemlisi, sıvı uygulamasına kan basıncı yanıtı her zaman anında olmaz, çünkü vasküler tonustaki azalma, arteriyel basıncı artırmadan kan akışını artırabilir. Bu nedenle, kardiyak debi (veya atım hacmi) yanıtının değerlendirilmesi tercih edilir. Sıvıya yanıt olarak akış artmazsa sıvı uygulaması durdurulmalıdır (Vincent, 2022). Mekanik ventilasyona bağlı, derin sedasyon altındaki hastalarda kalp/akciğer etkileşimlerine dayalı diğer teknikler düşünülebilir. Ancak, son yıllarda septik hastaların genellikle uyusuk olması nedeniyle sedatif ajanların kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca, sedatif ajanlar, miyokardiyal kontraktiliteyi ve vasküler tonusu azaltarak hemodinamik durumu olumsuz etkileyebilir (Vincent vd., 2021).

Sıvı miktarında olduğu gibi, sıvı türü de bireyselleştirilmeli ve tüm hastalar için tek bir tür önerilmemelidir. Genellikle ilk olarak kristalloidler önerilir (L. Evans vd., 2021). Büyük miktarlarda % 0,9 (normal) salin solüsyonu kullanımı, böbrek hemodinamiğini değiştirerek istenmeyen böbrek etkilerine yol açabilir (Chowdhury vd., 2012).

Sıvılar tek başına yeterli ortalama arteriyel basıncı sağlamak için yeterli olmayabilir, bu nedenle vazopresör bir ajanın eklenmesi gerekebilir. Noradrenalin, doğal bir molekül olması, kısa bir yarı ömre sahip olması ve saf bir vazopressör olmaması nedeniyle ilk

tercih edilen vazopresör ajandır. Norepinefrin, ağırlıklı olarak alfa-adrenerjik özelliklere sahiptir, ancak bazı beta-adrenerjik özellikleri de vardır, bu da vazokonstriksiyona neden olur, ancak kalp hızı üzerinde çok az etkisi vardır. Noradrenalin uygulaması, organlar üzerinde her zaman zararlı etkileri olan derin hipotansiyon ataklarından kaçınmak için erken başlatılabilir (L. Evans vd., 2021). Kan akışının korunduğundan emin olmak için dikkatli olunmalıdır, çünkü vazopressörler aşırı vazokonstriksiyona neden olarak kan akışını bozabilir ve dolayısıyla organ ve doku perfüzyonunu azaltabilir (Vincent, 2022).

Bağışıklık yanıtının bireysel unsurlarını hedef alan stratejilerin, bugüne kadar yapılan randomize klinik çalışmalarda tutarlı bir şekilde sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir. Bu bağlamda en yaygın kullanılan yardımcı müdahale, glukokortikoidlerin uygulanmasıdır. Glukokortikoidlerin, NF- κ B aracılığıyla inflamasyon üzerinde çeşitli etkilerinin olduğu bilinmektedir (Heming vd., 2018).

Vasopressin, konak yanıtının modülasyonu bağlamında da kullanılabilir. Vazopressör özelliklerinin yanı sıra, vasopressin böbrek fonksiyonunu ve su metabolizmasını etkileyen bir hormondur. Temel kavram, sepsisli hastalarda dışsal vasopressin uygulamasının yetersiz vasopressin seviyelerini ikame edebilmesidir ve genellikle 0,03–0,05 ünite/dakika arasında sabit bir dozda uygulanır. Vasopressin, çoğunlukla noradrenaline yanıt vermeyen hastalar için ikinci basamak bir vazopressör olarak kullanılır. Elde edilen bazı kanıtlar, şok halindeki sepsis hastalarına erken vasopressin uygulanmasının böbrek fonksiyonunu iyileştirebileceğini, idrar çıkışını artırabileceğini, sıvı ihtiyacını azaltabileceğini ve ödem oluşumunu engelleyebileceğini göstermektedir (Vincent ve Post, 2016).

Farklı sistemler kullanarak aşırı mediyatörleri ve/veya endotoksini uzaklaştırmak amacıyla yapılan ekstrakorporeal kan arıtımı da önerilmiş ve mantıklı bir gerekçe ile sunulmuştur, ancak mevcut hiçbir yöntem mortaliteyi sürekli olarak azaltmada etkinliği gösterememiştir.

Septik hastalarda organlara özgü destek sıklıkla gereklidir. Şiddetli ABH olan hastalar için, hemodiyaliz gibi renal replasman tedavisi (RRT) gerekebilir ve RRT başlatma için acil göstergeler, SA-ABH ve diğer akut böbrek yetmezliği türleri arasında farklılık göstermez (Zarbock vd., 2023). Böbrek yetmezliği yokluğunda RRT'nin erken kullanımı önerilmemektedir (L. Evans vd., 2021). RRT'yi çok erken başlatmak, konservatif tedavi ile böbrek fonksiyonu geri kazanacak hastaları, potansiyel RRT yan etkilerine gereksiz yere maruz bırakabilir (Gaudry vd., 2016).

2.7. Sepsiste Sitokinler

Sitokinler, düşük moleküler ağırlıklara ve biyolojik aktivitelere sahip hücreler tarafından salgılanan bir protein sınıfıdır (Schulte vd., 2013). Sepsiste yer alan sitokinler proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar olmak üzere iki tür olup, bağışıklık ve inflamasyon düzenlemesine katılırlar (Cavaillon, 2018).

Sepsis sırasında bağışıklık sistemi, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olan dengesiz bir yanıt oluşturur (Schulte vd., 2013). Bu sitokinlerin düzenlenmesi, sepsisin patofizyolojisini anlamak ve tedavi stratejileri geliştirmek için kritik öneme sahiptir (Cavaillon, 2018). Aynı zamanda sitokinler, sepsisin erken tanısı, prognozunun değerlendirilmesi ve tedavi hedefleri olarak biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır (R. Levy vd., 2016).

Proinflamatuvar Sitokinler, sepsisin erken döneminde bağışıklık yanıtını tetikleyen temel mediyatörlerdir. Önemli proinflamatuvar sitokinler arasında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α bulunur (MERA vd., 2011). Bu sitokinler, inflamatuvar yanıtın şiddetini artırarak organ hasarına ve mortaliteye katkı sağlayabilir (Weber vd., 2015).

Sepsis ilerledikçe, antiinflamatuvar sitokinler devreye girerek inflamatuvar yanıtı düzenler. Örneğin, IL-10 ve interlökin-35 (IL-35), bağışıklık sisteminin aşırı uyarımını baskılayarak sepsis ile ilişkili inflamasyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olur (Zheng vd., 2018).

Sitokinler, sepsisin erken tanısı için biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, IL-6 ve TNF- α seviyeleri sepsis tanısında anlamlı biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir (Yang vd., 2013). Bazı sitokinler, sepsisin tedavisinde hedeflenebilecek potansiyel moleküller olarak görülmektedir. Örneğin, İnterlökin-37 (IL-37) ve IL-35'in sepsiste inflamatuvar yanıtı azaltabileceği gösterilmiştir (Nold vd., 2010). Bu nedenle, sitokin modülasyonu sepsisin tedavisinde umut verici bir yaklaşım sunmaktadır.

2.8. Deneysel Sepsis Modelleri

Deneysel modeller sepsis başlatıcı etkene göre başlıca üç grupta toplanmaktadır. Bunlar; hayvanın endojen koruyucu bariyerinin değiştirilmesi, LPS gibi bir toksinin ekzojen uygulanması ve canlı bir patojenin ekzojen uygulanması şeklinde sınıflandırılmıştır. Tüm modellerin amacı, insan sepsisini en uygun şekilde taklit eden bir model oluşturmaktır. İnsan sepsisi ile kıyaslandığında hayvan sepsis modelleri, kısa zamanda hastalık oluşturma

ve tekrarlanabilme özelliklerine sahiptir. Hastalığın oluşması ve ilerlemesi çoğu hayvan modelinde saatler ile günler içerisinde gerçekleşmektedir. İnsan sepsisinde ise bu durumun gelişmesi günler ya da haftaları bulmaktadır. Oluşturulan deneysel modellerin hepsinde ortak dezavantajlar bulunmaktadır. Bunlar; hastalık gelişiminin zamanlaması ve destekleyici teröpatik müdahale eksikliğidir. Bu dezavantajlara rağmen hayvan modelleri sepsis patogeneğinde antiinflamatuvar ve proinflamatuvar mediatörlerin rolünü anlamamız açısından önem arz etmektedir (Buras vd., 2005).

2.8.1. Hayvanlarda Endojen Koruyucu Bariyerin Değiştirilmesi

2.8.1.1. Çekal Ligasyon ve Delme ile Gerçekleştirilen Deneysel Sepsis Modelleri

CLP modeli sepsis çalışmalarında altın standart olarak kabul edilmiştir (Wichterman vd., 1980). Bu deneysel model insanlardaki divertikülit perforasyonuna ve perfore apandisit benzer bir tablo oluşturmaktadır. Bu deney modeli; orta hat laparotomi, çekumun dışarı alınması, çekumun ileoçekal valvin 2 cm distalinden bağlanması ve bağlanan çekumun delinmesini içermektedir. Bu işlem, bağırsaklarda perforasyon sonucu fekal içeriğin peritona çıkışına neden olmaktadır. Sepsisin şiddeti, iğne deliği boyutunu veya delik sayısını artırarak değiştirilebilmektedir (Wichterman vd., 1980). Oluşan enfeksiyon nekrotik doku için inflamatuvar bir kaynak oluşturmaktadır (Ayala vd., 2000; Wichterman vd., 1980). Nekrotik dokunun çıkarılmasının sağkalımı iyileştiremediği, geri dönüşü olmayan sepsis evresini tanımlayabilmesi modelin avantajlarından (Latifi vd., 2002; Remick vd., 2002). Bu tekniğin son dönemlerde daha çok tercih edilmesi kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve insandaki sepsis vakalarına benzer özellikler taşıyor olmasındandır. İnsan sepsisinin hemodinamik ve metabolik evrelerini oluşturması CLP modelinin en önemli özelliği olarak karşımıza çıkmaktadır (Wichterman vd., 1980). Seçilmiş hücre apoptozu ve konak hücre yanıtı açısından insan sepsisini taklit ediyor olması bu modele klinik açıdan geçerlilik kazandırmıştır (Hotchkiss vd., 2003).

CLP modelinde birtakım değişkenler laboratuvar grupları arasındaki deneysel sonuçları etkilemektedir. Bu değişkenler; cinsiyet, yaş, sıvı resüsitasyonu, perforasyonda kullanılan iğnenin boyutu, perforasyon sayısı, nekroz için bağlanan bağırsak miktarı, peritona salgılanan dışkı miktarı olarak karşımıza çıkmaktadır (Buras vd., 2005).

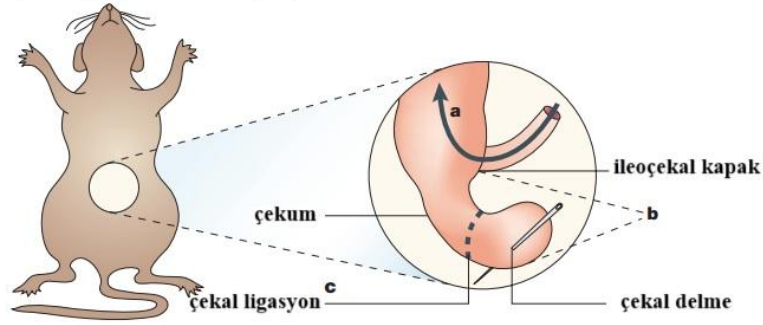
Hayvan modellerinde sepsis ölüm oranları, insan sepsis vakalarındaki SIRS, sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok evreleri ile ilişkilendirilmektedir. Genellikle CLP işlemi sonrasında

hayvanların bir kısmı septik şok ve ölüm ile karşı karşıya kalmaktadır. Hayvan deneylerinde fizyolojik izlemenin mümkün olmamasından kaynaklı hastalığın ciddiyetine göre evreleme yapmak daha zor olmaktadır. Bu modelin ciddiyeti kontrol grubunun ölüm oranı ile değerlendirilmektedir. Kontrol grubundaki ölüm oranına göre değerlendirme yapılması bilimsel çalışmada kullanılacak denek sayısını artırmaktadır. Yapılacak ileri çalışmalar, sepsis hayvan modeli evrelemesinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte az denek gerektiren çalışmalara olanak sağlamaktadır (Buras vd., 2005).

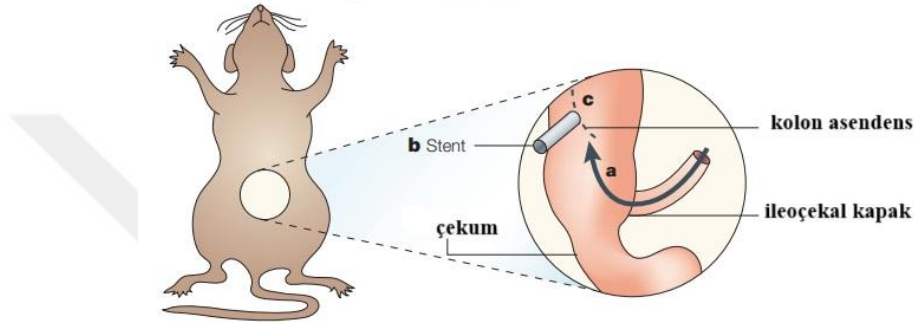
2.8.1.2. Kolon Asendens Stent Peritoniti ile Gerçekleştirilen Deneysel Sepsis Modeli

Bu modelde amaç; deneklerin kolon asendenslerine belirli çaptaki stentin yerleştirilmesi ile fekal içeriğin periton boşluğunda kalıcı olarak yayılmasına ve enfeksiyona yol açmasıdır (Maier vd., 2004; Zantl vd., 1998). Bu teknik; laparotomi, stentin yerleştirilmesi ve fiksasyonu, hayvanların sıvı resüsitasyonunu içermektedir (Buras vd., 2005). Kolon Asendens Stent Peritoniti (CASP) modeli, stent çaplarını 14 ila 22 gauge arasında değiştirerek tekrarlanabilir özellik taşımaktadır (Zantl vd., 1998) Bu modelde elde edilen sonuçlar doku hasarının derecesine ve patojenlerin eliminasyon etkinliğine bağlıdır. CASP modeli akut polimikrobiyal septik peritoniti taklit eden deneysel bir model olarak karşımıza çıkmaktadır (Buras vd., 2005). IL-6 ve IL-10 seviyeleri CASP modelinde hastalara oranla daha yüksek bulunmasına rağmen serum TNF seviyeleri septik peritonitli hastalarla benzerlik göstermektedir (Feterowski vd., 2003).

Çekal Ligasyon ve Delme (CLP)



Kolon asendens stent peritoniti (CASP)



Şekil 2.3. CLP ve CASP modelleri (Kaynak: Buras vd., 2005)

CLP ve CASP modellerinin karşılaştırılması için yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre; CLP modeli uygulanan hayvanlarda bağlanan çekum bağırsak kıvrımlarıyla hızlı bir şekilde kapanmakta iken CASP modeli uygulanan hayvanlarda fekal sızıntı uzun süre devam etmektedir. Bundan dolayı, CLP modeli karın içi apse oluşumunu taklit ederken CASP modeli difüze peritonit ve kalıcı sistemik enfeksiyonunu temsil etmektedir. Bu sebeple her iki model farklı hastalık türlerini yansıtabilmektedir (Buras vd., 2005; Maier vd., 2004).

2.8.2. Lipopolisakkarit Gibi Bir Toksinin Ekzojen Uygulanması ile Gerçekleştirilen Deneysel Sepsis Modelleri

Endotoksinler proinflamatuvar bağışıklık tepkisini indükleyen güçlü maddelerdir. Sistemik inflamasyona neden olan toksin uygulaması bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve vasküler/ hemodinamik değişikliklere neden olur. Endotel hücrelere zarar veren, mikrodolaşım disfonksiyonuna sebep olan ve çoklu organ yetmezliğine yol açan ROS üretilir. Bu durum sepsisteki bağışıklık aktivasyonu ile benzerlik göstermektedir. Gram negatif bakteri zarının LPS'si

inflamatuvar yolaklardaki etkisi bilinen bir endotoksindir. Sistemik inflamasyona neden olan gram pozitif bakterilerden gelen peptidoglikan (PG) ve lipoteikoik asitler (LTA) gibi bakteriyel bileşenler de bulunmaktadır (K. Dickson ve Lehmann, 2019).

Endotoksemi, sepsis ile ilişkili inflamatuvar yanıtın akut evresini modellemede tercih edilmektedir. Toz halde üreticilerden temin edilen LPS suda çözündürüldükten sonra intravenöz/IP enjeksiyon veya LPS damlatılması yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen endotoksemi ile konakçıda sistemik inflamasyon oluşturulmaktadır (K. Dickson ve Lehmann, 2019; Polat Erkayman, 2020). Canlı bakteri uygulanmadığı için aktif enfeksiyon oluşturmayan bu modellerde konakçıda bağışıklık yolları aktive edilmektedir (K. Dickson ve Lehmann, 2019).

2.8.3. İntravenöz ya da İntraperitonel Olarak Canlı Bakteri Uygulanması

Bu model damar içine ya da periton içerisine canlı bakterilerin enjekte edilmesi ile gerçekleşmektedir (Doulias vd., 2018; Han vd., 2019). Yapılan deneylerde canlı bakteri olarak en çok *Escherichia coli* kullanılmaktadır (Fink ve Heard, 1990).

2.9. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonu

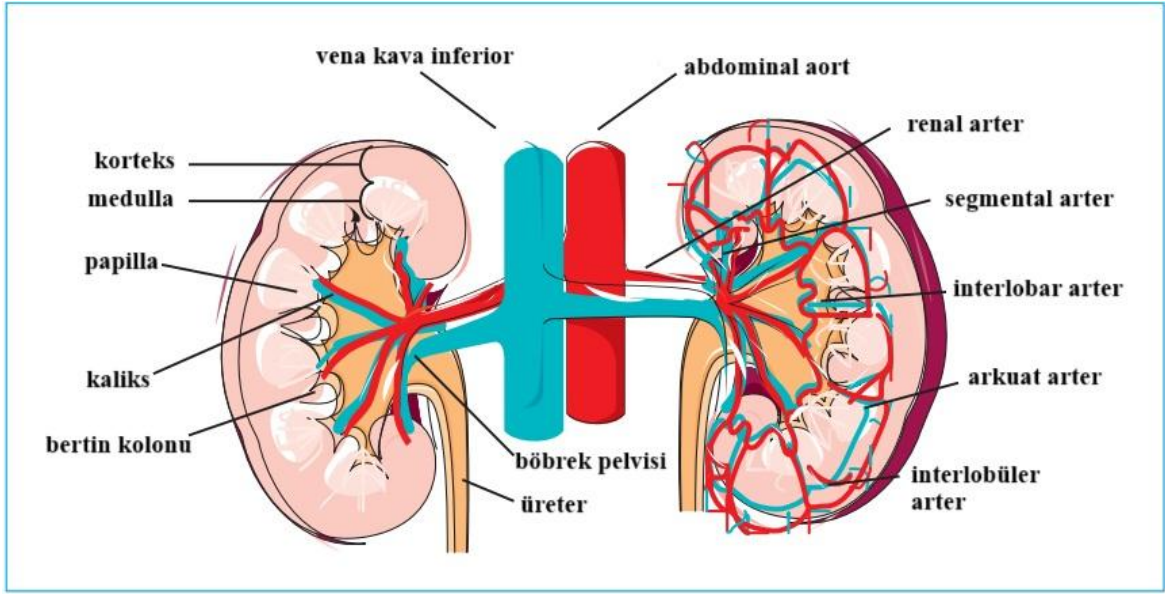
Böbrekler, normal vücut işlevlerini sürdürmede hayati önem taşıyan karmaşık organlardır. Böbreğin birincil işlevi, doku ve hücre metabolizması için uygun bir ortam yaratmak üzere vücudun sıvı, elektrolit ve asit-baz dengelerini düzenlemektir. Bu yaşamı sürdüren işlev, çözünen madde ve su taşınmasını dengeleyerek, metabolik atık ürünlerini atarak, besinleri koruyarak ve vücuttaki asit-baz dengesini düzenleyerek gerçekleştirilir (Wallace, 1998).

Her bir böbrek, yetişkinlerde yaklaşık 150 g ağırlığındadır; erkeklerde 125-175 g, kadınlarda ise 115-155 g arasında değişir. İki birlikte toplam vücut ağırlığının %0,4'ünü oluşturur (Agnes B. Fogo vd., 2014). Böbrekler 12. torasik ve 3. lomber vertebralar arasında arka karın duvarında retroperitoneal olarak uzanan eşleşmiş organlardır (Sampaio, 2000; Wallace, 1998). Her böbrek karakteristik bir şekle sahiptir, üst ve alt kutupları, lateral olarak yerleştirilmiş konveks bir sınırı ve içbükey bir medial sınırı vardır (Sampaio, 2000).

Böbrekler üç ana bileşenden oluşur: korteks, medulla ve toplama sistemi. Kesit yüzeyinde, yaklaşık 1,5 cm kalınlığında olan korteks, soluk renkli dış bölgedir ve glomerüller ile kıvrımlı tübüllerin varlığı nedeniyle granüler bir görünüme sahiptir. Medulla, apikal

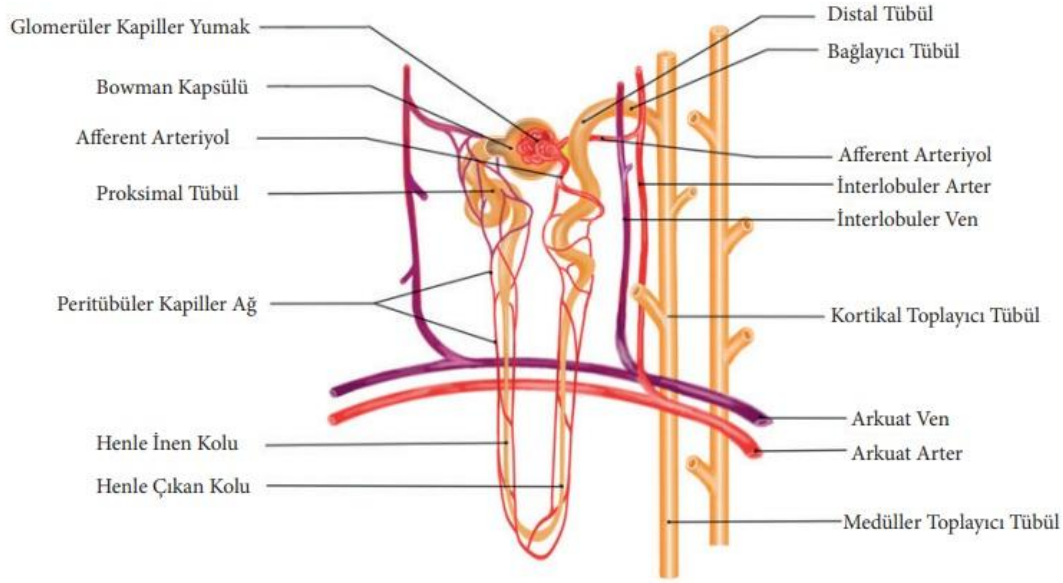
papillaları içeren piramidal yapılardan oluşur ve genellikle 8-18 adet olur. Tübüler yapıların paralel düzenlenmesi nedeniyle çizgili bir görünüme sahiptir. Piramitlerin tabanları kortikomedüller bileşke seviyesinde bulunur ve uçları toplama sistemine doğru uzanır. Kortikal parankim, komşu piramitler arasındaki boşluklara doğru uzanır; korteksin bu kısmına Bertin sütunları denir. Medüller bir piramit, hem Bertin sütunlarını ve subkapsüler korteksi hem de çevresindeki kortikal parankimi içerir. Subkapsüler korteks, bir renal lobu oluşturur. Toplayıcı sistem, üreterin genişlemiş üst kısmını temsil eden pelvisten oluşur ve huni şeklindedir. Her pelvis, majör kaliks olarak bilinen iki veya üç ana dala sahiptir. Her kaliks, üç veya dört daha küçük dal olan minör kalikslere ayrılır ve her biri genellikle bir medüller papilla alır. (Agnes B. Fogo vd., 2014; Gueutin vd., 2012).

Her böbrek, abdominal aortadan kaynaklanan tek bir renal arter tarafından beslenir; ana renal arter, hilusta ön ve arka dallara ayrılır ve daha sonra böbrek dokusuna girerek loblar arasında ilerleyen interlobar arterler olarak dallanır. İnterlobar arterler, kortikomedüller bileşkeye kadar uzanır ve burada korteks ile medulla arasında yayılan, interlobar arterlere yaklaşık dik açıyla seyreden arkuat arterleri oluşturur. Arkuat arterlerin dalları olan interlobüler arterler, arkuat arterlere dik olarak uzanır ve korteksten böbrek kapsülüne doğru ilerler. Afferent arterioller, interlobüler arterlerden dallanarak glomerüler kapillerleri oluşturur. Kapillerler birleşerek glomerulustan efferent arterioller olarak çıkar. Bu arterioller, çoğu nefronda, tubülleri çevreleyen peritübüler veya interstisyel kapillerler adı verilen ikinci bir damar yatağını oluşturacak şekilde dallanır. Jukstamedüller glomeruluslardan gelen efferent arterioller, dış ve iç medullayı besleyen vasa recta olarak medullaya kadar uzanır. Vasa recta ve peritübüler kapillerler birleşerek interlobüler venleri oluşturur; bu venler arterlerle benzer dağılım, boyut ve seyir izleyerek böbreklerden renal venler olarak ayrılır ve alt vena kavaya boşalır. Renal kan akımı kalp debisinin %20-25'ini oluşturur. (Agnes B. Fogo vd., 2014; Aydoğdu, 2021; Gueutin vd., 2012). (Şekil.2.4.)



Şekil 2.4. Böbreğin anatomik yapısı ve damarlanması (Kaynak: Gueutin vd., 2012)

Her böbrek yaklaşık bir milyon nefron içerir ve her biri bir glomerül ve ona bağlı tübüllerden oluşur. Glomerüller, Bowman kapsülü ve birbirine bağlı kapillerlerden oluşmuştur. Bowman kapsülü, tübüllerle doğrudan bağlantılıdır ve proksimal tübül lümenine açılır. (Agnes B. Fogo vd., 2014; Gueutin vd., 2012). Tübüller sırasıyla proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübül olarak isimlendirilmiştir. Distal tübül toplama kanallarına açılır. Böbreklerde nefronlardan idrar toplayan yaklaşık 250 toplama kanalı bulunmaktadır (Aydoğdu, 2021). (Şekil.2.5.)



Şekil 2.5. Nefronun yapısı (Kaynak: Altunören ve Bekfilavioğlu, n.d.)

Böbreklerin sinirsel inervasyonu çölyak pleksustan köken almış sempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik sinirlerin böbrekler üzerinde etkisi yoktur. Renal arterin kolları, afferent ve efferent arteriyoller, tübüller, toplayıcı kanallar, jukstaglomerüler hücreler sempatik sinirler ile inerve olur. Böbreklerin uyarımını sağlayan sempatik liflerden norepinefrin ve dopamin salgılanır. Sempatik uyarının artışı ile renin salgısının artışı doğru orantılıdır (Aydoğdu, 2021).

2.10. Sepsis ile Akut Böbrek Hasarı İlişkisi

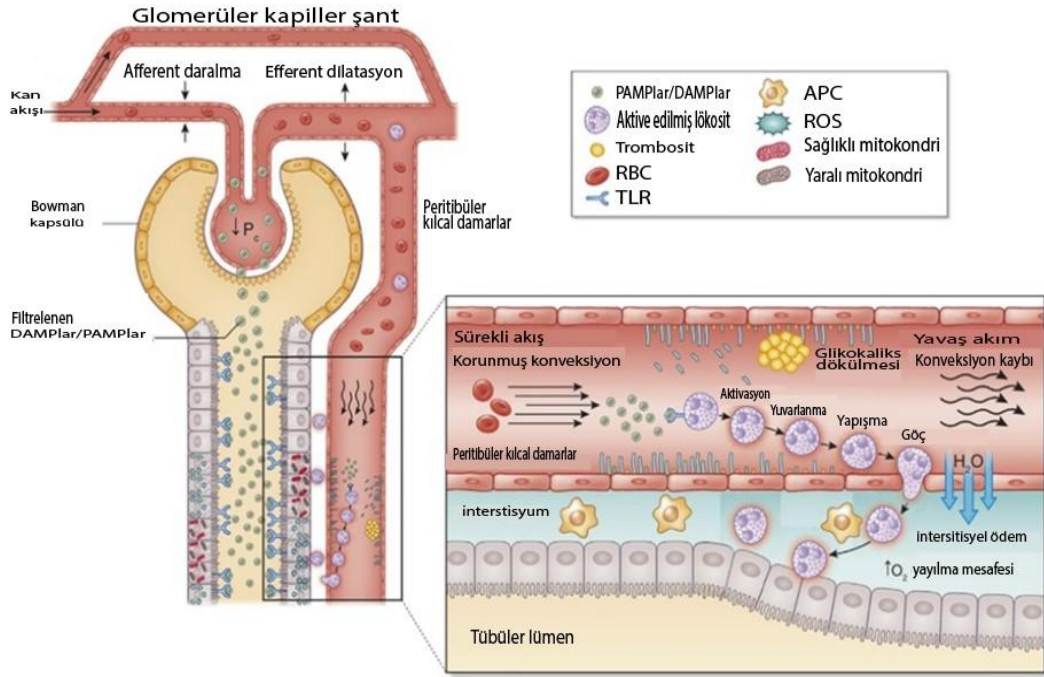
ABH, artmış serum Cre düzeyleri ve oligüri temelinde belirlenen ve 7 günlük bir süreyle sınırlı olan ani böbrek işlevi kaybını tanımlar (Khwaja, 2012). ABH ile ilişkili mortalitenin küresel yükü meme kanseri, kalp yetmezliği veya diyabetin yükünü açık ara aşmaktadır ve mortalite son 50 yılda yüksek kalmaya devam etmiştir (Lewington vd., 2013). Ne yazık ki, biyopsi dışında böbrek hasarının doğrudan değerlendirilmesi mevcut teknoloji ile mümkün değildir; bu nedenle, glomerüler veya tübüler hücre hasarının göstergeleri olarak çok sayıda üriner biyobelirteç kullanılmaktadır veya önerilmiştir (Kane-Gill vd., 2020).

ABH için risk faktörleri, çevresel, sosyoekonomik ve/veya kültürel faktörlerin yanı sıra bakım süreciyle, akut maruziyetlerle ve hastaların kendisiyle ilgili faktörleri de içerir. Çevresel faktörler, yetersiz içme ve atık su sistemleri, enfeksiyon hastalıklarının yetersiz kontrolü ve yetersiz sağlık hizmeti sistemlerini içerir. Hastaya bağlı faktörler hacim kaybı,

hipotansiyon, anemi, hipoksi ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi değiştirilebilir faktörler veya kronik böbrek, kalp, karaciğer veya gastrointestinal hastalıklar, diyabet ve şiddetli enfeksiyonlar ve sepsis gibi değiştirilemez faktörler olabilir. (Mehta vd., 2015).

DAMP'ler ve PAMP'lerin PRR'ler ile erken etkileşimi, bağışıklık ve kompleman yollarının aktivasyonunu tetikleyerek böbreklerde sistemik ve lokal inflamatuvar yanıtı yol açar. Sepsis sırasında, DAMP'lar ve PAMP'lar da dahil olmak üzere inflamatuvar mediyatörler intravasküler bölmeyle salınır (Hotchkiss ve Karl, 2003). Bu moleküller, bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan TLR'ler gibi membrana bağlı patern tanıma reseptörlerine bağlanarak, proinflamatuvar moleküllerin sentezi ve salınımı ile sonuçlanacak bir sinyal kaskadını başlatır (Fry, 2012). TEC'ler de özellikle TLR2 ve TLR4 olmak üzere TLR'leri ekspres eder (Kalakeche vd., 2011). Proksimal TEC'ler, glomerülden filtrelenen veya komşu peritübüler kapillerlerden geçen hasar veya PAMP'lara maruz kaldığında, oksidatif stresteki artış, ROS'ların üretimi ve mitokondriyal hasar sergiler (Dellepiane vd., 2016). Tübüler sistemde, TLR4 etkileşimi oksidatif stres patlamasını tetikler. Ayrıca PAMP'ler ve DAMP'ler PRR'lere bağlanarak lokal inflamasyonu da teşvik edebilir (Kuwabara vd., 2022).

Sepsisin, sürekli akışa sahip kapillerlerin oranında azalma, kesintili veya az akışa sahip kapillerlerin oranında artış ve kan akışı dağılımındaki heterojenlikte artış ile kendini gösteren yaygın, sistemik mikrovasküler disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir (De Backer vd., 2014). Bu durum, renal kan akışında değişiklikler meydana gelmeden ve Cre yükselmeden önce peritübüler mikrovasküler düzeyde de görülür. Bir hayvan sepsis modelinde, kesintili veya durdurulan akışa sahip peritübüler kapillerlerin yanındaki tübüler epitel hücrelerinde, ROS ve Reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimindeki artışın neden olduğu oksidatif stres meydana gelmiş ve bu durum iki yaralanma mekanizması arasında bir bağlantıyı düşündürmüştür (L. Wu, Tiwari, vd., 2007) Yavaşlayan peritübüler akış ayrıca aktive olmuş ve sitokin üreten lökositlere maruz kalma süresini artırarak komşu epitel hücrelerdeki inflamatuvar yanıtı da güçlendirebilir (Gomez vd., 2014). Bu inflamatuvar artış, kapiller disfonksiyon ile tübüler epiteldeki oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.



Şekil 2.6. Sepsiste mikrodolaşım ve inflamatuvar değişiklikler (Kaynak: Peerapornratana vd., 2019)

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi, damar tonusunu, sıvı ve elektrolit dengesini ve GFR'yi düzenleyen bir sistemdir (Zarbock vd., 2021). Hastalarda yüksek renin seviyeleri, daha kötü sağkalım, büyük olumsuz böbrek olayları ve RRT'e gereksinim duyma olasılığı ile ilişkilidir. Ayrıca, yüksek renin seviyeleri genellikle dirençli vazodilatasyon şoku olan hastalarda bulunur (Flannery vd., 2021). Özellikle inflamatuvar yanıt, anjiyotensin dönüştürücü enzim disfonksiyonuna neden olarak anjiyotensin II (Ang-II) eksikliğine yol açabilir (Zarbock vd., 2021).

SA-ABH sırasında TEC ölümünün azlığı, sepsis sırasında erken dönemde meydana gelen ve hücre ile organ fonksiyonları pahasına hücre hayatta kalmasının önceliklendirildiği temel metabolik adaptasyonlarla açıklanabilir. Sepsis sırasında TEC'lerin geçirdiği metabolik yeniden programlamayı açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunların çoğu, enerji harcaması optimizasyonu, substrat kullanımının yeniden düzenlenmesi ile karakterize edilen mitokondriyal aracılı bir sürece işaret etmektedir (Gómez vd., 2017; Hotchkiss vd., 1999; Takasu vd., 2013).

Proksimal TEC'ler, glomerül tarafından filtrelenen yaklaşık 170 L/gün sıvıdaki sodyumun %70'ini geri emmek gibi enerji açısından maliyetli bir göreve sahiptir. Bu nedenle, proksimal tübül ve Henle kulpunun kalın çıkan kısmı, mitokondri yoğunluğu açısından

kalpten sonra ikinci sırada yer alır. Dolayısıyla, mitokondriyal sağlığın tübüler ve renal fonksiyon için kritik önemi vardır. İnflamasyon sırasında, böbrek tübüler iyon taşıyıcılarının ekspresyonu baskılanır ve tübüler çözücü taşınımı azalır ki bu durum hücre ölümü olmaksızın metabolik yeniden programlama yoluyla enerji harcamasının yeniden hayatta kalmak için adaptif bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (Bhargava ve Schnellmann, 2017; Good vd., 2009; Hsiao vd., 2012; Schmidt vd., 2007).

Sepsis; oksidatif hasar, TLR4 aracılı inflamasyon ve elektron taşıma zinciri inhibisyonu yoluyla mitokondriyal hasara neden olur (Brealey vd., 2004; Frank vd., 2012; Waltz vd., 2011). Bu durum, mitokondriyal kütlede azalma, krista yapısının bozulması ve değişken mitokondriyal şişme ile karakterizedir (J. Liu vd., 2019).

Sepsiste meydana gelen ABH seviyelerini belirlemek için birtakım sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek Fonksiyon Kaybı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı (RIFLE) ve Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) sınıflandırmaları, ABH seviyelerini belirlemek için literatürde karşımıza çıkan sınıflandırma ölçekleridir. (Vives vd., 2014).

Tablo.2.3. ABH için RIFLE ve AKIN sınıflandırmaları.

RIFLE		AKIN	
Kreatinin (Cr) / Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Kriterleri		Kreatinin (Cr) Kriterleri	
İdrar Çıkışı (UO) Kriterleri		İdrar Çıkışı (UO) Kriterleri	
Risk	Kreatinin 1.5 kat artmış veya GFR %25'ten fazla azalmış	Evre 1: Kreatinin 1.5 kat artmış veya ≥ 0.3 mg/dl artmış	İdrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat, 6 saat boyunca
Injury	Kreatinin 2 kat artmış veya GFR %50'den fazla azalmış	Kreatinin 2 kat artmış	İdrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat, 12 saat boyunca
Failure	Kreatinin 3 kat artmış veya GFR %75'ten fazla azalmış veya Kreatinin > 4 mg/dl (≥ 0.5 mg/dl akut artış ile birlikte)	Kreatinin 3 kat artmış veya > 4 mg/dl (≥ 0.5 mg/dl akut artış ile birlikte)	İdrar çıkışı < 0.3 ml/kg/saat, 24 saat boyunca veya Anüri (idrar çıkışı yok) 12 saat boyunca
Loss	Kalıcı akut böbrek yetmezliği (ARF), > 4 hafta boyunca tam böbrek fonksiyon kaybı	Böbrek replasman tedavisi (RRT) alan hastalar, RRT'ye başlandıkları aşamadan bağımsız olarak Evre 3 kriterlerini karşılamış kabul edilir.	
ESRD	Son evre böbrek hastalığı		

(Kaynak: Vives vd., 2014)

Farklı ABH tanımları, ortalama büyüklükteki yetişkinler için geliştirilmiştir. 2 yaşından sonra böbrek büyümesi, vücut yüzey alanına göre ayarlandığında yetişkinlerle eşdeğer bir GFR sağlar, ancak daha küçük pediatrik hastalarda Cre kriteri uygulanması zordur, çünkü daha düşük kas kütlelerine sahip olduklarından yüksek serum Cre seviyelerine ulaşamazlar (Pottel vd., 2010; Schwartz ve Work, 2009). Bu nedenle, Cre seviyelerindeki artış,

GFR'deki düşüş veya idrar çıkışındaki azalmaya göre ABH'yi evreleyen pediatrik RIFLE (pRIFLE) kriterleri geliştirilmiştir (Schwartz vd., 1976, 2009).

Tablo.2.4. pRIFLE, Pediatrik RIFLE

pRIFLE Kategori	İdrar Çıkışı Kriterleri	Tahmini GFR
R	<0.5 mL/kg/saat, 8 saat boyunca	GFR %25 azalma
I	<0.5 mL/kg/saat, 16 saat boyunca	GFR %50 azalma
F	<0.5 mL/kg/saat, 24 saat boyunca veya anüri (idrar çıkışı yok) 12 saat boyunca	GFR %75 azalma veya <35 mL/dk/1.73 m ²

(Kaynak: Soni vd., 2015)

2.11. Transient Receptor Potential Kanalları

Transient Reseptor Potential (TRP) kanalları ilk olarak meyve sineği olan *Drosophila*'da tanımlanmıştır; burada TRP gen mutasyonlarını taşıyan fotoreseptörler, sürekli ışığa geçici bir voltaj yanıtı göstermiştir (Clapham, 2003; Minke, 1977; Montell vd., 1985).

1989 yılında TRP geni klonlandığında, sekiz transmembran bölge içeren bir transmembran proteini kodladığı tespit edilmiştir. Bu durum, TRP gen ürününün bir membran iyon kanalı veya reseptör oluşturabileceği fikrini doğurmuştur (Montell ve Rubin, 1989). Gerçekten de sonraki araştırmalar, TRP mutantlarının fotoreseptörlerinde spesifik bir Ca²⁺ geçirgen kanalın eksik olduğunu ortaya çıkarmıştır (Hardie ve Minke, 1992).

TRP kanalları, katyonların elektrokimyasal gradyanları boyunca transmembran akışını düzenlemektedir. Böylece hücre içi Ca²⁺ ve Na⁺ konsantrasyonlarını sırasıyla yükseltmekte ve hücreyi depolarize etmektedir (Ramsey vd., 2006). Uyarılabilir olmayan hücrelerde ise membrana bağlı TRP kanalları, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını belirlemeye katılmaktadır. Hem iyon kanalları yoluyla kalsiyum girişine yön veren etkileri hem de voltaj bağımlı Ca²⁺, K⁺ ve Cl⁻ kanallarının uyarılmalarını etkileyerek önemli bir roller üstlenmektedir (Moran, 2018; Ramsey vd., 2006). Plazma membranı kanalları yoluyla kalsiyum girişi, başlı başına bir hücresel sinyal olayı olarak kabul edilmektedir. Yükselmiş Ca²⁺ 'ye duyarlı efektör proteinler, transkripsiyonel düzenlemeden, hücre göçüne ve proliferasyona kadar birçok hücresel olayı kontrol eder (Berridge vd., 2003).

TRP süper ailesi; fonksiyonlarına ve amino asit sekansı homolojisine göre 28 kanal alt birim genini 7 alt aileye ayırır: TRPA (ankyrin), TRPC (kanonik), TRPM (melastatin), TRPML (mukolipin), TRPN (NOMPC), TRPP (polikistin) ve TRPV (vanilloid) (Clapham, 2003; J. Wu vd., 2023).

TRPA alt ailesinin, Wasabi reseptörü olarak da bilinen yalnız bir üyesi vardır: TRPA1. (Zhao vd., 2021).

TRPV alt ailesinin dizi homolojisine göre yaygın olarak iki gruba ayrılan altı üyesi vardır: TRPV1-4 ve TRPV5 / 6. TRPV1-4, termal duysal uyarılar, iltihaplanmadaki, ısıdaki ve ağrıdaki işlevsel rolleri nedeniyle termo-TRPV kanalları olarak kabul edilir (Patapoutian vd., 2003). Buna karşılık, TRPV5/6, fizyolojik koşullar altında sitozolik Ca^{2+} 'yi ayarlama rol oynayan Ca^{2+} seçici kanallardır (van Goor vd., 2017).

TRPM alt ailesinin sekiz üyesi (TRPM1-8) vardır ve TRP kanalı süper ailesinin en büyük ve en çeşitli alt ailesidir (Fleig ve Penner, 2004). Dizi benzerliklerine göre dört gruba daha ayrılır: TRPM1/3, TRPM4/5 ve TRPM6/7 ve TRPM2/8. TRPM üyelerinin çoğu seçici olmayan Ca^{2+} geçirgen katyon kanalları iken, TRPM4/5 yalnızca sodyum (Na^+) veya potasyum (K^+) gibi tek değerlikli katyonlara geçirgendir. Tersine, TRPM6/7 magnezyuma (Mg^{2+}) geçirgendir ve bu nedenle hücre içi Mg^{2+} homeostazının korunmasında önemlidir. TRPM kanalları, sıcaklık ve oksidatif stresi algılama, hücre ölümünü kontrol etme ve tat iletimi ile ilgili rolleriyle bilinmektedir (Zhao vd., 2021).

TRPC kanalları, *Drosophila melanogaster* TRP kanalına en yakın homologlar oldukları için TRP süper ailesinin kurucu üyesi olarak kabul edilirler. TRPC alt ailesi, birincil dizilerine ve aktivasyon mekanizmalarına göre dört alt gruba ayrılan yedi üyeden oluşur: TRPC3/6/7, TRPC1, TRPC4/5 ve insanlarda bir psödogen olan TRPC2 (Zhao vd., 2021).

TRPML alt ailesinin üç aile üyesi vardır, TRPML1-3. Genel olarak, TRP kanalları ağırlıklı olarak plazma zarına lokalizedir, ancak TRPML kanalları geç endozomlara ve lizozomlara lokalize olur ve endositotik yola yoğun bir şekilde katılır (Venkatachalam vd., 2015; Xu ve Ren, 2015).

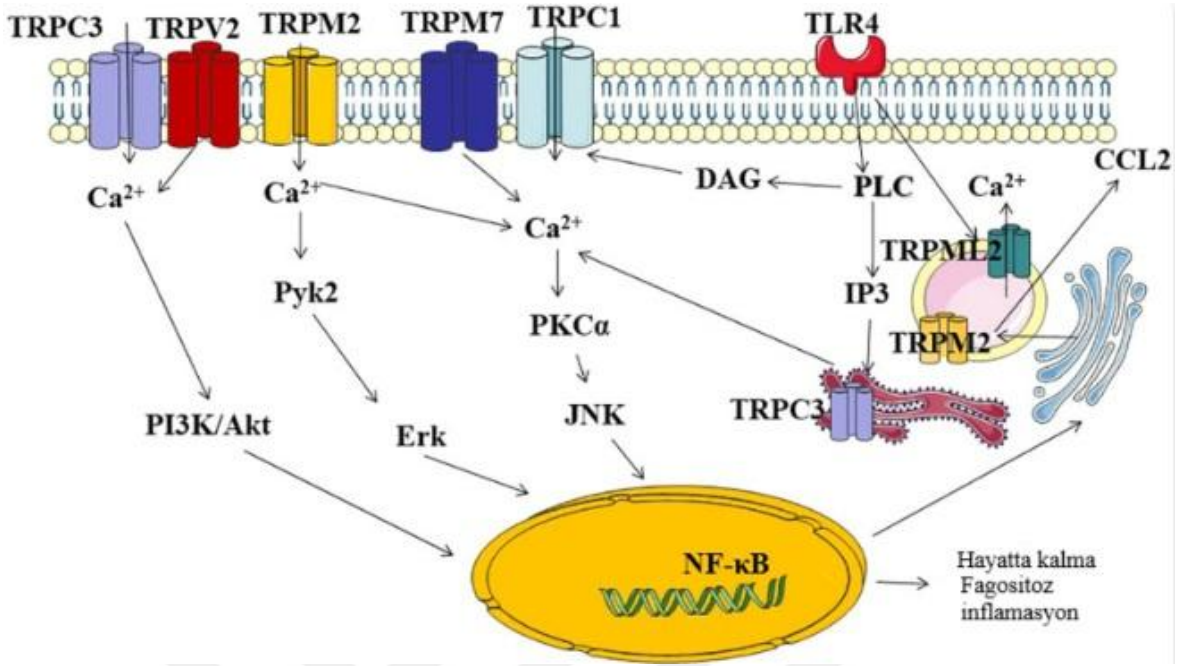
TRPP kanalları ilk olarak, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığına neden olan TRPP1'deki (Pkd2 geni) mutasyonlar nedeniyle tanımlanmıştır. TRPP1 öncelikle ER ve

plazma membranında, TRPP2 ER'de ve TRPP3 plazma membranında veya ER'de yer alır (Katsianou vd., 2018; Zhao vd., 2021).

TRPN alt ailesi, kurucu üyeye göre adlandırılmıştır. Tek TRPN üyeleri solucanlar, sinekler ve zebra balığı olarak bulunurken, memeliler herhangi bir TRPN homologunu kodlamaz (Venkatachalam ve Montell, 2007). Bu sebeple literatürde sınıflandırmayı 6 alt grup halinde yapan birçok kaynak bulunmaktadır.

Tüm TRP kanallarının, katyon geçirgen gözenekler oluşturmak için tetramerler halinde bir araya gelen altı transmembran (S1-S6) alanı ve hücre içi N- ve C-terminalinden oluştuğu varsayılmaktadır. S5 ve S6 arasındaki parçalar, özellikle Ca^{2+} ve Na^{+} , ısı ve soğuk, ozmotik uyarılar, matriks sertliği ve büyüme faktörleri, kimyasal agonistler, mekanik stres, G-protein bağlantılı reseptör aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli fiziksel ve biyokimyasal uyarılar ile aktive edilebilir (Clapham, 2003; Holzer ve Izzo, 2014; J. Wu vd., 2023).

TRP kanalları, makrofajların işlevini düzenlemek için makrofaj aktivasyon sinyalleriyle etkileşime girer. İlk olarak, TRP / Ca^{2+} , PI3K / AKT sinyal eksenini yoluyla makrofaj sağkalımını ve fagositozu düzenler. İkinci olarak, TRP kanalı ve TLR4 sinyal yolu, inflamatuvar yanıtı birlikte düzenler. TLR4 tarafından LPS'nin tanınması, farklı sinyal dalları aracılığıyla transkripsiyon faktörleri AP-1(Aktivatör Protein-1), NF- κ B veya IRF-3'ün aktivasyonu ile sonuçlanan bir olaylar zincirini başlatır (Schürmann vd., 2020). Sonuçta, istilacı mikroorganizmaların inaktivasyonuna katkıda bulunan sitokinlerin, enzimlerin ve proteinlerin transkripsiyonunun düzenlenmesine yol açar. Üçüncüsü, TRP kanalları enfeksiyonu, Ca^{2+} bağımlı tirozin kinaz Pyk2 / Erk sinyal yolu üzerinden düzenler.



Şekil 2.7. TRP kanallarının makrofaj sağkalımı, fagositoz ve inflamatuvar sinyallerin düzenlenmesinde yer alan farklı sinyal yolları (Kaynak: J. Wu vd., 2023)

2.12. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Kanalları

TRPA1 iyon kanalı ilk olarak insan fetal akciğer fibroblastlarında keşfedilmiştir. Transmembran etki alanları proteini 1 (ANKTM1) ile ankrin benzeri protein olarak adlandırılmıştır. TRPA1 ilk olarak Jaquemar ve arkadaşları tarafından klonlanmıştır (Jaquemar vd., 1999).

Ankrin 1 (TRPA1) alt tipinin TRP kanalı, memelilerde şimdiye kadar tanımlanan ankrin alt ailesinin tek üyesidir (Andrei vd., 2017). *C. elegans*'ta iki, *Drosophila*'da ise dört TRPA kanalı bulunmaktadır (Vriens vd., 2004). Diğer TRP'ler gibi TRPA1 de hücre içi boşluğa bakan NH₂ ve COOH terminal kısımlarına sahiptir. İsmi, NH₂ terminalindeki uzun bir sayıdaki (14-19) ankrin tekrar bölgesinden gelir. Bu tekrarların hücre iskeleti ile etkileşime girdiği ve/veya ligand bağlanmasını modüle ettiği düşünülmektedir. TRPA1 ayrıca bir N-terminal Ca²⁺-bağlayıcı EF el bölgesi içerir, ancak tipik 25 amino asitlik TRP alanına sahip değildir (Howard ve Bechstedt, 2004; Lishko vd., 2007; Sotomayor vd., 2005). TRP vanilloid 1'e (TRPV1) yüksek yapısal benzerlik gösterir (Kheradpezhough vd., 2017). TRPA1, altı olası transmembran segmenti (S1–S6), hücre içi N ve C terminalleri ve S5 ile S6 arasında bir gözenek halkası olan seçici olmayan bir katyon kanalıdır. Reseptör, kalsiyum, sodyum ve potasyuma geçirgen, diğer TRP'lere kıyasla kalsiyuma karşı çok

daha yüksek geçirgenliğe sahip seçici olmayan bir katyon kanalıdır. $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ geçirgenlik oranı 0.8 ile 3.5 arasında değişmektedir (Story vd., 2003; Y. Y. Wang vd., 2008). TRPA1, hücre hasarı sinyallerinin sensörü olarak işlev görür ve birçok hastalıkta rol oynar. TRPA1, ağırlı uyaranlarla ilişkili soğukluk hislerinde rol oynar (Andrei vd., 2017). Alışılmadık derecede büyük N-terminal ankrin tekrar alanı nedeniyle, TRPA1'in mekanosensasyonda yer alması da mümkündür; bu durumda N-terminal, mekanik uyarılar ve kanal kapısı arasında bir bağlantı görevi görebilir. TRPA1 başlangıçta zararlı soğuğa duyarlı bir sensör olarak tanımlanmıştır (Story vd., 2003). TRPA1'in soğuk duyarlılığı bazı çalışmalar tarafından sorgulansa da çoğu araştırmacı TRPA1'in doğrudan soğuk sıcaklıklarla aktive edilebileceği konusunda hemfikirdir (Jordt vd., 2004; Knowlton vd., 2010; Nagata vd., 2005; Zurborg vd., 2007) .

TRPA1 ayrıca doğal ve sentetik kimyasal bileşik yelpazesi tarafından aktive edilebilen bir kemosenör olarak da işlev görür. Doğal bileşikler arasında hardal yağı, sarımsaktaki allicin, tarçındaki sinnamaldehit, nane içindeki mentol, kenevir bitkisindeki tetrahidrokannabinol ve tütün içindeki nikotin bulunur. Sentetik bileşikler arasında ise endüstriyel izosiyanatlar, göz yaşırtıcı gazlar, akrolein ve hipoklorit yer alır .(Bandell vd., 2004; Bautista vd., 2005; Jordt vd., 2004; Karashima vd., 2007; Macpherson vd., 2005; Talavera vd., 2009).

TRPA1'in zararlı soğuk, keskin kokulu bileşikler ve endojen ağrı düzenleyicilere duyarlılığı nedeniyle, TRPA1 knockout farelerin kimyasal ve soğuk kaynaklı nosisepsiyonda önemli eksiklikler göstermesi beklenmiştir. İlk knockout çalışmaları, hardal yağı veya akrolein gibi TRPA1 agonistleri tarafından indüklenen ağrı davranışlarının eksikliğini doğrulamıştır (Bautista vd., 2006b; Kwan vd., 2006). Ancak, TRPA1'in soğuk duyarlılığındaki rolü konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Earley ve Brayden, 2015; Macpherson vd., 2007; Talavera vd., 2009).

İnsan TRPA1'in yapısı elektron mikroskobu kullanılarak belirlenmiştir (Paulsen vd., 2015). Çoğunlukla korunan COOH-terminal bölgesi, TRPA1 aktivasyonunu modüle edebilen inorganik polifosfatlar veya fosfoinozitolitleri de içeren negatif yüklü ligandlarla etkileşim için pozitif yüklü alanlar içerir (Samad vd., 2011). TRPA1 yaklaşık 1.100 amino asitten oluşur ve molekül ağırlığı 120 – 130 kDa'dır (Yao vd., 2023). Proteinin yarısından fazlasını (yaklaşık %64) oluşturan NH_2 -terminal kısmında, protein-protein etkileşimini ve

plazma membranındaki kanal ekleme ve düzenlenmesini kontrol etme rolü olan uzun bir ankrin tekraralama alanına (ARD 14–18) sahiptir (Cvetkov vd., 2011; Gaudet, 2008; Nilius vd., 2011). Proteinin NH₂-terminal kısmının ilk bölgesi, ilk transmembran segmentinden önce yer alır ve TRPA1'in allosterik düzenlenmesinden sorumludur ve belirgin bir ankrin tekraralama alanı (amino asitler 1-639) ve bir bağlayıcıdan (amino asitler 640-720) oluşur (Eberhardt vd., 2012; KÁDKOVÁ vd., 2017). NH₂-terminal kısım TRPA1'in elektrofilik aktivatörleri için hedef olan disülfür köprüleri oluşturmak için önemli olan çok sayıda sistein ve lizin kalıntısı içerir. Ayrıca diğer kalsiyum ile etkileşime giren proteinlerde olduğu gibi TRPA1, kalsiyum bağlayıcı bir alan içerir. Hücre içi kalsiyum iyonları kanalı doğrudan aktive edebilir veya muhtemelen bu mekanizma yoluyla agonist kaynaklı yanıtları güçlendirebilir (Zygmunt ve Högestätt, 2014).

TRPA1, ekzojen uyarılarla üç farklı yolla aktive edilebilir: birincisi; ekzojen uyarılar, TRPA1 kanallarının aktivitesini düzenlemek için G proteini kenetli reseptörler (GPCR'ler) ve reseptör tirozin kinazlar (RTK'ler) aracılığıyla protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. İkincisi; düşük moleküler ağırlıklı organik madde ve endojen esterler, kanalı aktive etmek için TRPA1'in ligandları gibi davranır. Son olarak, sıcaklık değişimleri ve mekanik uyarım, açılmasını ve aktivasyonunu teşvik etmek için doğrudan TRPA1 kanalına etki eder (Yao vd., 2023).

TRPA1 esas olarak periferik sinir sisteminin (PSS) nosiseptif nöronlarında bulunmasına rağmen, merkezi sinir sisteminin (MSS) farklı yerlerinde de bulunur (Vennekens vd., 2012). Sıçan beynindeki çalışmalar hipokampus, beyin sapı, olfaktör bulbus, striatum ve amigdalada TRPA1 protein ekspresyonunu göstermiştir (Kheradpezhohu vd., 2017; Werkheiser vd., 2006). TRPA1'in ekspresyonu esas olarak dorsal kök gangliyonu (DRG), trigeminal (TG) ve vagus sinirinin alt gangliyonunun nosiseptif nöronlarında görülmektedir (Brierley vd., 2009; Diogenes vd., 2007; Story vd., 2003). Bunun yanı sıra kalp miyositlerinde, gastrointestinal mukozada, beyinde, renal tübüler hücrelerde, hepatositlerde, pankreatik asiner hücrelerde, prostat epitelyal hücrelerinde, saç foliküllerinde ve deri hücrelerinde (keratinositler, melanositler ve Langerhans hücreleri dahil) bulunur (Atoyan vd., 2009; Brierley vd., 2011; Kwan vd., 2009). İnsanlarda, TRPA1 korteks, kaudat çekirdeği, putamen, globus pallidus, substantia nigra, hipokampus, serebellum, amigdala ve hipotalamusta tespit edilmiştir (Morelli vd., 2013). TRPA1 reseptörü ayrıca epitel hücrelerinde, mast hücrelerinde ve pankreas β hücrelerinde de

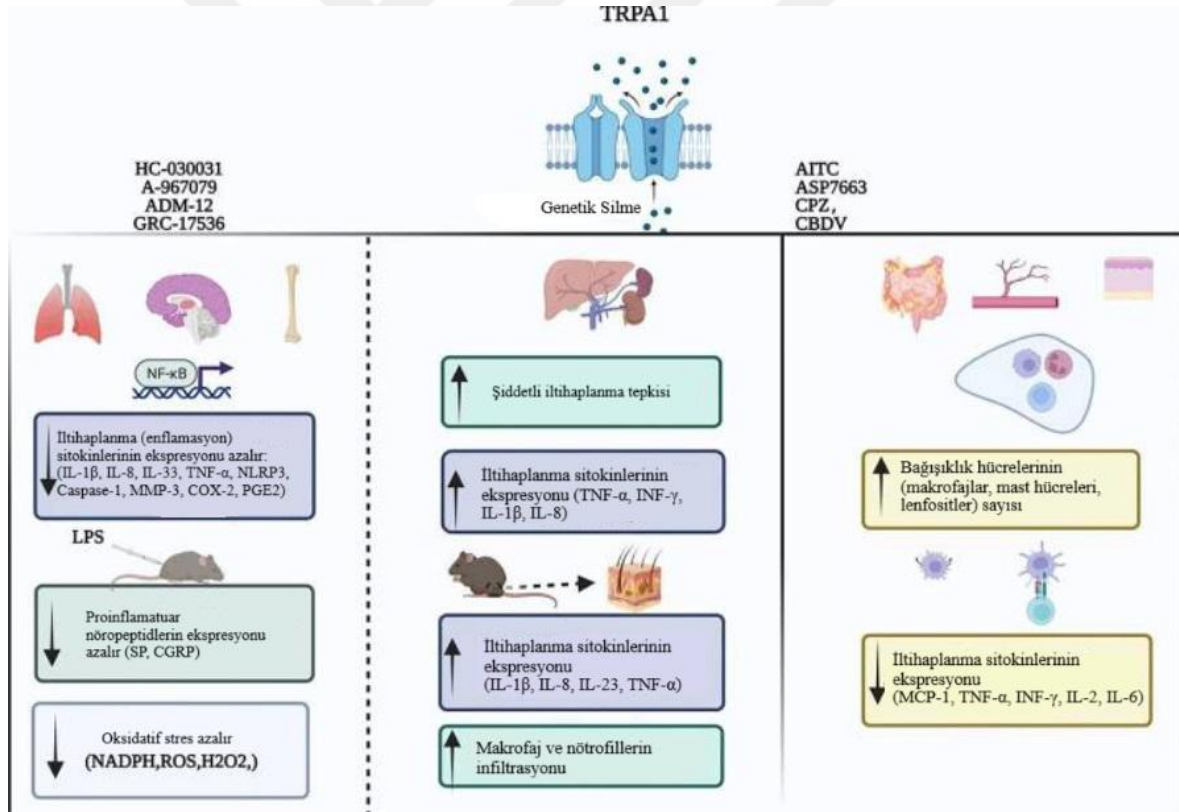
bulunabilir (Andrade vd., 2012; Oh vd., 2013; Prasad vd., 2008). Daha yakın tarihli çalışmalar, astrositler, oligodendrositler ve Schwann hücreleri gibi glial hücrelerde TRPA1'in varlığını bildirmiştir (De Logu vd., 2017, 2019; Hamilton vd., 2016; Takizawa vd., 2018). TRPA1'in ayrıca romatoid artrit, kolit, Crohn hastalığı, sistit ve damar genişlemesine bağlı baş ağrısı gibi birçok inflamatuvar hastalıkta rol oynayabileceği düşünülmektedir (Baraldi vd., 2010).

2.13. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Kanallarının İnflamasyonla İlişkisi

Sepsisin temelinde, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmalar arasındaki dengesizlik bulunmaktadır. Erken evrede sistemik inflamasyon baskındır ve bu durum SIRS olarak adlandırılır. Daha sonraki aşamalarda ise bağışıklık baskılanması belirginleşir ve bu evre kompensatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu (CARS) olarak bilinir. Bu süreç, kontrol edilmesi güç olan ciddi sistemik inflamasyona ve ardından bağışıklık yetmezliğine yol açarak organ disfonksiyonuna ve yüksek mortalite riskine neden olabilir (Gotts ve Matthay, 2016; Van Der Poll vd., 2017).

TRPA1, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan bir iyon kanalıdır. Sepsis patogenezindeki rolü, proinflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir. İnflamasyonun başlaması, TRPA1 kanallarıyla etkileşime giren farklı inflamatuvar aracılardan salınmasına neden olan bağışıklık hücresi aktivasyonuna yol açar. İnflamatuvar faktörler, ağrı reseptörlerinin sonunda bulunan TRPA1 kanalının aktivasyonuna veya duyarlılaşmasına neden olur. Ca^{2+} akışını artırır, nörojenik inflamatuvar yanıt ve P (SP), nörokinin A (NKA) ve kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) gibi nöropeptitlerin salınmasına neden olur. Böylece inflamatuvar süreci düzenlemek için bir dizi sinyal iletim yolu başlatır (Dai vd., 2007; Kunkler vd., 2011; Moilanen vd., 2015; Nummenmaa vd., 2016). TRPA1, hücre içi yolların dolaylı olarak düzenlenmesi yoluyla sitokin üretimi gibi bir dizi hücresel süreci koordine eder (Landini vd., 2022). TRPA1'in makrofajlarda ekspresyonunun arttığı ve bu kanalın aktivasyonunun, inflamatuvar sitokinlerin salınımını düzenleyerek bağışıklık tepkisini etkilediği gösterilmiştir. Özellikle bağırsak iltihaplanmasında TRPA1 aktivasyonunun IL-1 β ve Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) gibi sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir (Kun vd., 2014). Makrofajlardaki TRPA1 sinyalleşmesi, Ca^{2+} girişini artırarak inflamatuvar yanıtı modüle edebilir. Bu mekanizma, bazı inflamatuvar süreçleri baskılayarak sepsis gibi hastalıkların

şiddetini etkileyebilir. TRPA1 aktivasyonuna ve pro-inflamatuar yanıtı aracılık eden inflammatuar faktörler arasında IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8 bulunur (Bautista vd., 2013a; A.-H. Lin vd., 2015; Yao vd., 2023). TRPA1 antagonistleri fare serumunda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve Prostaglandin E₂ (PGE₂) düzeylerini inhibe ederek antiinflammatuar etki gösterir (H. Zhu vd., 2022). Yapılan çalışmalar, TRPA1'in inflammatuar süreçlerde hem koruyucu hem de zararlı etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. TRPA1 aktivasyonu, inflamasyonu azaltarak bağışıklık yanıtını düzenleyebilirken, aşırı aktivasyonu inflammatuar yükü artırarak sepsisin ilerlemesine neden olabilir (Kun vd., 2014; Qian vd., 2014). TRPA1'in LPS gibi endotoksinlere yanıt olarak inflammatuar hücrelerde aktivasyon gösterdiği ve bu süreçte sitokin salınımını düzenlediği belirlenmiştir (T. Zhu vd., 2019). TRPA1'in sepsis patofizyolojisindeki rolü, inflammatuar hücrelerin aktivasyonu ve sitokin salınımı üzerindeki etkileri bağlamında değerlendirilmektedir.



Şekil 2.8. TRPA1'in inflamasyondaki rolü (Kaynak: Landini vd., 2022)

2.14. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Kanallarının Böbrekle İlişkisi

TRPA1, böbrek hastalıkları ile ilişkili inflammatuar süreçlerde önemli rol oynayan bir iyon kanalıdır. Renal tübüler epitel hücrelerinde TRPA1, oksidatif stres sensörü olarak işlev

görür ve hipoksi-reoksijenasyon hasarı ile iskemi-reperfüzyon kaynaklı böbrek hasarını MAPK/NF-κB sinyali aracılığıyla yönlendirdiği gösterilmiştir (C. K. Wu vd., 2021). ABH hastalarında, yüksek renal tübüler TRPA1 ekspresyonunun tam böbrek fonksiyon iyileşmesiyle ters orantılı olduğu gözlemlenmiştir (C. K. Wu vd., 2019). TRPA1 eksikliği olan farelerde iskemik böbrek hasarının daha az inflamasyon ve daha düşük makrofaj aktivasyonu ile ilişkilendirildiği belirlenmiştir (Ma ve Wang, 2021).

Hayvan çalışmalarında, TRPA1'in sepsis kaynaklı veya Ang-II ile tetiklenen böbrek hasarını önleyebildiği gösterilmiştir. TRPA1'in mitokondriyal homeostazı koruyarak sepsis kaynaklı böbrek hasarını azalttığı ve aynı zamanda makrofaj aracılı inflamasyonu baskılayarak Ang-II ile tetiklenen böbrek hasarını engellediği belirtilmiştir (Ma vd., 2019; Pakmanesh ve Alinejad, 2018). TRPA1'in böbrek patofizyolojisindeki önemi, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, mitokondriyal homeostazın korunması ve oksidatif stres ile mücadele süreçleri üzerinden değerlendirilmektedir (Bautista vd., 2013).

2.15. ASP7663

Moleküler formülü $C_{14}H_{14}FNO_3$ olan ASP7663, seçici TRPA1 aktivatörü görevi gören kimyasal bir bileşiktir. 263,26 g/mol moleküler ağırlığa sahip ASP7663, oral yoldan biyoyararlanıma sahiptir. Ağızdan alındığında vücutta etkili olur. DMSO veya etanol içerisinde çözünebilir (Asp-7663 | $C_{14}H_{14}FNO_3$ | CID 44232532 - PubChem, n.d.). ASP7663'ün TRPV1 gibi 60'tan fazla reseptöre, kanallara ve enzimlere çok az ya da hiç afiniteye sahip olduğu doğrulanmıştır (Doihara vd., 2009). ASP7663, TRPA1'i aktive ederek bağırsak hareketlerini artıran ve abdominal ağrıyı azaltan yeni bir bileşik olarak öne çıkmaktadır (Kojima vd., 2014). ASP7663'ün bağırsak motilitesi üzerindeki etkilerinin, TRPA1'in nitrejik nöronlarda eksprese edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. TRPA1 aktivasyonunun NO aracılığıyla kolonik motor aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (Poole vd., 2011). ASP7663, insan, sıçan ve fare TRPA1 reseptörlerini aktive ederek hücre içi kalsiyum artışına yol açar ve enterokromaffin hücrelerinden 5-hidroksitriptamin (5-HT) salınımını tetikler (Nozawa vd., 2009). ASP7663'nin aktivasyonu sonucu, 5-HT salınımı artar ve bu da gastrointestinal motilitenin hızlanmasına katkıda bulunur (M. Williams, 2003). Kabızlık üzerindeki etkisinin oral uygulama sonrası vagus siniri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (M. Williams, 2003). Buna karşılık, abdominal ağrı

üzerindeki etkisinin sistemik dolaşıma karışarak afferent sinir uçlarında TRPA1 desensitizasyonu yoluyla gerçekleştiği öne sürülmüştür (Hassan vd., 2020).

2.16. HC-030031

HC-030031, seçici bir TRPA1 antagonisti olup, TRPA1 aktivasyonuna bağlı oluşan motor aktivite değişikliklerini bloke etmektedir (McNamara vd., 2007). DMSO içerisinde çözünür (HC-030031- Enzo, n.d.). Kimyasal formülü $C_{18}H_{21}N_5O_3$ olan HC-030031, formalinle uyarılmış kalsiyum akışını ve formalin kaynaklı ağrıyı antagonize eden seçici bir TRPA1 kanal blokeridir. 355,4 g/mol moleküler ağırlığa sahip olan HC-030031, TRPA1 aracılı Ca^{2+} akımlarını inhibe etmekte ve bu sayede TRPA1 aktivasyonunun neden olduğu motilite değişikliklerini önlemektedir (HC-030031- Enzo, n.d.; M. J. Ko vd., 2019)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Deney ortamı

Bu çalışma 07.09.2023 tarihli ve 2023/8-3 numaralı İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan (HADYEK) izni alınan deney protokolü çerçevesinde yapılmıştır. Deneyler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Laboratuvarları, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden alınan toplam 40 adet erkek *Sprague Dawley* cinsi sıçan kullanıldı. Deneyde standardizasyonu sağlamak amacıyla 250-350 g ağırlığında, 4 aylık hayvanlar tercih edildi. Her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde randomize olarak gruplara ayrılan hayvanlar uygun büyüklükteki kafeslerde barındırıldı. Hayvanlar deneysel süreç boyunca 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü altında, 20-22 °C sıcaklıkta ve yeterli havalandırma koşulları sağlanan bir ortamda bekletildi. Ad-libitum olarak beslenen hayvanlara standart ticari pelet yem ve şehir şebekesi musluk suyu verildi.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

1. Grup (Sham-Kontrol): Bu gruptaki sıçanlarda karın orta hattın insizyon yapılarak çekuma ulaşıldı. Manipüle edilen çekum tekrar yerleştirilerek insizyon bölgesi kapatıldı. CLP uygulaması yapılmayan ratlar 24 saat sonra dekapite edildi.
2. Grup (CLP): Bu gruptaki sıçanlarda karın orta hattın insizyon yapılarak çekuma ulaşıldı. CLP modeli ile sepsis oluşturulan ratlara cerrahi müdahaleler sonrası IP olarak 1 mL Serum fizyoloji (SF) solüsyon enjeksiyonu yapıldı. CLP uygulamasından 24 saat sonra sıçanlar dekapite edildi.
3. Grup (CLP + ASP7663): Bu gruptaki hayvanlara CLP grubuna yapılan tüm uygulamalara ek olarak CLP'den hemen sonra IP 3 mg/kg ASP7663 enjeksiyonu yapıldı. CLP uygulamasından 24 saat sonra sıçanlar dekapite edildi.
4. Grup (CLP + HC-030031): Bu gruptaki hayvanlara CLP grubuna yapılan tüm uygulamalara ek olarak CLP'den hemen sonra IP 30 mg/kg HC-030031 enjeksiyonu yapıldı. CLP uygulamasından 24 saat sonra sıçanlar dekapite edildi.

3.3. Hayvanların Anesteziye Alınması

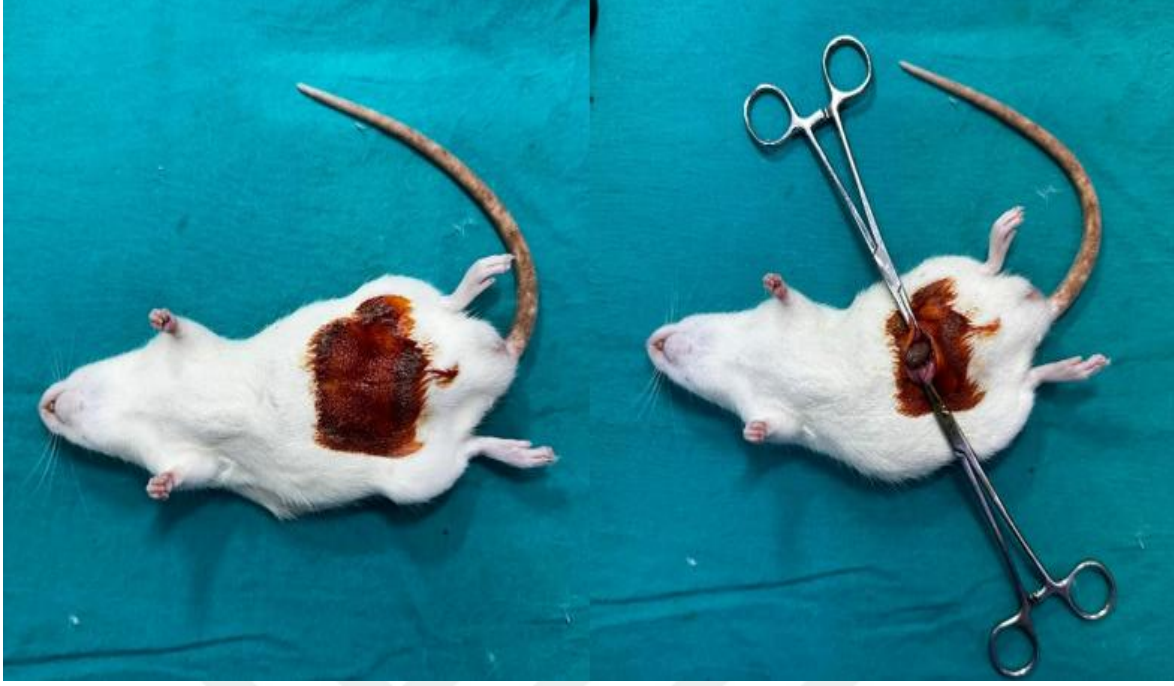
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Araştırma Merkezi Laboratuvarları'nda gerçekleştirilen CLP operasyonu öncesi tüm hayvanlar IP 70 mg/kg Ketamine (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 8 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulanarak anesteziye alındı. Cerrahi uygulamalar öncesinde sıçanlar 12 saat öncesinde aç bırakıldı.

3.4. Deney Modelinin Uygulanması

Hayvanların karın bölgesi tıraş edildikten sonra %10 povidone iodine solüsyon ile temizlendi (Şekil 3.1). Karın orta hattın 2 cm insizyon ile önce peritona, sonrasında periton açılarak abdominal organlara ulaşıldı (Şekil 3.1). Çekum izole edildi (Şekil 3.2). İzole edilen çekum, ileoçekal kapağın 2 cm distalinden 4/0 ipek iplik ile bağlandı (Şekil 3.2). Çekum ligasyon bölgesinin distalinden 21-gauge iğne kullanılarak mezenterin karşı tarafına geçecek şekilde iki defa olmak üzere toplamda dört defa delindi (Şekil 3.3). Delinen çekumdan fekal içeriğin çıkışı gözlemlendikten sonra çekum peritoneal kaviteye tekrar yerleştirildi (Şekil 3.3). Fekal içeriğin karın boşluğuna ve peritona yayılması amacıyla abdominal bölgeye 0,5 mL SF döküldü (Şekil 3.4). İnsizyon yapılan bölgeler 4/0 steril, sentetik, emilebilir sütur kullanılarak dikildi (Şekil 3.4). Tedavi grupları olarak tasarlanan gruplardan birine CLP işleminden hemen sonra TRPA1 kanal agonisti olan ASP7663'ün 3 mg/kg'lık dozu IP olarak uygulandı. İkinci tedavi grubuna ise CLP işleminden hemen sonra TRPA1 kanal antagonisti olan HC-030031' in 30 mg/kg'lık dozu IP olarak uygulandı. Tüm sıçanlara sıvı replasmanını sağlamak amacıyla karın bölgesi dikildikten sonra IP olarak 1 ml SF enjeksiyonu yapıldı. Uygulanan cerrahi işlemlerden 24 saat sonra sıçanlar dekapite edilerek böbrek ve kan numuneleri toplandı.

3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

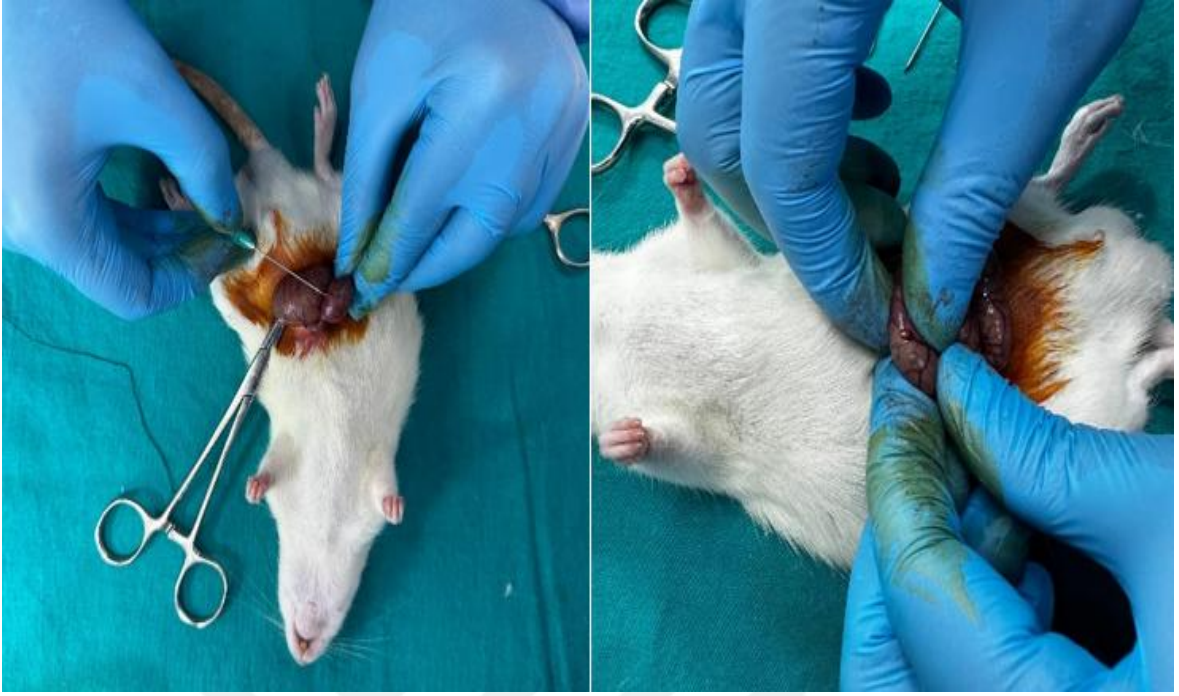
Dekapite edilen hayvanlardan biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere kan örnekleri ile histolojik ve immünohistokimyasal analizlerde kullanılmak üzere böbrek dokuları alındı. Alınan kan örneklerinden, serumları elde etmek amacıyla 10 dk 3000 RPM'de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar daha sonra kullanmak amacıyla -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi. Alınan böbrek dokuları %10' luk formaldehit çözelti içerisine konuldu.



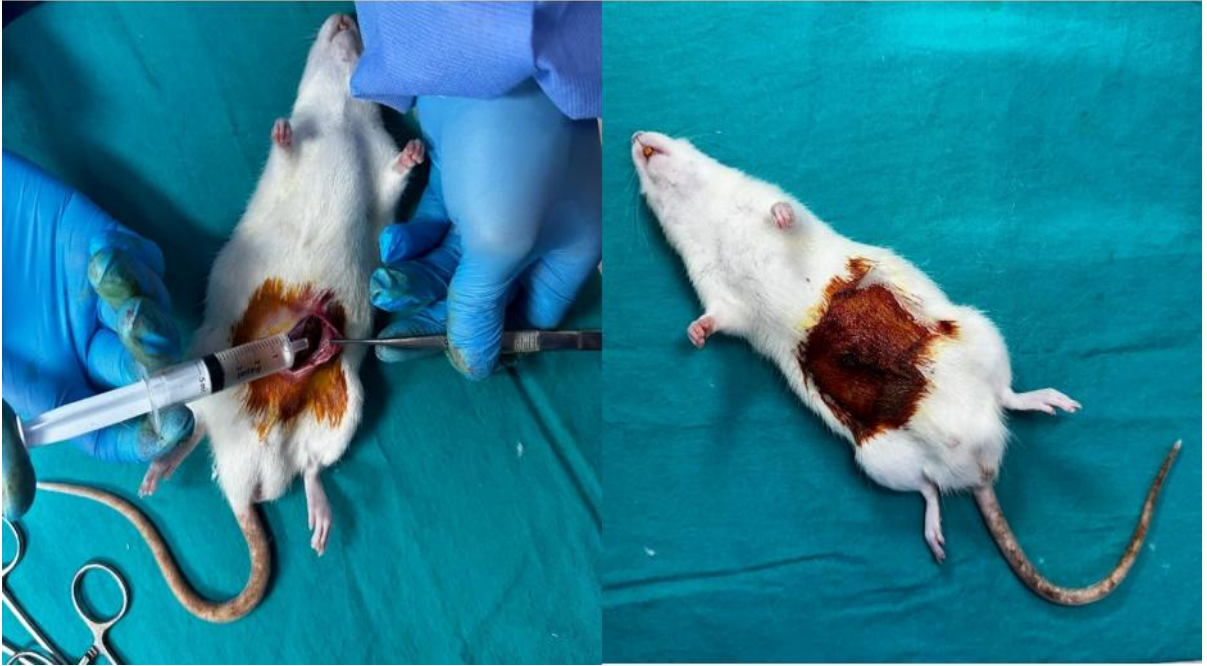
Resim 3.1 Batın bölgesinin tıraşlanıp povidone iodine solüsyon ile temizlenmesi ve 2 cm insizyon ile abdominal organlara ulaşılması



Resim 3.2 Çekumun izole edilmesi ve ileoçekal valvin 2 cm distalinden 4/0 ipek iplik ile bağlanması



Resim 3.3 Çekumun 21 gauge iğne ile iki kez delinmesi ve fekal içeriğin çıkışının desteklenmesi



Resim 3.4 Abdominal bölgede fekal içeriğin yayılması amacıyla SF uygulaması ve insizyon bölgesinin kapatılması

3.6. Serumlardan Biyokimyasal Analizlerin Yapılması

Hayvanların serumlarından BUN, Cre seviyeleri Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarında bulunan otoanalizatörlerle kolorimetrik olarak ölçüldü. Serumlardan NGAL (Elabscience, Wuhan, CHINA), KIM-1 (Elabscience, Wuhan, CHINA), IL-18 (Elabscience, Wuhan, CHINA), TNF- α (Elabscience, Wuhan, CHINA), IL-1 β (Elabscience, Wuhan, CHINA) seviyeleri ticari kitler kullanılarak kit protokolüne uygun olarak Enzyme Linked İmuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçüm işleminden önce numuneler ve kit içerisindeki malzemeler oda sıcaklığına getirildi. Kit protokolünde açıklandığı gibi farklı konsantrasyonlardaki standart solüsyonlar hazırlandı. Kit içerisinde bulunan ve üretici tarafından ölçülecek parametreye spesifik antikorlarla kaplanmış kuyucukların bulunduğu mikropate alınarak kuyucukların içerisine protokolde belirtildiği miktarda standart ve numuneler pipetlendi. Bu işlemdeki amaç kuyucuklarda bulunan antikorla standart ve numunelerdeki ölçülecek maddenin birleşmesidir. Bu işlemden sonra numune ve standart eklenen mikropateler kit protokolünde belirtilen süre ölçüsünde 37 °C’de etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucukların içeriği dökülerek kit içerisinde bulunan ölçüm yapılan maddeye spesifik olarak oluşturulmuş biyotinlenmiş tespit antikoru ölçüm protokolünde belirtilen miktarda kuyucuklara pipetlendi. Bu işlemden sonra önerilen süre ölçüsünde mikropateler 37 °C’de etüvde inkübe edildi. Bu işlemden sonra kit içerisinde bulunan yıkama solüsyonu önerilen miktarda deiyonize su ile dilüe edildi. Oluşturulan yıkama solüsyonu pipetlenerek kuyucukların içeriği uzaklaştırılmış oldu. Yıkamadan sonra yıkama solüsyonu kuyucuklardan dökülüp kurutma işlemi yapıldı. Daha sonra Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı önerilen miktarda eklenip kit protokolünde belirtilen süre ölçüsünde 37 °C’de etüvde inkübasyona bırakıldı. Bu işlemden sonra kuyucukların yıkama solüsyonuyla önerilen sayıda yıkanıp kurulanması sağlandı. Kurutma işleminin uygun olarak yapılmasına özellikle dikkat edildi. Sonrasında substrat çözeltisi her bir kuyucuğa önerilen miktarda pipetlendikten sonra mikropateler 37 °C’de önerilen süre ölçüsünde etüvde inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kit içerisinde bulunan stop solüsyon (enzim-substrat reaksiyon durdurma çözeltisi) kuyucuklara uygun miktarda pipetlendi. Böylelikle reaksiyon durdurulmuş oldu. Renk oluşturarak kuyucuklarda kalan solüsyon optik dansitesi (450) nm dalga boyunda olan spektrofotometrik ELISA okuyucuda ölçüldü. Ölçüm işlemi sonrasında hesaplamalar standart grafiğine göre hesaplandı.

3.7. Histolojik Analiz

Böbrek doku örnekleri %10 formaldehit solüsyonu kullanılarak fiksasyona tabi tutuldu. Fiksasyon sonrası histolojik değerlendirmeler için böbrek dokuları 3 mm'lik küçük parçalara ayrılmış ve daha sonra doku kasetlerine dikkatlice yerleştirildi. Daha sonra, fiksasyonu kolaylaştırmak için 2 saatlik süre boyunca %10 formaldehit (35°C) içine daldırılmıştır. Fiksasyonun ardından dokular alkolik formalinde 1.5 saat, alkolik formalinde 1 saat bekletildi. Daha sonra, numuneler bir dizi dereceli alkollerle (alkol %95 1 saat, alkol %95 45 dakika, absolü alkol 45 dakika, absolü alkol 1 saat) dehidrasyon işleminden geçirildi ve sonrasında ksilen (ksilen 1 saat, ksilen 1 saat) içinde arıtma işleminden geçirildi. İşlem sonunda numuneler parafinize (parafin 1/2 saat, parafin 1 saat, parafin 1saat) edildi. Ardından parafin blok içine gömülen dokulardan mikrotom (Leica) kullanılarak beş mikrometrelik kesitler alındı. Morfoloji ve hücresel detaylar dahil olmak üzere genel histolojik yapıyı izleyip analiz etmek için doku kesitleri hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanmıştır. Bu yöntem çeşitli hücre tiplerinin, doku organizasyonu, herhangi bir patolojik değişikliğin varlığının tanımlanmasını ve değerlendirilmesini sağlamaktadır. İncelemeler Olympus BX51 mikroskop kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Böbrek kesitleri üzerinde vakuolizasyon, glomerüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, hemoraji ve infiltrat olan inflamatuvar hücreler histolojik değerlendirme için kullanılmıştır. Her bir histopatolojik bulgu kategorisi 0-3 arasında derecelendirilmiş olup; 0 yokluğu, 1 ise hafif varlığı, 2 orta derecede varlığı ve 3 şiddetli varlığı temsil etmektedir.

3.8. İmmünohistokimyasal Analiz

TLR4 (Santa Cruz Biotechnology, ABD), NF- κ B (Santa Cruz Biotechnology, ABD), I κ B- α (Santa Cruz Biotechnology, ABD), fosforile NF- κ B (p-p65) (Santa Cruz Biotechnology, ABD), fosforile I κ B- α (Santa Cruz Biotechnology, ABD), TNF- α (Santa Cruz Biotechnology, ABD), IL-1 β (Santa Cruz Biotechnology, ABD), IL-6 (Santa Cruz Biotechnology, ABD), kaspaz-3 (Santa Cruz Biotechnology, ABD), ve kaspaz 8'in (Santa Cruz Biotechnology, ABD) immünohistokimyasal tespiti ImmunoCruz® ABC Kitinden (Santa Cruz Biotechnology, ABD) avidin-biotin-peroksidaz kompleksi, Santa Cruz Biotechnology, ABD), UltraCruz® Bloklama Reaktif, DAB (Santa Cruz Biotechnology, ABD), Hidrojen peroksit ve Gill'in Hematoksilen Solüsyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Parafine gömülü bloklar Leica mikrotom (RM2145) kullanılarak 3

mikrometrede kesilmiş ve ardından etiketlenmiştir. Doku kesitleri önce 65°C'de 30 dakika boyunca etüvde bırakılmıştır. Ardından ksilen kullanılarak (3 kez, 5 dk) deparafinizasyona, mutlak alkol serisinde (sırasıyla %100 ve %90, 2'şer kez 15 dk) rehidrasyona ve ardından ddH₂O suda durulamaya tabi tutulmuştur. Antijen geri kazanım (HIER) yöntemi, numunenin pH 6.0 sodyum sitrat tamponunda 95°C'de 5 dakika boyunca mikrodalga işlemine tabi tutulmasını ile gerçekleştirildi. Lamlar 20 dakika süreyle ortam sıcaklığında soğumaya bırakılmıştır. Kesitler distile su ile durulanmış ve metanol içinde % 0,5 H₂O₂ solüsyona 5 dakika daldırılarak doğal peroksidad aktivitesi baskılanmış ve ardından tüm kesitler PBS ile yıkanmıştır. Bloklama Reaktifi (UltraCruz®) PAPPEN kalemiiyle çizilmiş alanları (antijenik alanlar) etkili bir şekilde bloke etmek için oda sıcaklığında 60 dakika boyunca uygulanmıştır. Örnekler TLR4 (1:500), NF-κB (1:500), IκB-α (1:500), p-NF-κB (1:500), p-IκB-α (1:500), TNF-α (1:500), IL-1β (1:500), IL-6 (1:500), kaspaz-3 (1:500) ve kaspaz-8 (1:500) spesifik primer antikorlarla 25°C'de 35 dakika nem kabı içinde inkübe edilmiştir. PBS yıkamasının (3 kez, 5 dk) ardından doku örnekleri 1:100 seyreltme oranında biyotinlenmiş sekonder antikorlarıyla inkübasyon işlemine tabi tutulmuştur. Ardından PBS ile 3 kez 5 dk yıkanmıştır. Daha sonra, örnekler A ve B reaktifiiyle hazırlanan bir solüsyonla 30 dk boyunca inkübe edildi. Ardından PBS ile 3 kez 5 dk yıkanmıştır. DAP+H₂O₂ kullanılarak görselleştirildi. Ardından suyla yıkandı. Ardından Gill hematoksilen ile hafif bir karşı boyama yapıldı. Örneklerdeki suyu uzaklaştırmak için alkol konsantrasyonlarında (sırasıyla %90 ve %100, 2'şer kez 15 dk) ardışık artışlar uygulanmıştır. Daha sonra, örnekler ksilen işleminden geçirilmiş ve ardından entellan ile kapatılmıştır. 20× büyütmede, TLR4, NF-κB, IκB-α, p-NF-κB, p-IκB-α, TNF-α, IL-1β, IL-6, kaspaz-3 ve kaspaz-8 pozitif hücrelerin görüntüleri çekildi ve boyanan hücre alanı miktarı Image J yazılımı kullanılarak belirlendi.

3.9. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın verileri SPSS Statistics 20.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılımı değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi, çoklu karşılaştırmalar için ise Post-Hoc TUKEY HSD testi ve Sidak'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan veriler Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirilmiş ve gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Nicel veriler ortalama ±

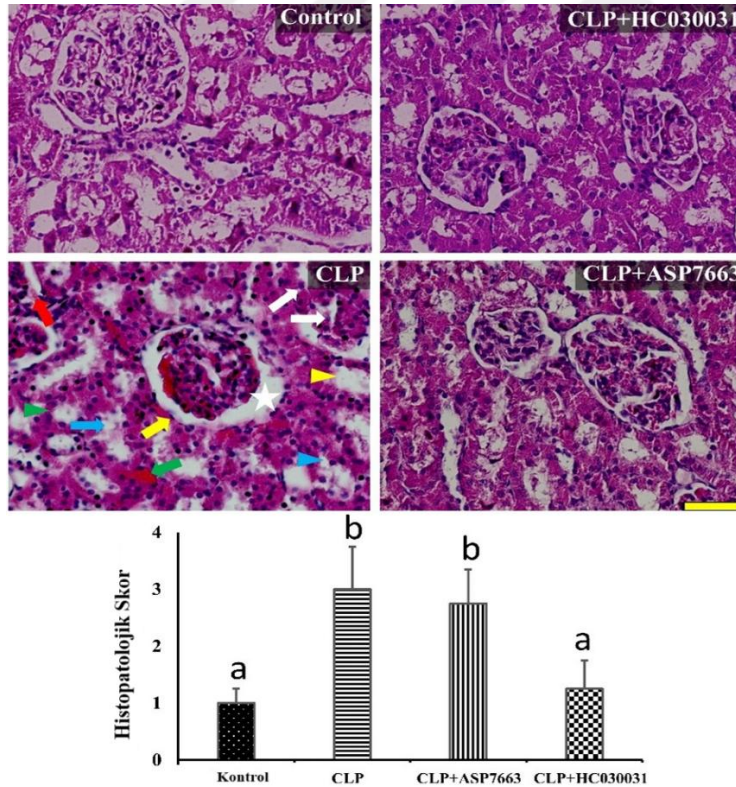
standart sapma (SD) olarak raporlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak tanımlanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Böbrek dokusu histolojik sonuçlar şekil 4.1’de gösterilmiştir. Histopatolojik skorlara ait bilgiler tablo 4.1’de sunulmuştur. TRPA1 antagonisti HC-030031 uygulaması böbrek CLP'sinin neden olduğu glomerüler ve tübüler hasarı azaltmıştır. CLP grubu böbrek dokusunda glomerüler dejenerasyon (beyaz yıldız işareti), tübüler lümenin genişlemesi (sarı ok başı), kanama (kırmızı ok) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (beyaz ok), hidropik dejenerasyon (mavi ok), tübüller arasında belirgin kanama (yeşil ok), CLP uygulanan böbrekte epitelyal atrofi ve tübüllerde hücre deskuamasyonu (sarı oklar), vakuolizasyon (mavi ok başı) ve tübüler döküntüler (yeşil ok başı) gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre CLP ve CLP+ASP7663 gruplarında histopatolojik hasar istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$). CLP ve CLP+ASP7663 gruplarındaki histopatolojik hasar CLP+ HC-030031 grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0,05$).



Şekil 4.1. H&E boyama yöntemi kullanılarak böbrek dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi. Bar 50 µm'dir. Grafiklerde farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir.

Tablo 4.1. Böbrek dokusu histolojik hasar skorları

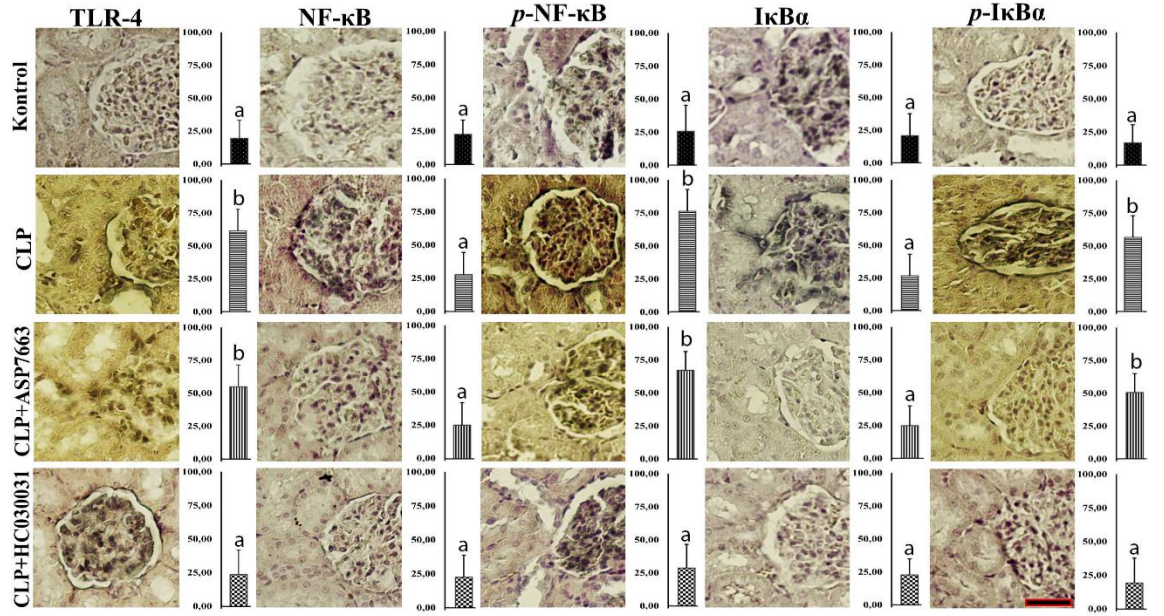
Gruplar	H&E Boyama				
	Ortalama	Median	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Kontrol	1,0000	0,87	,32512	,76	1,37
CLP	2,9967	2,92	,15948	2,89	3,18
CLP+ASP7663	2,4000	2,47	,59808	1,77	2,96
CLP+HC030031	1,8000	2,06	,70682	1,00	2,34

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

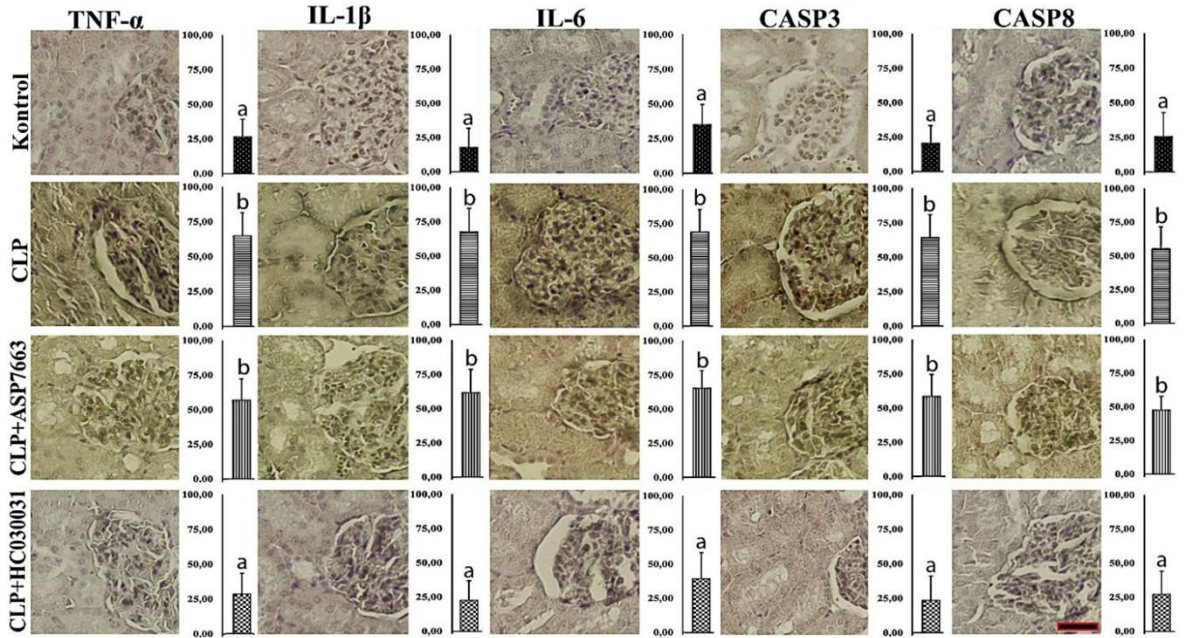
İmmünohistokimyasal bulgulara ait görüntüler ve grafikler şekil 4.2 ve şekil 4.3'te gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal skorlamalara ait bilgiler tablo 4.2'de sunulmuştur. HC030031 uygulaması böbrek dokusunda CLP'ye bağlı olarak artan TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 immünoreaktivite seviyelerini azaltmıştır ($P<0,05$). Kontrol grubuna göre CLP ve CLP+ASP7663 gruplarında böbrek dokusu TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 immünoreaktivite seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı artma gösterdi ($P<0,05$). CLP ve CLP+ASP7663 gruplarındaki TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 immünoreaktivite seviyeleri CLP+ HC030031 grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($P<0,05$). NF- κ B ve I κ B- α immünoreaktivite seviyeleri bakımından deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

Tablo 4.2. İmmün reaktivite sonuçları

	TLR4		NF-κB		p- NF-κB		IκB-α		p-IκB-α	
	<i>Ortalama</i> <i>(min-maks)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min±mak)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min±mak)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min±mak)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min±mak)</i>	<i>S</i> <i>S</i>
Kontrol	19,41 (18,29±19,99)	0,9 7	22,54 (21,97±22,99)	0,5 2	25,56 (24,36±26,82)	1,2 3	20,80 (18,29±22,07)	2,1 7	16,76 (16,38±17,38)	0,5 4
CLP	63,06 (61,26±64)	1,5 5	23,38 (22,97±23,95)	0,5 0	78,64 (76,21±80,03)	2,1 1	22,48 (21,51±23,35)	0,9 2	58,23 (54,98±63,78)	4,8 2
CLP+ASP7663	58,52 (55,05±61,39)	3,2 1	23,89 (19,86±27,19)	3,7 1	75,60 (68,32±83,46)	7,5 8	21,95 (20,65±23,09)	1,2 2	54,74 (53,79±56,56)	1,5 7
CLP+HC-030031	21,15 (20,38±21,88)	0,7 5	23,06 (22,92±23,16)	0,1 2	28,83 (27,93±29,72)	0,8 9	22,85 (21,89±23,74)	0,9 2	20,05 (18,78±21,34)	1,2 8
	TNF-α		IL-1β		IL6		Kaspaz-3		Kaspaz-8	
	<i>Ortalama</i> <i>(min-maks)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min-maks)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min-maks)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min-maks)</i>	<i>S</i> <i>S</i>	<i>Ortalama</i> <i>(min-maks)</i>	<i>S</i> <i>S</i>
Kontrol	26,46 (24,40±28,12)	1,8 9	17,76 (16,79±18,37)	0,8 5	35,04 (32,13±37,08)	2,5 8	20,65 (17,58±23,23)	2,8 5	25,55 (23,52±27,28)	1,8 9
CLP	67,16 (61,22±71,74)	5,3 9	67,40 (64,82±69,95)	2,5 6	70,86 (70,08±71,53)	0,7 3	65,95 (65,38±66,76)	0,7 2	56,99 (55,11±59,96)	2,6 0
CLP+ASP7663	63,48 (58,81±66,21)	4,0 6	64,79 (61,54±70,76)	5,1 7	67,66 (62,22±71,35)	4,8 1	63,68 (59,82±66,76)	3,5 3	53,10 (50,29±56,29)	3,0 1
CLP+HC-030031	29,29 (28,61±29,88)	0,6 3	18,87 (16,91±22,12)	2,8 3	36,65 (34,65±37,98)	1,7 6	21,28 (20,28±22,82)	1,3 5	28,28 (27,19±29,97)	1,4 8



Şekil 4.2. Böbrek dokusu TLR4, NF-κB, p-NF-κB, IκB-α ve p-IκB-α immünoreaktivitesi. Görüntü büyütme X40. Grafiklerde farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir.

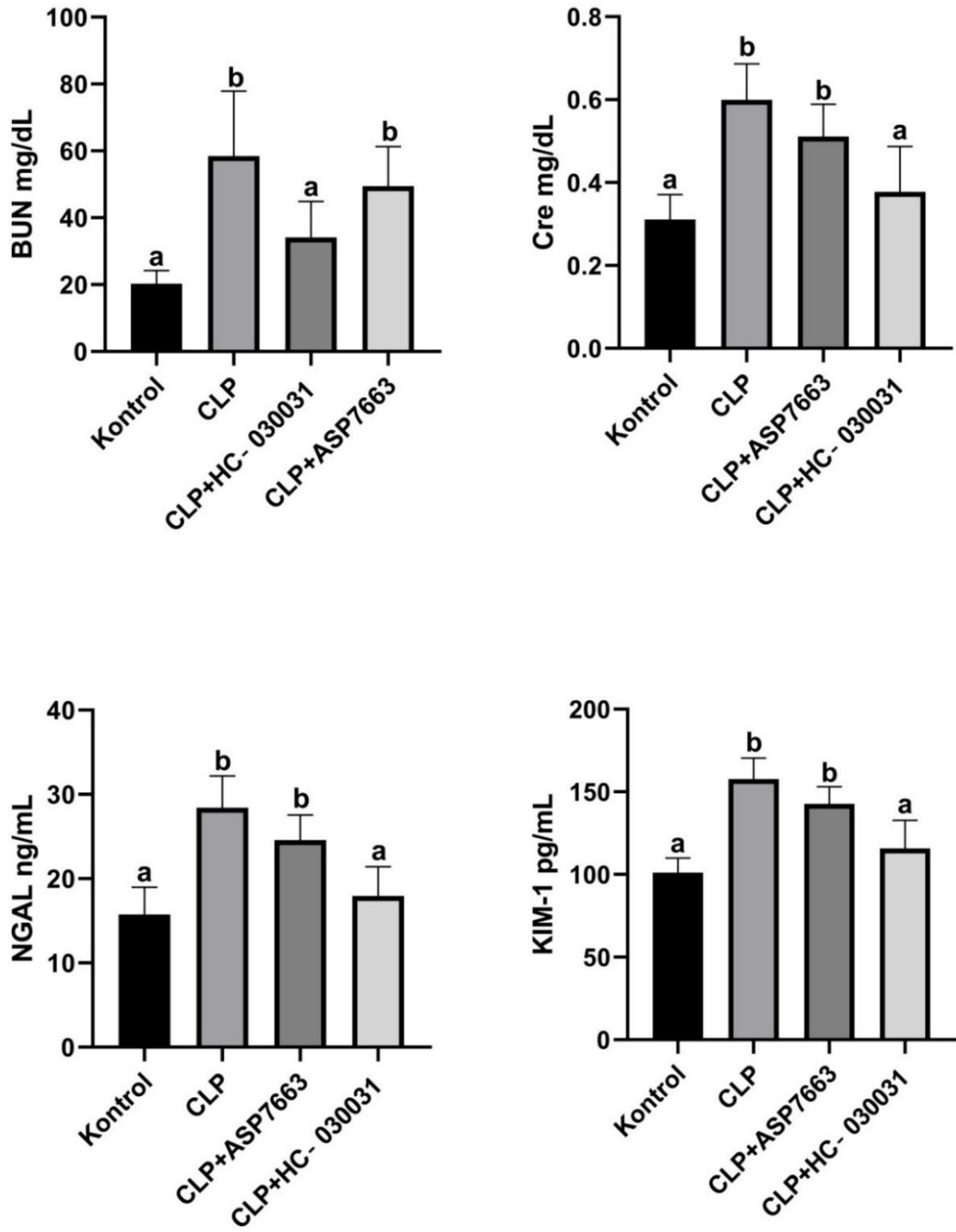


Şekil 4.3. Böbrek dokusu TNF-α, IL-1β, IL-6, CASP3 ve CASP8 immünoreaktivitesi. Grafiklerde farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir.

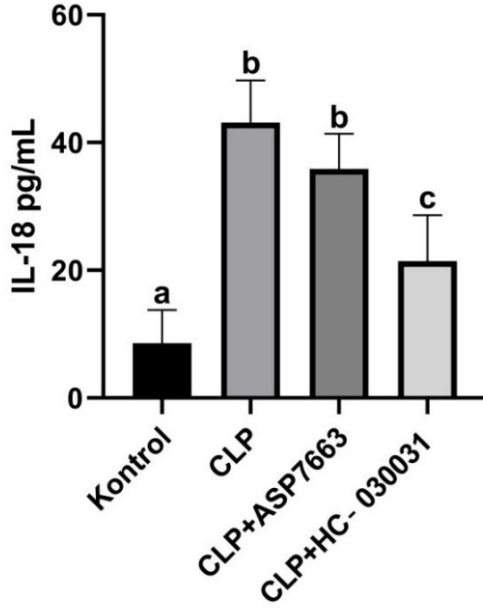
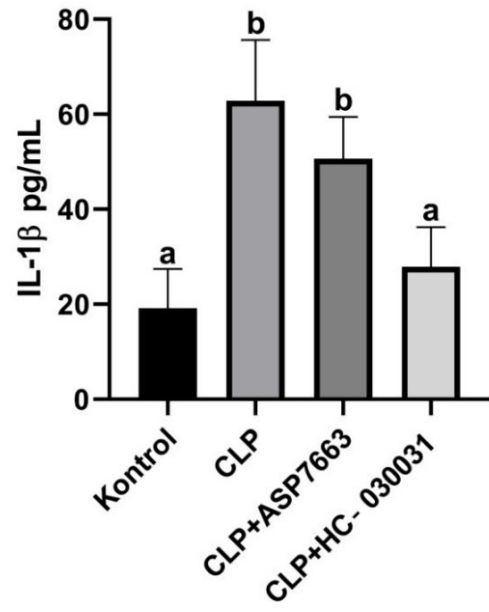
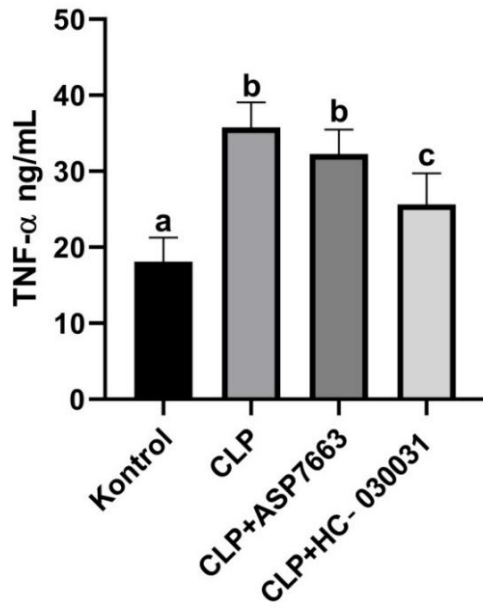
4.3. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal bulgulara ait bilgiler şekil 4.4, şekil 4.5'te ve tablo 4.3'te gösterilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla CLP ve CLP+ASP7663 gruplarında serum BUN, Cre, NGAL, KIM-1, IL-18, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($P<0,05$). CLP+ HC-030031 grubundaki serum BUN, Cre, NGAL, IL-18, KIM-1, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri CLP ve CLP+ASP7663 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($P<0,05$). Serum TNF- α ve IL-18 seviyeleri kontrol grubuna göre CLP+ HC-030031 grubunda istatistiksel olarak anlamlı artma gösterdi ($P<0,05$).





Şekil 4.4. Serum BUN, Cre, NGAL ve KIM-1 seviyeleri



Şekil 4.5. Serum TNF- α , IL-1 β , IL-18 seviyeleri

Tablo 4.3. Biyokimyasal sonuçlar

Parametreler Gruplar	Değerler	BUN (mg/dl)	Cre (mg/dl)	NGAL (ng/mL)	IL-18 (pg/mL)	TNF-α (ng/mL)	IL-1β (pg/mL)	KIM-1 (pg/mL)
Kontrol Grubu	Maksimum	28,50	0,4	20,63	18,84	23,26	36,97	115,9
	Minimum	16	0,2	11,32	4	13,37	10	90
	Ortalama	20,31	0,3111	15,74	8,576	18,09	19,18	101,1
	Standart sapma	3,868	0,06	3,23	5,197	3,166	8,258	8,838
CLP Grubu	Maksimum	86,73	0,7	36	54,96	44,03	89,46	176,7
	Minimum	40,09	0,5	24,05	30,11	31,79	49,82	144,7
	Ortalama	58,46	0,6	28,41	43,13	35,77	62,82	157,8
	Standart sapma	19,39	0,0866	3,77	6,594	3,303	4,059	12,53
CLP+ASP7663 Grubu	Maksimum	71,03	0,6	30,61	46	37,93	68,58	165,6
	Minimum	37,29	0,4	21,42	29	27,51	38,22	128,4
	Ortalama	49,42	0,3778	24,59	35,89	32,28	50,63	142,8
	Standart sapma	11,38	0,0781	2,942	5,482	3,209	8,787	10,27
CLP+HC-030031 Grubu	Maksimum	53,64	0,6	23,72	31,44	29,34	44,73	144,3
	Minimum	19,63	0,3	12,4	12,25	15,60	15,84	94,07
	Ortalama	34,11	0,3778	17,94	21,43	25,63	27,91	115,7
	Standart sapma	10,75	0,1093	3,481	7,176	4,12	8,333	17,09

5. TARTIŞMA

TRPA1 kanallarının hücre içi Ca^{2+} seviyesini değiştirmesi, inflamasyon ve hücre hasarıyla olan ilişkisi sepsis gibi hastalıkların fizyopatolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Böbrek dokusunda mevcut olduğu gösterilen TRPA1 seviyesinin sepsis sonrasında değiştiği ve bu seviye değişikliğinin böbrek hasarıyla ilişkili olduğu gerçeği, sepsis hasarında TRPA1 inhibisyonu ve aktivasyonunun böbrek hasarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Literatürü incelediğimizde TRPA1 agonisti ASP7663 ve TRPA1 antagonisti HC-030031'nin sepsise bağlı böbrek hasarı üzerine etkilerinin incelenmediğini gördük. Bu doğrultuda çalışmamızda CLP ile oluşturulan deneysel sepsis modelinde TRPA1 agonisti ASP7663 ve TRPA1 antagonisti HC-030031'nin böbrek hasarına etkisini araştırdık. Bu çalışmada, literatürdeki bu eksikliği gidermeyi ve yeni veriler sunarak literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

CLP uyguladığımız sıçanların böbrek dokusunda histopatolojik hasar artarken serum inflamatuvar sitokin seviyeleri (TNF- α , IL-1 β) ve böbrek hasar biyobelirteçleri (BUN, Cre, NGAL, IL-18, ve KIM-1) seviyelerinde belirgin artış gözlemlendi. Ayrıca böbrek dokusu TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 seviyelerinde anlamlı bir artış saptandı. CLP ile birlikte TRPA1 agonisti ASP7663 uygulanan gruptaki patolojik bulguların CLP grubuyla benzer olduğunu gördük. TRPA1 antagonisti HC-030031 uygulanan grupta serum inflamatuvar sitokin seviyeleri (TNF- α , IL-1 β) ve böbrek hasar biyobelirteçlerinin (BUN, Cre, NGAL, IL-18, ve KIM-1) seviyelerinde azalma gözlemlendi. Böbrek dokusu TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi.

Tanımı milattan öncelere kadar uzanan sepsis; en güncel tanımıyla enfeksiyona karşı sistemik, düzensiz inflamatuvar konakçı tepkisinin neden olduğu hayatı tehdit eden bir organ fonksiyon bozukluğu olarak bilinmektedir. Başlangıcı sinsi olabilen sepsisin %90'ı gram pozitif ve gram negatif bakterilerden kaynaklanmaktadır. %5'ini mantar kaynaklı nedenler, geriye kalan kısmını ise viral enfeksiyonlar ve atipik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Günümüzde sepsis ve septik şok, yoğun bakım ünitelerindeki hastaneye yatışların %37'sini oluşturur ve en yaygın ölüm nedenlerindendir (Vincent vd., 2006). Miyokard enfarktüsüne bağlı ölümleri bile aşan ve yıllık tüm ölüm nedenlerinin %10'unu

oluşturan sepsis, önemli morbidite ve mortalite oranları ile sonuçlanmaktadır ve bu insidans her yıl artmaktadır (Umbro vd., 2016).

Konak hücrede PAMP'ler ve DAMP'ler bir transmembran veya intrasitoplazmik reseptör ailesi olan PRR'ler aracılığıyla bir sinyal kaskadı başlatır. Enfeksiyonun neden olduğu bağışıklık yanıtı, PRR'lerin tetiklediği farklı mekanizmalarla kontrol edilir. Bu mekanizmalar; TLR sinyalizasyonunu, TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi ve salgılanmasını, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini, T hücresi aktivasyonu için gerekli kostimülatör reseptörlerin ekspresyonunun artmasını, araziidonik asit metabolitlerinin üretimini ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu içerir (Cohen, 2002). TLR'ler, bir tür desen tanıma reseptörüdür ve doğuştan bağışıklık sisteminin ilk adımında savunma bariyeri rolü oynar. TLR'ler, böbrek hasarında rol oynar. NF- κ B sinyalinin başlamasında görev alırlar. Yalnızca bağışıklık hücreleri değil, aynı zamanda enfeksiyon sırasındaki endotel hücreleri de TLR'ler aracılığıyla PAMP'leri ve DAMP'leri tanır. TLR-4, ABH'de kilit bir rol oynar (B. Zhang vd., 2008). Sepsis hastalarının monositik TLR-4 ve TLR-2 ekspresyonunda, sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında önemli bir artış görülür. Sıçanlarla yapılan deneysel bir peritonit modelinde (Tsujimoto vd., 2005), karaciğer ve dalak makrofajlarında TLR-4 ve TLR-2 ekspresyonunda önemli bir artış olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre CLP grubunda böbrek dokusu TLR-4 seviyelerinde anlamlı artış gözlenmiştir.

Sepsis, sitokin yanıtındaki dengesizlikten dolayı konak için faydalı olan bağışıklık yanıtlarının aşırı artması sonucu zarar verici inflamasyona neden olur. Bu, ekstresek pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna ve aktive trombin oluşumuna yol açar, intrensek pıhtılaşma kaskadı yoluyla trombotik yanıtı daha da güçlendirir (Amara vd., 2010; Rittirsch vd., 2008). Ayrıca, artan tüketim ve endotel hasarından dolayı aktive protein C gibi pıhtılaşmanın bazı doğal inhibitörlerinde azalma olur. Tromboz karşısında fibrinolizin normal homeostatik dengesi de sitokin kaynaklı plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 ve plazmin-antiplazmin komplekslerinde artış nedeniyle bozulur. Artan tromboz ve azalan fibrinoliz kombinasyonu, çoklu organ disfonksiyonuna ve organ yetmezliğine yol açan mikrotrombüs oluşturur (Umbro vd., 2016). Sepsis ile ilişkili bağışıklık yanıtı, pro- ve anti-inflamatuvar mekanizmaların düzenli aktivasyonunu içerir. Konakçı ile mikroorganizmanın ilk etkileşiminden sonra, bir bağışıklık yanıtı oluşur. Bu, IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi birçok

sitokinin salınımına neden olur. Ardından süreç; sitokin fırtınası, hemodinamik instabilite, organ disfonksiyonu ve septik şok ile ilerler. Bu proinflatuar fazı, telafi edici bir anti-inflatuar faz izler.

Birçok proinflatuar sitokin, sepsisin gelişimine katkıda bulunur. IL-18, bir proinflatuar sitokindir ve inflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirteçidir. Deneysel çalışmalarda, kaspaz-1 aracılı IL-18 aktivasyonunun ABH oluşumunda etkili olduğu belirtilmiştir (Bilgili vd., 2014). ABH sonrası proksimal kıvrımlı tübülde salınımı artar ve idrarda tespit edilir. Kalp cerrahisinden 4–6 saat sonra idrar IL-18 düzeylerinin yükseldiği ve 12. saatte zirve yaptığı gösterilmiştir (Parikh vd., 2006). İdrar IL-18 düzeylerinin iskemik ABH için daha spesifik olduğu ve KBH, idrar yolu enfeksiyonu veya nefrotoksik hasardan etkilenmediği düşünülmektedir (Parikh ve Devarajan, 2008). 2019 yılında yayınlanan, 117 sepsisli hasta ve 92 sağlıklı deneğin katılımıyla yapılan bir çalışmada (Q. Wu vd., 2019) tedavi öncesi ve tedavinin 5, 10, 15. günlerindeki IL-18 seviyeleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre sepsisli hastalarda IL-18 ekspresyonunun yüksek olduğu ve tedavi sırasında IL-18 seviyelerinde kademeli bir düşüş kaydedildiği gözlenmiştir. IL-1 β , esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından endotoksine yanıt olarak üretilen, güçlü bir proinflatuar sitokindir ve sepsiste önemli bir rol oynar. IL-1 β hem septik hastalarda hem de hayvan modellerinde sepsis sırasında önemli ölçüde artar (Guo vd., 2021). İn vitro deneysel bir çalışmada CLP modeli ile sepsis oluşturulan NLRP3 knockout (KO) ve vahşi tip (WT) farelerde sepsis kaynaklı kardiyomiyopatiye karşı IL-1 β 'nin etkisi değerlendirilmiş ve NLRP3 / IL-1 β yol inhibisyonunun sepsiste kardiyak atrofi ve kardiyomiyopatiyi zayıflatığından, septik kardiyomiyopatiyi önlemede yararlı olabileceği bulunmuştur (Busch vd., 2021). IL-6, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarır. Ayrıca B hücrelerinin antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını teşvik ederek ve çeşitli T hücre alt gruplarının gelişimini etkileyerek adaptif bağışıklıkta önemli bir rol oynar. Sepsiste, IL-6 seviyeleri, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri gibi çeşitli immün hücreler tarafından artan üretimi nedeniyle belirgin şekilde yükselir. IL-6 plazma değerlerindeki bu artış, hastalığın seyrinde erken ortaya çıkması ile birleştiğinde, sepsis için bir biyobelirteç olarak faydasını yansıtır (Varga vd., 2025). CLP modeli ile sepsis oluşturulan sıçanlarla yapılan bir çalışmada elde edilen verilerde IL-6 ve IL-10 serum sitokinlerinin, CLP uygulanan sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı

gözlenmiştir (Holly vd., 2006). TNF- α , çeşitli inflamatuvar ve bulaşıcı hastalıklarda zararlı etkiye neden olan bir sitokindir. Akut inflamatuvar durumlarda ve sepsiste TNF- α kullanımı, hastalık şiddetini ve çoklu organ yetmezliği ve septik şok gibi komplikasyonların gelişimini tahmin etmeye yardımcı olur. İnsan monositleri, TNF- α sentezinin başlıca kaynağıdır. Normalde plazmadaki TNF- α seviyesi minimal düzeydedir, ancak uyarı durumunda bağışıklık sistemi hücreleri TNF- α salgılar (Kothari vd., 2013). 2009 yılında 278 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (Kothari vd., 2013) plazma TNF- α seviyesi ölçüldü. TNF- α seviyelerinin SIRS, sepsis ve septik şok hastalarında kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve sepsis ve septik şok grubu arasında TNF- α üretiminde önemli bir artış gözlemlendiğini gösterdi. Bizler de çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin literatürdeki diğer çalışmalara paralellik gösterdiğini ve CLP uygulanan grupta serum TNF- α , IL-18, ve IL-1 β seviyelerinde ve böbrek dokusu TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik.

Sepsiste, NF- κ B p65 yolak aktivasyonu, hasar görmüş böbreklerde inflamasyonun başlıca nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Aktive olmadan önce NF- κ B p65, sitoplazmada I κ B α adı verilen bir inhibitör ile bağlı halde bulunur. LPS ile uyarıldığında, I κ B α kendi kinazı olan IKK tarafından fosforile edilir ve ardından ubiquitin-proteazom yolu aracılığıyla NF- κ B p65'ten ayrılarak parçalanır. Aktive olan NF- κ B p65 nükleusa geçer ve burada inflamatuvar genlerin bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar (Ren vd., 2020). NF- κ B aktivasyonu inflamatuvar sitokin üretiminde anahtar rol oynar. Aynı zamanda inflamatuvar sitokinler de NF- κ B sinyal yolağını aktive etmektedir (Guijarro ve Egido, 2001). Bütün bu süreçler hücrede apoptozu tetikler. Sepsise bağlı gelişen apoptozis sürecinde kaspaz-3 ve kaspaz-8 önemli bir rol oynar (Rebbaa vd., 2003). Apoptozu giren hücrelerde substratların çoğunu parçalayan ana efektör kaspaz olan kaspaz-3, sepsiste bağışıklık hücrelerinin apoptozunu yönetir (Fischer vd., 2003). Başlatıcı kaspaz olarak adlandırılan aktive olmuş kaspaz-8, kendi kendine aktifleşemeyen diğer kaspazları harekete geçirir ve Fas veya TNF aracılı apoptoz sürecinin en üstünde yer aldığı düşünülür (Watt vd., 1999). Böbrek endotelial hücrelerinde, TNF- α reseptör 1, kaspaz-8 bağımlı ekstrinsik apoptotik yol aracılığıyla apoptozu indükleyerek SA-ABH şiddetlendirebilir (W. Zhang vd., 2024). Septik ABH farelerinde yapılan bir çalışmada, antiinflamatuvar, anti-apoptotik etkiler gösteren fisetinin etkileri incelenmiştir. Yapılan analizlerde, LPS grubunun böbreklerdeki I κ B α ve NF- κ B p65'in fosforilasyon seviyelerinin kontrol

grubuna göre arttığı, ayrıca fisetin grubununkinden daha yüksek olduğu ve fisetin tedavisi uygulanan septik farelerin böbreklerinde hem I κ B α hem de NF- κ B p65'in fosforilasyon düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (Ren vd., 2020).

ABH, çoğunlukla sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir. ABH, glomerüler filtrasyon oranında hızlı bir azalma ile kendini gösteren klinik bir sendromdur; üre ve Cre gibi nitrojenli atık ürünlerin birikmesine, asit-baz ile sıvı ve elektrolit dengelerinde bozukluğa yol açar. ABH'nin patofizyolojisi karmaşık ve çok faktörlüdür ve böbrek hemodinamiğindeki değişiklikleri, endotel disfonksiyonunu, böbrek parankiminde inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, intraglomerüler trombozu ve tübüllerin atık ve nekrotik hücrelerle tıkanmasını içerir (Wan vd., 2008b). ABH vakalarının %50'sinden fazlasında en önemli nedenler sepsis ve septik şoktur. Sepsis ile ilişkili ABH'nin mortalite oranı, yaralanmanın yoğunluğuna bağlı olarak %20,9 ile %56,8 arasında değişir (Parmar vd., 2009). (E. M. Levy vd., 1996) tarafından yapılan kohort çalışmasında, kontrast madde sonrası ABH gelişen ve ardından mortalite görülen hasta popülasyonunda sepsisi, toplam mortaliteyi etkileyen en önemli faktör olarak tanımlanmıştır. ABH sonrası sepsis gelişimi için oligürinin ≥ 3 gün sürmesi, tanı anında sıvı yüklenmesi, cerrahi dışı invaziv prosedürler, ciddi hastalık durumu ve diyaliz gereksinimi risk faktörleri arasında sayılmıştır.

Sepsise bağlı ABH'nda, hemodinamik bozukluklar ve tübüler anormallikler sonucunda GFR'de azalma görülürken, BUN ve Cre gibi atık ürünlerde birikme meydana gelir (Lameire vd., 2004). Her ne kadar BUN ve Cre ABH sonrası en sık incelenen biyomarkerlar olsa da bu parametrelerin düzeyleri böbrek hasarının ardından gecikmeli olarak yükselir. SA-ABH'nin oluştuğunu gösteren birçok biyobelirteç kullanılmaktadır. NGAL, KIM-1 seviyelerindeki artışlar ABH için birer belirteçtir. NGAL, 178 amino asitten oluşan bir proteindir ve nötrofillerde ve proksimal kıvrımlı tübül de dahil olmak üzere epitel hücrelerinde sentezlenir. NGAL, ABH geliştikten sonra serum ve idrarda kısa bir süre içinde (örneğin 2 saat içinde tespit edildiğinden), böbreğin troponini olarak adlandırılır. Kardiyopulmoner baypas, kontrast nefropatisi ve sepsis ile ilişkili ABH'de serum Cre 24-48 saat içinde yükselmeye başlarken, NGAL seviyeleri serum ve idrarda 2 saat içinde yükselmeye başlar (Bagshaw vd., 2010; Mishra vd., 2005). KIM-1, tübül kaynaklı bir transmembran proteindir. Hayvan deneylerinde, iskemik ve toksik ABH yanıt olarak, hasarın ve yeniden yapılanmanın gözlemlendiği proksimal tübüler epitel hücrelerinde

KIM-1 mRNA'sında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (Ichimura vd., 1998). ABH tanı ve prognozundaki klinik kullanılabilirliği değerlendirildiğinde, kalp ameliyatlarından 2 saat sonra ABH gelişen hastalarda, ABH gelişmeyenlere kıyasla KIM-1 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. ABH'yi öngörmede, kalp ameliyatından sonraki 24 saat içinde KIM-1'in duyarlılığı %92-%100 aralığında bulunmuştur (Y. Huang ve Craig Don-Wauchope, 2011). Literatürdeki sepsis ve ABH ilişkisi ile ilgili deneysel çalışmalar incelendiğinde serum BUN, Cre, NGAL ve KIM-1 seviyelerinin CLP gruplarında önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir (R. Chen vd., 2022; Z. Zhang vd., 2019; Zhao vd., 2019). Bizim çalışmamızın verileri de literatür ile paralellik göstermektedir. Deney sonucunda elde ettiğimiz verilerde CLP grubunda serum BUN, Cre, NGAL ve KIM-1 seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemledik.

Hücre içi Ca^{2+} seviyesini değiştirmesi, hücre hasarı ve inflamasyon ile ilişkisi nedeniyle TRPA1 kanallarının sepsis fizyopatolojisinde rolü olabileceği düşünülebilir. 1998 yılında *Drosophila* türü sirke sineğinin göz hücrelerinde bulunan TRP kanalları çevresel değişiklikleri algılayan Ca^{2+} geçirgen kanallar olarak giderek artan ilgi görmektedir. Sepsis gibi çeşitli patolojik koşullar altında ROS ile aktive olan TRP kanalları, ROS ile ilgili hastalıkların tedavi için yeni yaklaşımlarının gelişmesine neden olabilir. (Yamamoto ve Shimizu, 2016). TRP kanalları; işitme, görme, tat alma, sıcaklık, dokunma ve ozmolarite gibi çeşitli duyuların algılanmasında görev alır. Bu kanallar, hücrelerin lokal çevresel değişikliklerini algılamaya duyarlıdır. TRP kanalları Hücre içi katyon seviyelerini düzenleyerek ya da intraselüler sinyal yollarını etkileyerek; sitokin üretimi, hücre farklılaşması ve sitotoksosite gibi pek çok hücresel süreçte önemli rol oynar (Parenti vd., 2016). Ca^{2+} geçirgen non-selektif katyon kanalı olan TRPA1 kanalları, TRP kanal ailesinin alt üyesidir (Bessac, Sivula, Von Hehn, vd., 2008). Diğer TRP kanallarına göre hem tek hem çift değerlikli katyonlara geçirgen olan TRPA1 kanallarının Ca^{2+} geçirgenliği daha fazladır (Zygmunt ve Högestätt, 2014). TRPA1 kanalları, hücre içine katyon girişine neden olarak membran depolarizasyonuna yol açabilir ve hücre içi kalsiyum Ca^{2+} seviyelerini düzenleyerek Ca^{2+} sinyalinin başlamasını tetikleyebilir. Yapılan çalışmalar, TRPA1 antagonistlerinin inflamatuvar ağrıyı baskılayabildiğini göstermiştir. TRPA1 kanalları, özellikle zararlı uyarılara karşı birer sensör gibi işlev görür (Viana, 2016). Aşırı soğuk, reaktif kimyasallar ve hücre hasarıyla ilişkili endojen sinyaller gibi çeşitli zararlı uyarıları algılayabilme yeteneği, bu kanala olan ilgiyi artırmıştır. Ayrıca birçok farklı hücre tipinde

eksprese edilmesi, TRPA1 kanallarını çeşitli hastalıklar açısından potansiyel bir terapötik hedef haline getirmiştir (Talavera vd., 2020).

TRPA1'in böbrek hastalığındaki rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. CLP yöntemiyle sepsis kaynaklı böbrek hasarı oluşturulan çalışmada, TRPA1'in sepsise bağlı böbrek hasarını önlediğini ve farelerde sağkalımı artırdığını gösterilmiştir. Çalışma, TRPA1'in mitokondriyal dinamikler, mitokondriyal biyogenez ve mitofaji üzerindeki etkisine odaklanmıştır. TRPA1, CLP ile indüklenen mitokondriyal oksidatif stresi aşağı yönde regüle etmiş ve buna bağlı inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmıştır. Bu çalışmada sepsisin böbrek dokusunda TRPA1 seviyesini artırdığı gösterilmiştir (J. Zhu vd., 2018). Yapılan başka bir çalışma da TRPA1 geninin çıkarılmasının makrofaj aracılı inflamasyon mekanizması yoluyla Ang-II ile indüklenen hipertansiyon modelinde böbrek hasarını şiddetlendirdiğini göstermiştir. Çalışmada, böbrek dokusunda TRPA1'in mRNA ve protein düzeylerinin Ang-II tarafından azaltıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, TRPA1 geninin çıkarılması, Ang-II ile indüklenen böbrek makrofaj birikimini artırmış ve Ang-II'ye bağlı böbrek inflamasyonunu kötüleştirmiştir (Ma vd., 2019). TRPA1'in aktivasyonu makrofaj aktivasyonunu baskılamış ve in vitro olarak makrofaj apoptozunu indüklemiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise TRPA1 geninin çıkarılmasının, farelerde böbrek IR şiddetlendirdiğini göstermiştir. Renal IR, böbrek TRPA1 protein düzeylerini azaltmıştır. TRPA1 geninin çıkarılması, IR ile indüklenen böbrek fonksiyon bozukluğunu ve tübüler hasarı artırmıştır. TRPA1 geninin çıkarılması, IR ile indüklenen böbrek inflamasyonunu şiddetlendirmiştir. (Ma ve Wang, 2021b).

Wu ve ark. yaptığı çalışmada tamamen farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada böbrek iskemi-reperfüzyonunun böbrek dokusunda TRPA1 seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada TRPA1 geni çıkarılan farelerde BUN, kreatin, NGAL seviyelerinin ve böbrek hasarının azaldığı gösterilmiştir (C.-K. Wu vd., 2021).

TRPA1 TEC'lerde eksprese edilmektedir. Ancak TRPA1'in renal hücrelerdeki rolü hâlâ net değildir (Dembla vd., 2016). Yapılan bir çalışmada akut tübüler nekrozlu hastaların böbrek tübüllerinde TRPA1'in yukarı yönde regüle olduğunu ve bunun oksidatif stres belirteçleriyle pozitif ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Tübüler TRPA1 ekspresyonu, tübüler hasarın şiddetiyle anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir (C.-K. Wu vd., 2019). Renal tübüllerinde yüksek TRPA1 ekspresyonuna sahip ABH hastalarında böbrek

fonksiyonunun tamamen iyileşme oranı düşüktür. Renal tübüllerde yüksek TRPA1 ekspresyonuna sahip hastalarda böbrek fonksiyonunun iyileşmemesi olasılığı yüksektir ve bu durum, renal tübüler TRPA1'in akut tübüler nekrozdan sonra böbrek fonksiyonunun iyileşmesi açısından bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

TRPA1 kanalları ile ilgili bir diğer çalışma, IL-1 β kaynaklı hipotermi ve refleks anti-inflamatuar yanıtların, TRPA1 kanallarını eksprese eden vagus siniri lifleri aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (Silverman vd., 2023). Vagus siniri üzerinden TRPA1 aracılığıyla gerçekleşen sinyal iletimi, aynı zamanda endotoksin kaynaklı sitokin fırtınasını baskılar ve bakteriyel sepsisin ölümcüllüğünü önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle IL-1 β 'nın enfeksiyona karşı oluşan refleks bir anti-inflamatuar yanıtın afferent ayağında TRPA1 aracılı vagus siniri sinyallemesini devreye sokarak, sitokin salımını engellediği, hipotermi oluşumunu tetiklediği ve enfeksiyona bağlı ölüm oranını düşürdüğü keşfedilmiştir.

Yaptığımız literatür araştırmaları sonucunda TRPA1 agonisti ASP7663 ve TRPA1 antagonisti HC-030031 ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda elde edilen veriler incelendiğinde; ASP7663'ün konsantrasyona bağlı olarak insan, sıçan ve fare TRPA1 eksprese eden HEK293 hücrelerinde hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunu artırdığı ve ASP7663'ün uyarıcı etkilerinin HC-030031 tarafından ortadan kaldırıldığı, ASP7663'ün hayvan modellerinde karın ağrısına karşı analjezik etkiler gösterdiği bulunmuştur (Kojima vd., 2014). TRPA1 agonisti ASP7663 ve seçici TRPA1 antagonisti HC-030031'in böbrek IR hasarı üzerindeki etkilerini araştıran bir diğer çalışmadaki verilere baktığımızda; ASP7663 uygulanan gruptaki değerlerin IR grubuyla benzer olduğu, HC-030031 uygulamasının, böbrek IR'sinin neden olduğu yüksek KIM-1, BUN, Cre seviyelerini azalttığı, böbrek dokusunda artan histopatolojik hasarı azalttığı ayrıca böbrek dokusu IL-1 β , IL-6, TLR4, fosforile-NF- κ B, fosforile-I κ B- α , TNF- α ve kaspaz-3 seviyelerini azalttığı gözlenmiştir (Çakır vd., 2025). Bu veriler değerlendirildiğinde TRPA1 antagonisti HC-030031, inflamasyon ve apoptozu önleyerek böbrek IR hasarı üzerinde koruyucu bir davranış göstermiştir.

Çalışmamızdaki verileri analiz ettiğimizde; CLP grubundaki sıçanlarda böbrek dokusunda glomerüler dejenerasyon, tübüler lümenin genişlemesi, kanama ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hidropik dejenerasyon, tübüller arasında belirgin kanama, epitelyal atrofi, tübüllerde hücre deskuamasyonu, vakuolizasyon ve tübüler döküntüler gözlenmiştir. CLP

ve CLP+ASP7663 gruplarındaki histopatolojik hasar kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. TRPA1 antagonisti HC-030031 uygulaması CLP ve CLP+ASP7663 grubundaki hasara göre anlamlı bir azalma göstermiştir. Kontrol grubuna göre CLP ve CLP+ASP7663 gruplarında artan TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 immünoreaktivite seviyeleri CLP+ HC-030031 uygulaması ile istatistiksel olarak azalmıştır. Kontrol grubuna kıyasla CLP ve CLP+ASP7663 gruplarında artan serum BUN, Cre, NGAL, KIM-1, IL-18, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri CLP+HC-030031 grubunda istatistiksel olarak azalmıştır. Elde ettiğimiz verileri değerlendirdiğimizde TRPA1 agonisti ASP7663'ün sepsiste meydana gelen hasarlar üzerinde iyileştirici bir etkisinin olmadığı, buna karşın, TRPA1 antagonisti HC-030031 uygulamasının sepsisten kaynaklanan hasarı anlamlı düzeyde azalttığı ve iyileşme sağladığı bulduk. Çalışmamızdaki bulgular mevcut literatür bilgileriyle örtüşmektedir. HC-030031'in CLP ve CLP+ASP7663 gruplarına kıyasla böbrek hasarını azaltması, inflamasyon ve apoptoz belirteçlerinde düşüş sağlaması, TRPA1'in sepsise bağlı böbrek hasarında önemli bir rol oynadığını ve bu reseptörün inhibisyonunun koruyucu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. HC-030031 sepsis tedavisinde teröpatik bir potansiyel taşımaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular gelecekte yapılacak olan daha ileri çalışmalarla desteklendiğinde sepsis hastalarında ABH'nin önlenmesinde TRPA1 antagonisti HC-030031'in olası faydalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen bulgular doğrultusunda sonuçlarımız ve önerilerimiz aşağıdaki gibi gruplandırılabilir:

1. CLP uygulaması ile oluşturulan deneysel sepsis modelinin ardından 24 saat sonra elde edilen serum ve böbrek dokuları incelendiğinde, serumda inflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β seviyeleri ile böbrek hasar biyobelirteçlerinden BUN, Cre, NGAL, IL-18 ve KIM-1 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Böbrek dokusu TLR4, p-NF- κ B ve p-I κ B- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, CASP3 ve CASP8 immünoreaktivite seviyeleri artmıştır. Böbrek dokusunda histopatolojik hasar artmıştır.

2. IP yolla 30 mg/kg TRPA1 antagonisti HC-030031 uygulaması böbrek hasar biyobelirteçleri (BUN, Cre, NGAL, IL-18, KIM-1) ve serum proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β) seviyelerini azaltarak koruyucu etki gösterdi.

3. TRPA1 antagonisti HC-030031 uygulaması böbrek dokusunda TLR4-NF- κ B sinyal yolağı inhibisyonuna neden oldu. HC-030031 uygulaması böbrek dokusunda proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) seviyelerini azaltarak antinflamatuvar etki gösterdi.

4. HC-030031 uygulaması böbrek dokusunda kaspaz-3 ve kaspaz-8 seviyelerini azaltarak antiapoptotik etki gösterdi.

5. Bu veriler, TRPA1 aktivasyonunun sepsise bağlı akut böbrek hasarının patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve TRPA1 kanallarının inhibe edilmesinin böbrek dokusu üzerinde koruyucu etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Buna karşın, TRPA1 kanallarının aktive olması sepsise bağlı gelişen böbrek hasarını önleyememiştir.

6. Bu veriler değerlendirildiğinde, TRPA1 antagonisti HC-030031'in sepsis kaynaklı böbrek hasarının önlenmesinde potansiyel bir tedavi ajanı olarak değerlendirilebilir. Bulgularımız TRPA1 kanallarının inhibisyonunun sepsise bağlı renal hasarın önlenmesinde terapötik bir hedef olabileceğine işaret etmektedir.

7. TRPA1 kanallarının sepsise bağlı organ hasarındaki rolü ve terapötik potansiyelinin belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Addabbo, F., Montagnani, M., & Goligorsky, M. S. (2009). *Mitochondria and reactive oxygen species. Hypertension*, 53(6), 885–892.
<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.130054>
- Fogo, A. B., Cohen, A. H., Colvin R. B., Jennette, J. C., & Alpers, C. E. (2014). *Fundamentals of renal pathology* (2nd ed.). Springer.
- Akira, S., Taga, T., & Kishimoto, T. (1993). Interleukin-6 in biology and medicine. In F. F. Editor (Ed.), *Advances in immunology* (Vol. XX, pp. 1–78). Academic Press.
[https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60532-5](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60532-5)
- Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H., Martin, C., Goodman, S., Artigas, A., Sicignano, A., Palazzo, M., Moreno, R., Boulmé, R., Lepage, E., & Le Gall, J. (2002). Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Medicine*, 28(2), 108–121.
<https://doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>
- Ali, A., Na, M., Svensson, M. N. D., Magnusson, M., Welin, A., Schwarze, J.-C., Mohammad, M., Josefsson, E., Pullerits, R., & Jin, T. (2015). IL-1 Receptor antagonist treatment aggravates staphylococcal septic arthritis and sepsis in mice. *Plos One*, 10(7), e0131645.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131645>
- Altunören, O., & Bekfilavioğlu, G. (n.d.). Renal anatomi. In *Türk nefroloji derneği nefroloji kitabı* (pp. 3–11).
- Amara, U., Flierl, M. A., Rittirsch, D., Klos, A., Chen, H., Acker, B., Brückner, U. B., Nilsson, B., Gebhard, F., Lambris, J. D., & Huber-Lang, M. (2010). Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *Journal of Immunology*, 185(9), 5628–5636. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903678>
- Andrade, E. L., Meotti, F. C., & Calixto, J. B. (2012). TRPA1 antagonists as potential analgesic drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 133(2), 189–204.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.10.008>

- Andrei, S. R., Ghosh, M., Sinharoy, P., & Damron, D. S. (2019). Stimulation of TRPA1 attenuates ischemia-induced cardiomyocyte cell death through an eNOS-mediated mechanism. *Channels*, 13(1), 192–206. <https://doi.org/10.1080/19336950.2019.1623591>
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001a). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1303–1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/nejmra1208623>
- Atoyan, R., Shander, D., & Botchkareva, N. V. (2009). Non-neuronal expression of transient receptor potential type A1 (TRPA1) in human skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(9), 2312–2315. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.58>
- Ayala, A., Song, G. Y., Chung, C.-S., Redmond, K. M., & Chaudry, I. H. (2000). Immune depression in polymicrobial sepsis: The role of necrotic (injured) tissue and endotoxin. *Critical Care Medicine*, 28(8), 2949–2955. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00044>
- Aydoğdu, N. (2021). Boşaltım sisteminin fonksiyonel yapısı. In N. Ergene & E. Ağar (Eds.), *İnsan fizyolojisi* (pp. 381–392). İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Bagshaw, S. M., Bennett, M., Haase, M., Haase-Fielitz, A., Egi, M., Morimatsu, H., D'amico, G., Goldsmith, D., Devarajan, P., & Bellomo, R. (2010). Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Medicine*, 36(3), 452–461. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1724-9>
- Bagshaw, S. M., George, C., & Bellomo, R. (2008). Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical Care*, 12(2), R47. <https://doi.org/10.1186/cc6863>
- Bagshaw, S. M., Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Oudemans-van Straaten, H. M., Ronco, C., & Kellum, J. A. (2007b). Septic acute kidney injury in critically ill

- patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(3), 431–439.
<https://doi.org/10.2215/cjn.03681106>
- Bailly, V., Zhang, Z., Meier, W., Cate, R., Sanicola, M., & Bonventre, J. V. (2002). Shedding of Kidney Injury Molecule-1, a Putative Adhesion Protein involved in renal regeneration. *Journal of Biological Chemistry*, 277(42), 39739–39748.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m200562200>
- Balkrishna, A., Sinha, S., Kumar, A., Arya, V., Gautam, A. K., Valis, M., Kuca, K., Kumar, D., & Amarowicz, R. (2023). Sepsis-mediated renal dysfunction: Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115183.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115183>
- Bandell, M., Story, G. M., Hwang, S. W., Viswanath, V., Eid, S. R., Petrus, M. J., Earley, T. J., & Patapoutian, A. (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*, 41(6), 849–857.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00150-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00150-3)
- Baraldi, P. G., Preti, D., Materazzi, S., & Geppetti, P. (2010). Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel as emerging target for novel analgesics and anti-inflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(14), 5085–5107.
<https://doi.org/10.1021/jm100062h>
- Baron, R. M., Baron, M. J., & Perrella, M. A. (2006). Pathobiology of sepsis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 34(2), 129–134.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.F308>
- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1303–1353.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c110041>
- Bauer, I., & Pannen, B. H. J. (2009). Bench-to-bedside review: Carbon monoxide--from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Critical Care (London, England)*, 13(4), 220. <https://doi.org/10.1186/cc7887>
- Baue, A. E. (1997). Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? *Archives of*

- Surgery* (Chicago, Ill. : 1960), 132(7), 703–707.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430310017002>
- Bautista, D. M., Jordt, S. E., Nikai, T., Tsuruda, P. R., Read, A. J., Poblete, J., Yamoah, E. N., Basbaum, A. I., & Julius, D. (2006a). TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*, 124(6), 1269–1282.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.023>
- Bautista, D. M., Movahed, P., Hinman, A., Axelsson, H. E., Sterner, O., Högestätt, E. D., Julius, D., Jordt, S. E., & Zygmunt, P. M. (2005). Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(34), 12248–12252.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0505356102>
- Bautista, D. M., Pellegrino, M., & Tsunozaki, M. (2013a). TRPA1: A Gatekeeper for inflammation. *Annual Review of Physiology*, 75(1), 181–200.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183811>
- Baykara, N., Akalın, H., Arslantaş, M. K., Hancı, V., Çağlayan, Ç., Kahveci, F., Demirağ, K., Baydemir, C., Ünal, N., & Sepsis Study Group. (2018). Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care (London, England)*, 22(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2013-1>
- Becker, C., Watson, A. J., & Neurath, M. F. (2013). Complex roles of caspases in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 144(2), 283–293.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.11.035>
- Beier, K., Eppanapally, S., Bazick, H. S., Chang, D., Mahadevappa, K., Gibbons, F. K., & Christopher, K. B. (2011). Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of “normal” creatinine. *Critical Care Medicine*, 39(2), 305–313. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181ffe22a>
- Berridge, M. J., Bootman, M. D., & Roderick, H. L. (2003). Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(7), 517–529. <https://doi.org/10.1038/nrm1155>
- Bessac, B. F., Sivula, M., Hehn, C. A., Caceres, A. I., Escalera, J., & Jordt, S.-E. (2009). Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic

- industrial isocyanates and tear gases. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(4), 1102–1114. <https://doi.org/10.1096/fj.08-117812>
- Bessac, B. F., Sivula, M., Von Hehn, C. A., Escalera, J., Cohn, L., & Jordt, S. E. (2008). TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(5), 1899–1910. <https://doi.org/10.1172/jci34192>
- Bhargava, P., & Schnellmann, R. G. (2017). Mitochondrial energetics in the kidney. *Nature Reviews. Nephrology*, 13(10), 629–646. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.107>
- Bilgili, B., Haliloglu, M., & Cinel, I. (2014). Sepsis and acute kidney injury. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*, 42(6), 294–301. <https://doi.org/10.5152/tjar.2014.83436>
- Bolaños, J. P., Almeida, A., & Moncada, S. (2010). Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? *Trends in Biochemical Sciences*, 35(3), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.10.006>
- Bone, R. C. (1992). Definitions for sepsis and organ failure. *Critical Care Medicine*, 20(6), 724–726. <https://doi.org/10.1097/00003246-199206000-00002>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Brealey, D., Karyampudi, S., Jacques, T. S., Novelli, M., Stidwill, R., Taylor, V., Smolenski, R. T., & Singer, M. (2004). Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(3), R491–R497. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00432.2003>
- Brierley, S. M., Castro, J., Harrington, A. M., Hughes, P. A., Page, A. J., Rychkov, G. Y., & Blackshaw, L. A. (2011). TRPA1 contributes to specific mechanically activated

- currents and sensory neuron mechanical hypersensitivity. *The Journal of Physiology*, 589(Pt 14), 3575. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.206789>
- Brierley, S. M., Hughes, P. A., Page, A. J., Kwan, K. Y., Martin, C. M., O'Donnell, T. A., Cooper, N. J., Harrington, A. M., Adam, B., Liebrechts, T., Holtmann, G., Corey, D. P., Rychkov, G. Y., & Blackshaw, L. A. (2009). The ion channel TRPA1 is required for normal mechanosensation and is modulated by algescic stimuli. *Gastroenterology*, 137(6). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.048>
- Buras, J. A., Holzmann, B., & Sitkovsky, M. (2005). Animal Models of sepsis: setting the stage. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(10), 854–865. <https://doi.org/10.1038/nrd1854>
- Busch, K., Kny, M., Huang, N., Klassert, T. E., Stock, M., Hahn, A., Graeger, S., Todiras, M., Schmidt, S., Chamling, B., Willenbrock, M., Groß, S., Biedenweg, D., Heuser, A., Scheidereit, C., Butter, C., Felix, S. B., Otto, O., Luft, F. C., ... Fielitz, J. (2021). Inhibition of the NLRP3/IL-1 β axis protects against sepsis-induced cardiomyopathy. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12(6), 1653–1668. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12763>
- Calice-Silva, V., Sacomboio, E., Raimann, J. G., Evans, R., Dos Santos Sebastião, C., Tchivango, A. T., Kotanko, P., Levin, N., & Pecoits-Filho, R. (2018). Diagnostic performance of salivary urea nitrogen dipstick to detect and monitor acute kidney disease in patients with malaria. *Malaria Journal*, 17(1), 477. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2627-4>
- Cao, C., Yu, M., & Chai, Y. (2019). Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death & Disease*, 10(10), 782. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2015-1>
- Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., Martin, W. J., Trafton, J., Petersen-Zeit, K. R., Koltzenburg, M., Basbaum, A. I., & Julius, D. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 288(5464), 306–313. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.306>
- Cavaillon, J.-M. (2018). Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. *Toxicon*, 149, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.10.016>

- Cerra, F. B. (1985). The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Critical Care Clinics*, 1(3), 591–607.
- Chang, Y.-M., Chou, Y.-T., Kan, W.-C., & Shiao, C.-C. (2022). Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9159. <https://doi.org/10.3390/ijms23169159>
- Chen, C.-C., Hsieh, J.-C., Chao, C.-H., Yang, W.-S., Cheng, H.-T., Chan, C.-K., Lu, C.-J., Meng, H.-F., & Zan, H.-W. (2020). Correlation between breath ammonia and blood urea nitrogen levels in chronic kidney disease and dialysis patients. *Journal of Breath Research*, 14(3), 036002. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab728b>
- Chen, G., & Goeddel, D. V. (2002). TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5573), 1634–1635. <https://doi.org/10.1126/science.1071924>
- Chen, J.-J., Lee, T.-H., Lee, C.-C., & Chang, C.-H. (2021). Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 21(5), 455–464. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1917384>
- Chen, L.-X., & Koyner, J. L. (2015). Biomarkers in acute kidney injury. *Critical Care Clinics*, 31(4), 633–648. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.002>
- Chen, R., Xu, H., Guo, Z., Zhang, P., Chen, J., & Chen, Z. (2022). CID16020046, a GPR55 antagonist, attenuates sepsis induced acute kidney injury. *Molecular Medicine Reports*, 25(5). <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12671>
- Chen, X., Ling, X., Liu, G., & Xiao, J. (2022). Antimicrobial coating: tracheal tube application. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 17, 1483–1494. <https://doi.org/10.2147/ijn.s353071>
- Chen, Y., Hu, Y., Zhang, J., Shen, Y., Huang, J., Yin, J., Wang, P., Fan, Y., Wang, J., Lu, S., Yang, Y., Yan, L., Li, K., Song, Z., Tong, C., & Du, S. (2019). Clinical characteristics, risk factors, immune status and prognosis of secondary infection of sepsis: a retrospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 19(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0849-9>
- Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., & Bates, D. W. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal*

- of the American Society of Nephrology, 16(11), 3365–3370.
<https://doi.org/10.1681/asn.2004090740>
- Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T., & Lobo, D. N. (2012). A Randomized, controlled, double-blind crossover study on the Effects of 2-L infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery*, 256(1), 18–24.
<https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318256be72>
- Cicchinelli, S., Pignataro, G., Gemma, S., Piccioni, A., Picozzi, D., Ojetti, V., Franceschi, F., & Candelli, M. (2024). PAMPs and DAMPs in sepsis: a review of their molecular features and potential clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 962. <https://doi.org/10.3390/ijms25020962>
- Clapham, D. E. (2003). TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 426(6966), 517–524.
<https://doi.org/10.1038/nature02196>
- Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917), 885–891.
<https://doi.org/10.1038/nature01326>
- Collignon, P. J. (1994). Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. The Australian study on intravascular catheter associated sepsis. *The Medical Journal of Australia*, 161(6), 374–378.
- Cowland, J. B., & Borregaard, N. (1997). Molecular characterization and pattern of tissue expression of the Gene for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from humans. *Genomics*, 45(1), 17–23. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4896>
- Cvetkov, T. L., Huynh, K. W., Cohen, M. R., & Moiseenkova-Bell, V. Y. (2011). Molecular architecture and subunit organization of TRPA1 ion channel revealed by electron microscopy. *Journal of Biological Chemistry*, 286(44), 38168–38176.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m111.288993>
- Çakır, M., Aydın, A., Fırat, S., Şekerci, G., Bircan, B., & Öz, S. (2025). Protective effect of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 inhibition on renal ischemia reperfusion injury in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(1).
<https://doi.org/10.1002/jbt.70132>

- Çakır, M., Tekin, S., Okan, A., Çakan, P., & Doğanyığıt, Z. (2020). The ameliorating effect of cannabinoid type 2 receptor activation on brain, lung, liver and heart damage in cecal ligation and puncture-induced sepsis model in rats. *International Immunopharmacology*, 78, 105978. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105978>
- Dai, Y., Wang, S., Tominaga, M., Yamamoto, S., Fukuoka, T., Higashi, T., Kobayashi, K., Obata, K., Yamanaka, H., & Noguchi, K. (2007). Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain. *Journal of Clinical Investigation*, 117(7), 1979–1987. <https://doi.org/10.1172/jci30951>
- Dellepiane, S., Marengo, M., & Cantaluppi, V. (2016). Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Critical Care (London, England)*, 20, 61. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1219-3>
- Dembla, S., Hasan, N., Becker, A., Beck, A., & Philipp, S. E. (2016). Transient receptor potential A1 channels regulate epithelial cell barriers formed by cells. *FEBS Letters*, 590(10), 1509–1520. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12183>
- Denning, N.-L., Aziz, M., Gurien, S. D., & Wang, P. (2019). DAMPs and NETs in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>
- Dennis, J., & Witting, P. (2017). Protective role for antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients*, 9(7), 718. <https://doi.org/10.3390/nu9070718>
- Devarajan, P. (2008). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(12), 3737–3743. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn531>
- Devarajan, P. (2010). Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 15(4), 419–428. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>
- De Backer, D., Donadello, K., & Favory, R. (2009). Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(2), 150–154. <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e328328d1a1>

- De Backer, D., Orbegozo Cortes, D., Donadello, K., & Vincent, J.-L. (2014). Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*, 5(1), 73–79. <https://doi.org/10.4161/viru.26482>
- De Backer, D., Rimachi, R., & Duranteau, J. (2024). Hemodynamic management of acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 30(6), 542–547. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000001213>
- De Logu, F., Li Puma, S., Landini, L., Portelli, F., Innocenti, A., de Araujo, D. S. M., Janal, M. N., Patacchini, R., Bunnett, N. W., Geppetti, P., & Nassini, R. (2019). Schwann cells expressing nociceptive channel TRPA1 orchestrate ethanol-evoked neuropathic pain in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 129(12), 5424–5441. <https://doi.org/10.1172/jci128022>
- De Logu, F., Nassini, R., Materazzi, S., Carvalho Gonçalves, M., Nosi, D., Rossi Degl’Innocenti, D., Marone, I. M., Ferreira, J., Li Puma, S., Benemei, S., Trevisan, G., Souza Monteiro de Araújo, D., Patacchini, R., Bunnett, N. W., & Geppetti, P. (2017). Schwann cell TRPA1 mediates neuroinflammation that sustains macrophage-dependent neuropathic pain in mice. *Nature Communications*, 8(1), 1887. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01739-2>
- Dickson, K., & Lehmann, C. (2019). Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4341. <https://doi.org/10.3390/ijms20184341>
- Dickson, S. (2009). Sepsis and multiple organ failure. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 10(4), 165–168. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2009.01.008>
- Dinareello, C. A., Novick, D., Kim, S., & Kaplanski, G. (2013). Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in Immunology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00289>
- Diogenes, A., Akopian, A. N., & Hargreaves, K. M. (2007). NGF up-regulates TRPA1: implications for orofacial pain. *Journal of Dental Research*, 86(6), 550–555. <https://doi.org/10.1177/154405910708600612>
- Doihara, H., Nozawa, K., Kojima, R., Kawabata-Shoda, E., Yokoyama, T., & Ito, H. (2009). QGP-1 cells release 5-HT via TRPA1 activation; a model of human

- enterochromaffin cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 331(1–2), 239–245.
<https://doi.org/10.1007/s11010-009-0165-7>
- Doulias, T., Quickert, S., Weis, S., Claus, R. A., Kontopoulou, K., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Bauer, M., & Koutelidakis, I. M. (2018). Low-dose hydrocortisone prolongs survival in a lethal sepsis model in adrenalectomized rats. *Journal of Surgical Research*, 227, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.011>
- Du, J., Niu, J., Ma, L., Sui, Y., & Wang, S. (2022). Association between blood urea nitrogen levels and length of stay in patients with pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a secondary analysis based on a multicentre, retrospective cohort study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Volume 17, 2847–2856. <https://doi.org/10.2147/copd.s381872>
- Earley, S., & Brayden, J. E. (2015). Transient receptor potential channels in the vasculature. *Physiological Reviews*, 95(2), 645.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2014>
- Eberhardt, M. J., Filipovic, M. R., Leffler, A., de la Roche, J., Kistner, K., Fischer, M. J., Fleming, T., Zimmermann, K., Ivanovic-Burmazovic, I., Nawroth, P. P., Bierhaus, A., Reeh, P. W., & Sauer, S. K. (2012). Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1). *Journal of Biological Chemistry*, 287(34), 28291–28306. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.328674>
- Edwards, A., & Kurtcuoglu, V. (2022). Renal blood flow and oxygenation. *Pflügers Archiv- European Journal of Physiology*, 474(8), 759–770.
<https://doi.org/10.1007/s00424-022-02690-y>
- Eilenberg, W., Stojkovic, S., Piechota-Polanczyk, A., Kaun, C., Rauscher, S., Gröger, M., Klinger, M., Wojta, J., Neumayer, C., Huk, I., & Demyanets, S. (2016). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ngal) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 51(5), 623–631.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.01.009>
- Enzo Life Sciences. (n.d.). HC-030031. Retrieved July 22, 2025, from <https://www.enzo.com/product/hc-030031>

- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Evans, R. D. R., Hemmila, U., Mzinganjira, H., Mtekateka, M., Banda, E., Sibale, N., Kawale, Z., Phiri, C., Dreyer, G., Calice-Silva, V., Raimann, J. G., Levin, N., Pecoits-Filho, R., Mehta, R., & Macedo, E. (2020). Diagnostic performance of a point-of-care saliva urea nitrogen dipstick to screen for kidney disease in low-resource settings where serum creatinine is unavailable. *BMJ Global Health*, 5(5). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002312>
- Exline, M. C., & Crouser, E. D. (2008). Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13(13), 5030–5041. <https://doi.org/10.2741/3061>
- Fajardo, O., Meseguer, V., Belmonte, C., & Viana, F. (2008). TRPA1 channels mediate cold temperature sensing in mammalian vagal sensory neurons: pharmacological and genetic evidence. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(31), 7863–7875. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1696-08.2008>
- Fani, F., Regolisti, G., Delsante, M., Cantaluppi, V., Castellano, G., Gesualdo, L., Villa, G., & Fiaccadori, E. (2018). Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *Journal of Nephrology*, 31(3), 351–359. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0452-4>
- Feng, Z., Pearce, L. V, Xu, X., Yang, X., Yang, P., Blumberg, P. M., & Xie, X.-Q. (2015). Structural insight into tetrameric hTRPV1 from homology modeling, molecular docking, molecular dynamics simulation, virtual screening, and bioassay validations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(3), 572–588. <https://doi.org/10.1021/ci5007189>

- Feterowski, C., Emmanuilidis, K., Miethke, T., Gerauer, K., Rump, M., Ulm, K., Holzmann, B., & Weighardt, H. (2003). Effects of functional Toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis. *Immunology*, 109(3), 426–431. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01674.x>
- Fink, M. P., & Heard, S. O. (1990). Laboratory models of sepsis and septic shock. *Journal of Surgical Research*, 49(2), 186–196. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(90\)90260-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(90)90260-9)
- Fischer, U., Jänicke, R. U., & Schulze-Osthoff, K. (2003). Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death & Differentiation*, 10(1), 76–100. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401160>
- Flannery, A. H., Ortiz-Soriano, V., Li, X., Gianella, F. G., Toto, R. D., Moe, O. W., Devarajan, P., Goldstein, S. L., & Neyra, J. A. (2021). Serum renin and major adverse kidney events in critically ill patients: a multicenter prospective study. *Critical Care*, 25(1), 294. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03725-z>
- Fleig, A., & Penner, R. (2004). The TRPM ion channel subfamily: molecular, biophysical and functional features. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(12), 633–639. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.10.004>
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., Reinhart, K., & International Forum of Acute Care Trialists. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781oc>
- Flo, T. H., Smith, K. D., Sato, S., Rodriguez, D. J., Holmes, M. A., Strong, R. K., Akira, S., & Aderem, A. (2004). Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 432(7019), 917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03104>
- Foreman, M. G., Mannino, D. M., & Moss, M. (2003). Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the national hospital discharge survey. *Chest*, 124(3), 1016–1020. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.1016>

- Foster, S. L., Hargreaves, D. C., & Medzhitov, R. (2007). Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*, 447(7147), 972–978. <https://doi.org/10.1038/nature05836>
- Fragoso Lona, J. M., Sierra Martínez, M., Vargas Alarcón, G., Barrios Rodas, A., & Ramírez Bello, J. (2013). Tumor necrosis factor alfa in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics. *Gaceta Medica de Mexico*, 149(5), 521–530.
- Frank, M., Duvezin-Caubet, S., Koob, S., Occhipinti, A., Jagasia, R., Petcherski, A., Ruonala, M. O., Priault, M., Salin, B., & Reichert, A. S. (2012). Mitophagy is triggered by mild oxidative stress in a mitochondrial fission dependent manner. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(12), 2297–2310. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.08.007>
- Fry, D. E. (2012). Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *The American Surgeon*, 78(1), 1–8.
- Funk, D. J., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2009). Sepsis and septic shock: a history. *Critical Care Clinics*, 25(1), 83–101. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003>
- García-Añoveros, J., & Nagata, K. (2007). TRPA1 (pp. 347–362). https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7_21
- Gaudet, R. (2008). A primer on ankyrin repeat function in TRP channels and beyond. *Molecular BioSystems*, 4(5), 372. <https://doi.org/10.1039/b801481g>
- Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Chevrel, G., Lerolle, N., Carpentier, D., de Prost, N., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Nseir, S., Megarbane, B., Thirion, M., Forel, J.-M., Maizel, J., ... Dreyfuss, D. (2016). Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 375(2), 122–133. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603017>
- Giustozzi, M., Ehrlicher, H., Bongiovanni, D., Borovac, J. A., Guerreiro, R. A., Gasecka, A., Papakonstantinou, P. E., & Parker, W. A. E. (2021). Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Reviews*, 50, 100864. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100864>

- Gomez, H., Ince, C., De Backer, D., Pickkers, P., Payen, D., Hotchkiss, J., & Kellum, J. A. (2014a). A Unified theory of sepsis-induced acute kidney injury. *Shock*, 41(1), 3–11. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000052>
- Good, D. W., George, T., & Watts, B. A. (2009). Lipopolysaccharide directly alters renal tubule transport through distinct TLR4-dependent pathways in basolateral and apical membranes. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 297(4), F866-74. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00335.2009>
- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 353. <https://doi.org/10.1136/bmj.11585>
- Gueutin, V., Deray, G., & Isnard-Bagnis, C. (2012). Physiologie rénale. *Bulletin Du Cancer*, 99(3), 237–249. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1482>
- Guijarro, C., & Egido, J. (2001). Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney International*, 59(2), 415–424. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002415.x>
- Guo, H., Shi, F., Zhou, Q., Liu, Q., Wang, Y., Song, Y., Wu, Z., Shi, Y., Zhang, L., Xu, K., & Song, G. (2021). Interleukin-1 β protection against experimental sepsis in mice. *Inflammation*, 44(1), 358–370. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01341-7>
- Guyton, A. C. (1956a). Protein metabolism and urea cycle. In *Textbook of medical physiology* (1st ed., pp. 389-406). W. B. Saunders Company.
- Guyton, A. C. (1956b). Renal function and urea excretion. In *Textbook of medical physiology* (1st ed., pp. 347-365). W. B. Saunders Company.
- Gómez, H., Kellum, J. A., & Ronco, C. (2017). Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nature Reviews Nephrology*, 13(3), 143–151. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.186>
- Gómez, H., & Kellum, J. A. (2016). Sepsis-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 22(6), 546–553. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000356>
- Hamilton, N. B., Kolodziejczyk, K., Kougioumtzidou, E., & Attwell, D. (2016). Proton-gated Ca²⁺-permeable TRP channels damage myelin in conditions mimicking ischaemia. *Nature*, 529(7587), 523–527. <https://doi.org/10.1038/nature16519>

- Han, Y., Li, X., Gao, S., Liu, X., Kang, L., Li, X., Lang, Y., Li, X., Sun, M., Gai, Z., & Yu, S. (2019). Interleukin 17 is an important pathogenicity gene in pediatric sepsis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(3), 3664–3671. <https://doi.org/10.1002/jcb.27644>
- Hardie, R. C., & Minke, B. (1992). The TRP gene is essential for a light-activated Ca²⁺ channel in *Drosophila* photoreceptors. *Neuron*, 8(4), 643–651. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90086-S](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90086-S)
- Harper, M. E., & Seifert, E. L. (2008). Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 18(2), 145–156. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0250>
- Hassan, A. A., Sleet, B., Cousins, Z., & Keating, C. D. (2020). TRPA1 channel activation inhibits motor activity in the mouse colon. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00471>
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). NF-κB in immunobiology. *Cell Research*, 21(2), 223–244. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- Helanova, K., Spinar, J., & Parenica, J. (2014). Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases - review. *Kidney and Blood Pressure Research*, 39(6), 623–629. <https://doi.org/10.1159/000368474>
- Heming, N., Sivanandamoorthy, S., Meng, P., Bounab, R., & Annane, D. (2018). Immune effects of corticosteroids in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01736>
- Herrera-Gutiérrez, M. E., Sellar-Pérez, G., Banderas-Bravo, E., Muñoz-Bono, J., Lebrón-Gallardo, M., & Fernandez-Ortega, J. F. (2007). Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Medicine*, 33(11), 1900–1906. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0745-5>
- Hirschtick, R. E., Glassroth, J., Jordan, M. C., Wilcosky, T. C., Wallace, J. M., Kvale, P. A., Markowitz, N., Rosen, M. J., Mangura, B. T., & Hopewell, P. C. (1995). Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus.

- New England Journal of Medicine*, 333(13), 845–851.
<https://doi.org/10.1056/nejm199509283331305>
- Holly, M. K., Dear, J. W., Hu, X., Schechter, A. N., Gladwin, M. T., Hewitt, S. M., Yuen, P. S. T., & Star, R. A. (2006). Biomarker and drug-target discovery using proteomics in a new rat model of sepsis-induced acute renal failure. *Kidney International*, 70(3), 496–506. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001575>
- Holzer, P., & Izzo, A. A. (2014). The pharmacology of TRP channels. *British Journal of Pharmacology*, 171(10), 2469–2473. <https://doi.org/10.1111/bph.12723>
- Hotchkiss, R. S., Swanson, P. E., Freeman, B. D., Tinsley, K. W., Cobb, J. P., Matuschak, G. M., Buchman, T. G., & Karl, I. E. (1999). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Critical Care Medicine*, 27(7), 1230–1251. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
- Hotchkiss, R. S., Tinsley, K. W., & Karl, I. E. (2003). Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 35(9), 585–592. <https://doi.org/10.1080/00365540310015692>
- Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348(2), 138–150. <https://doi.org/10.1056/nejmra021333>
- Howard, J., & Bechstedt, S. (2004). Hypothesis: a helix of ankyrin repeats of the NOMPC-TRP ion channel is the gating spring of mechanoreceptors. *Current Biology: CB*, 14(6). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.02.050>
- Hsiao, H.-W., Tsai, K.-L., Wang, L.-F., Chen, Y.-H., Chiang, P.-C., Chuang, S.-M., & Hsu, C. (2012). The decline of autophagy contributes to proximal tubular dysfunction during sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 37(3), 289–296. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318240b52a>
- Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- Huang, Y., & Craig Don-Wauchope, A. (2011). The Clinical Utility of Kidney Injury Molecule 1 in the Prediction, Diagnosis and Prognosis of Acute Kidney Injury: A

- Systematic Review. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 10(4), 260–271.
<https://doi.org/10.2174/187152811796117735>
- Ichimura, T., Bonventre, J. V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C. A., Cate, R. L., & Sanicola, M. (1998). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry*, 273(7), 4135–4142.
<https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>
- Ishikawa, K., Bellomo, R., & May, C. N. (2011). The impact of intrarenal nitric oxide synthase inhibition on renal blood flow and function in mild and severe hyperdynamic sepsis. *Critical Care Medicine*, 39(4), 770–776.
<https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318206c1fb>
- Jaberi, S. Al, Cohen, A., D'Souza, C., Abdulrazzaq, Y. M., Ojha, S., Bastaki, S., & Adeghate, E. A. (2021). Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142, 112002.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112002>
- Jaquemar, D., Schenker, T., & Trueb, B. (1999). An Ankyrin-like Protein with transmembrane domains is specifically lost after oncogenic transformation of human fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 274(11), 7325–7333.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7325>
- Joffre, J., Hellman, J., Ince, C., & Ait-Oufella, H. (2020). Endothelial responses in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(3), 361–370.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911tr>
- Jordt, S. E., Bautista, D. M., Chuang, H. H., McKemy, D. D., Zygmunt, P. M., Högestätt, E. D., Meng, I. D., & Julius, D. (2004). Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*, 427(6971), 260–265. <https://doi.org/10.1038/nature02282>
- Kalakeche, R., Hato, T., Rhodes, G., Dunn, K. W., El-Achkar, T. M., Plotkin, Z., Sandoval, R. M., & Dagher, P. C. (2011). Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment. *Journal of the*

- American Society of Nephrology: JASN*, 22(8), 1505–1516.
<https://doi.org/10.1681/asn.2011020203>
- Kane-Gill, S. L., Meersch, M., & Bell, M. (2020). Biomarker-guided management of acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 26(6), 556–562.
<https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000777>
- Kang, S., Tanaka, T., & Kishimoto, T. (2015). Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *International Immunology*, 27(1), 21–29.
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxu081>
- Karashima, Y., Damann, N., Prenen, J., Talavera, K., Segal, A., Voets, T., & Nilius, B. (2007). Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(37), 9874–9884. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2221-07.2007>
- Karashima, Y., Talavera, K., Everaerts, W., Janssens, A., Kwan, K. Y., Vennekens, R., Nilius, B., & Voets, T. (2009). TRPA1 acts as a cold sensor in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(4), 1273–1278. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808487106>
- Katsianou, M. A., Skondra, F. G., Gargalionis, A. N., Piperi, C., & Basdra, E. K. (2018). The role of transient receptor potential polycystin channels in bone diseases. *Annals of Translational Medicine*, 6(12), 246–246.
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.10>
- Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, 311(13), 1308.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>
- Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H.-J. (2021). Acute kidney injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 52.
<https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
- Kheradpezhough, E., Choy, J. M. C., Daria, V. R., & Arabzadeh, E. (2017). TRPA1 expression and its functional activation in rodent cortex. *Open Biology*, 7(4), 160314. <https://doi.org/10.1098/rsob.160314>

- Khawaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 120(4), c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- Kim, H.-J., Kim, H., Lee, J.-H., & Hwangbo, C. (2023). Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immunity & Ageing: I & A*, 20(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00383-3>
- Kishimoto, T. (1989). The biology of interleukin-6. *Blood*, 74(1), 1–10.
- Kishimoto, T. (2005). INTERLEUKIN-6: From basic science to medicine—40 years in immunology. *Annual Review of Immunology*, 23(1), 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>
- Kjeldsen, L., Johnsen, A. H., Sengeløv, H., & Borregaard, N. (1993). Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *The Journal of Biological Chemistry*, 268(14), 10425–10432.
- Knowlton, W. M., Bifulck-Fisher, A., Bautista, D. M., & McKemy, D. D. (2010). TRPM8, but not TRPA1, is required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics in vivo. *Pain*, 150(2), 340–350. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.021>
- Kojima, R., Nozawa, K., Doihara, H., Keto, Y., Kaku, H., Yokoyama, T., & Itou, H. (2014). Effects of novel TRPA1 receptor agonist ASP7663 in models of drug-induced constipation and visceral pain. *European Journal of Pharmacology*, 723(1), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.11.020>
- Kolhe, N. V., Stevens, P. E., Crowe, A. V., Lipkin, G. W., & Harrison, D. A. (2008). Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive models from a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care*, 12(S1), S2. <https://doi.org/10.1186/cc7003>
- Kothari, N., Bogra, J., Abbas, H., Kohli, M., Malik, A., Kothari, D., Srivastava, S., & Singh, P. K. (2013). Tumor Necrosis Factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine*, 61(2), 676–681. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.016>

- Ko, H.-K., Lin, A.-H., Perng, D.-W., Lee, T.-S., & Kou, Y. R. (2020). Lung epithelial trpa1 mediates lipopolysaccharide-induced lung inflammation in bronchial epithelial cells and mice. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596314>
- Ko, M. J., Ganzen, L. C., Coskun, E., Mukadam, A. A., Leung, Y. F., & van Rijn, R. M. (2019). A critical evaluation of TRPA1-mediated locomotor behavior in zebrafish as a screening tool for novel anti-nociceptive drug discovery. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38852-9>
- Kumar, V. (2018). Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis. *International Immunopharmacology*, 58, 173–185. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.005>
- Kunkler, P. E., Ballard, C. J., Oxford, G. S., & Hurley, J. H. (2011). TRPA1 receptors mediate environmental irritant-induced meningeal vasodilatation. *Pain*, 152(1), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.021>
- Kun, J., Szitter, I., Kemény, Á., Perkecz, A., Kereskai, L., Pohóczky, K., Vincze, Á., Gódi, S., Szabó, I., Szolcsányi, J., Pintér, E., & Helyes, Z. (2014). Upregulation of the transient receptor potential ankyrin 1 ion channel in the inflamed human and mouse colon and its protective roles. *Plos One*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108164>
- Kuwabara, S., Goggins, E., & Okusa, M. D. (2022). The pathophysiology of sepsis-associated AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(7), 1050–1069. <https://doi.org/10.2215/cjn.00850122>
- Kuzmich, N., Sivak, K., Chubarev, V., Porozov, Y., Savateeva-Lyubimova, T., & Peri, F. (2017). TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines*, 5(4), 34. <https://doi.org/10.3390/vaccines5040034>
- Kwan, K. Y., Allchorne, A. J., Vollrath, M. A., Christensen, A. P., Zhang, D. S., Woolf, C. J., & Corey, D. P. (2006). TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron*, 50(2), 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.042>

- Kwan, K. Y., Glazer, J. M., Corey, D. P., Rice, F. L., & Stucky, C. L. (2009). TRPA1 modulates mechanotransduction in cutaneous sensory neurons. *The Journal of Neuroscience*, 29(15), 4808. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5380-08.2009>
- Kádková, A., Synytsya, V., Krusek, J., Zimová, L., & Vlachová, V. (2017). Molecular basis of TRPA1 regulation in nociceptive neurons. A Review. *Physiological Research*, 425–439. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933553>
- Lameire, N., Van Biesen, W., Vanholder, R., & Hoste, E. (2004). Intermittent hemodialysis for acute renal failure patients – an update. In *Sepsis, kidney and multiple organ dysfunction* (pp. 255–263). Karger. <https://doi.org/10.1159/000078893>
- Landini, L., Souza Monteiro de Araujo, D., Titiz, M., Geppetti, P., Nassini, R., & De Logu, F. (2022). TRPA1 role in inflammatory disorders: what is known so far? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4529. <https://doi.org/10.3390/ijms23094529>
- Langenberg, C., Bagshaw, S. M., May, C. N., & Bellomo, R. (2008). The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical Care*, 12(2), R38. <https://doi.org/10.1186/cc6823>
- Langenberg, C., Bellomo, R., May, C., Wan, L., Egi, M., & Morgera, S. (2005). Renal blood flow in sepsis. *Critical Care*, 9(4), R363. <https://doi.org/10.1186/cc3540>
- Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., May, C. N., & Bellomo, R. (2006). Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney International*, 69(11), 1996–2002. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000440>
- Larsen, F. J., Schiffer, T. A., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. (2012). Regulation of mitochondrial function and energetics by reactive nitrogen oxides. *Free Radical Biology & Medicine*, 53(10), 1919–1928. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.580>
- Latifi, S. Q., O’Riordan, M. A., & Levine, A. D. (2002). Interleukin-10 controls the onset of irreversible septic shock. *Infection and Immunity*, 70(8), 4441–4446. <https://doi.org/10.1128/iai.70.8.4441-4446.2002>

- Lehr, H. A., Bittinger, F., & Kirkpatrick, C. J. (2000). Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *The Journal of Pathology*, 190(3), 373–386.
- Lemasters, J. J., & Nieminen, A. L. (1997). Mitochondrial oxygen radical formation during reductive and oxidative stress to intact hepatocytes. *Bioscience Reports*, 17(3), 281–291. <https://doi.org/10.1023/a:1027332611839>
- Levey, A. S., Perrone, R. D., & Madias, N. E. (1988). Serum creatinine and renal function. *Annual Review of Medicine*, 39(1), 465–490. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.002341>
- Levy, E. M., Viscoli, C. M., & Horwitz, R. I. (1996). The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 275(19), 1489–1494.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b>
- Levy, R., Rotfogel, Z., Hillman, D., Popugailo, A., Arad, G., Supper, E., Osman, F., & Kaempfer, R. (2016). Superantigens hyperinduce inflammatory cytokines by enhancing the B7-2/CD28 costimulatory receptor interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(42). <https://doi.org/10.1073/pnas.1603321113>
- Lewington, A. J. P., Cerdá, J., & Mehta, R. L. (2013). Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney International*, 84(3), 457–467. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.153>
- Lindenfeld, J., & Schrier, R. W. (2011). Blood urea nitrogen. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(4), 383–385. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.054>
- Lin, A.-H., Liu, M.-H., Ko, H.-K., Perng, D.-W., Lee, T.-S., & Kou, Y. R. (2015). Lung epithelial TRPA1 transduces the extracellular ROS into transcriptional regulation of lung inflammation induced by cigarette smoke: the role of influxed Ca²⁺. *Mediators of Inflammation*, 2015(1). <https://doi.org/10.1155/2015/148367>

- Lin, S. M., Wang, Y. M., Lin, H. C., Lee, K. Y., Huang, C. Da, Liu, C. Y., Wang, C. H., & Kuo, H. P. (2008). Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Critical Care Medicine*, 36(3), 683–689. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31816537d8>
- Lin, S.-F., Teng, H.-E., & Lin, H.-C. (2019). Blood urea nitrogen levels to verify estimated glomerular filtration rate, as derived from 2 commonly used equations. *Laboratory Medicine*, 50(3), 298–305. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz001>
- Lishko, P. V., Procko, E., Jin, X., Phelps, C. B., & Gaudet, R. (2007). The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity. *Neuron*, 54(6), 905–918. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.027>
- Liu, F., Yang, H., Chen, H., Zhang, M., & Ma, Q. (2015). High expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the kidney proximal tubules of diabetic rats. *Advances in Medical Sciences*, 60(1), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.01.001>
- Liu, J., Yang, C., Zhang, W., Su, H., Liu, Z., Pan, Q., & Liu, H. (2019). Disturbance of mitochondrial dynamics and mitophagy in sepsis-induced acute kidney injury. *Life Sciences*, 235, 116828. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116828>
- Liu, Z., Wang, P., Lu, S., Guo, R., Gao, W., Tong, H., Yin, Y., Han, X., Liu, T., Chen, X., Zhu, M. X., & Yang, Z. (2020). Liquiritin, a novel inhibitor of TRPV1 and TRPA1, protects against LPS-induced acute lung injury. *Cell Calcium*, 88, 102198. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102198>
- Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(4), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001>
- Luo, R., Chen, X., Ma, H., Yao, C., Liu, M., Tao, J., & Li, X. (2019). Myocardial caspase-3 and NF- κ B activation promotes calpain-induced septic apoptosis: The role of Akt/eNOS/NO pathway. *Life Sciences*, 222, 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.048>

- Machado, F. R., Assunção, M. S. C. de, Cavalcanti, A. B., Japiassú, A. M., Azevedo, L. C. P. de, & Oliveira, M. C. (2016). Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 28(4), 361–365. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20160068>
- Macpherson, L. J., Geierstanger, B. H., Viswanath, V., Bandell, M., Eid, S. R., Hwang, S. W., & Patapoutian, A. (2005). The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Current Biology: CB*, 15(10), 929–934. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.04.018>
- Macpherson, L. J., Xiao, B., Kwan, K. Y., Petrus, M. J., Dubin, A. E., Hwang, S. W., Cravatt, B., Corey, D. P., & Patapoutian, A. (2007). An ion channel essential for sensing chemical damage. *The Journal of Neuroscience*, 27(42), 11412. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3600-07.2007>
- Mahidhara, R., & Billiar, T. R. (2000). Apoptosis in sepsis. *Critical Care Medicine*, 28(Supplement), N105–N113. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004001-00013>
- Maier, S., Traeger, T., Entleutner, M., Westerholt, A., Kleist, B., H?ser, N., Holzmann, B., Stier, A., Pfeffer, K., & Heidecke, C.-D. (2004). Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. *Shock*, 21(6), 505–512. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000126906.52367.dd>
- Majno, G. (1991). The ancient riddle of formula (sepsis). *Journal of Infectious Diseases*, 163(5), 937–945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
- Mandel, L. J. (1986). Primary active sodium transport, oxygen consumption, and ATP: coupling and regulation. *Kidney International*, 29(1), 3–9. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.2>
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003a). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022139>
- Martin, G. S., Mannino, D. M., & Moss, M. (2006). The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical Care Medicine*, 34(1), 15–21. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba>

- Ma, S., Zhang, Y., He, K., Wang, P., & Wang, D. H. (2019a). Knockout of TRPA1 exacerbates angiotensin II-induced kidney injury. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 317(3), F623–F631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00069.2019>
- Ma, S., & Wang, D. H. (2021a). Knockout of TRPA1 exacerbates renal ischemia-reperfusion injury with classical activation of macrophages. *American Journal of Hypertension*, 34(1), 110–116. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa162>
- McNamara, C. R., Mandel-Brehm, J., Bautista, D. M., Siemens, J., Deranian, K. L., Zhao, M., Hayward, N. J., Chong, J. A., Julius, D., Moran, M. M., & Fanger, C. M. (2007). TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(33), 13525–13530. https://doi.org/10.1073/pnas.0705924104/suppl_file/05924fig7.pdf
- Meents, J. E., Ciotu, C. I., & Fischer, M. J. M. (2019). TRPA1: a molecular view. *Journal of Neurophysiology*, 121(2), 427–443. <https://doi.org/10.1152/jn.00524.2018>
- Mehta, R. L., Cerdá, J., Burdmann, E. A., Tonelli, M., García-García, G., Jha, V., Susantitaphong, P., Rocco, M., Vanholder, R., Sever, M. S., Cruz, D., Jaber, B., Lameire, N. H., Lombardi, R., Lewington, A., Feehally, J., Finkelstein, F., Levin, N., Pannu, N., ... Remuzzi, G. (2015). International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet (London, England)*, 385(9987), 2616–2643. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60126-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60126-x)
- Mera, S., Tatulescu, D., Cismaru, C., Bondor, C., Slavcovici, A., Zanc, V., Carstina, D., & Oltean, M. (2011). Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*, 119(2), 155–163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02705.x>
- Meylan, E., Tschopp, J., & Karin, M. (2006). Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*, 442(7098), 39–44. <https://doi.org/10.1038/nature04946>
- Miller, W. (2008). Steroidogenic enzymes. In *Endocrine development* (Vol. 13, pp. 1–18). Karger. <https://doi.org/10.1159/000134751>
- Minke, B. (1977). Drosophila mutant with a transducer defect. *Biophysics of Structure and Mechanism*, 3(1), 59–64. <https://doi.org/10.1007/BF00536455>

- Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R., Mitsnefes, M. M., Ma, Q., Kelly, C., Ruff, S. M., Zahedi, K., Shao, M., Bean, J., Mori, K., Barasch, J., & Devarajan, P. (2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*, 365(9466), 1231–1238. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)74811-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)74811-x)
- Moilanen, L. J., Hämäläinen, M., Lehtimäki, L., Nieminen, R. M., & Moilanen, E. (2015). urate crystal induced inflammation and joint pain are reduced in Transient Receptor Potential Ankyrin 1 deficient mice – potential role for Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in gout. *Plos One*, 10(2), e0117770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117770>
- Montell, C., Jones, K., Hafen, E., & Rubin, G. (1985). Rescue of the *Drosophila* phototransduction mutation *trp* by germline transformation. *Science*, 230(4729), 1040–1043. <https://doi.org/10.1126/science.3933112>
- Montell, C., & Rubin, G. M. (1989). Molecular characterization of the *Drosophila* TRP locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron*, 2(4), 1313–1323. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90069-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90069-x)
- Moran, M. M. (2018). TRP channels as potential drug targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58(1), 309–330. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052832>
- Morelli, M. B., Amantini, C., Liberati, S., Santoni, M., & Nabissi, M. (2013). TRP Channels: New Potential Therapeutic Approaches in CNS Neuropathies. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 12(2), 274–293. <https://doi.org/10.2174/18715273113129990056>
- Myers, B. D., Chui, F., Hilberman, M., & Michaels, A. S. (1979). Transtubular leakage of glomerular filtrate in human acute renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 237(4), F319–F325. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1979.237.4.F319>
- Myrstad, M. (2023). Is NEWS2 good news for the early detection of sepsis? *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 143(2). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0761>

- Nagata, K., Duggan, A., Kumar, G., & García-Añoveros, J. (2005). Nociceptor and hair cell transducer properties of TRPA1, a channel for pain and hearing. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(16), 4052–4061. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0013-05.2005>
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.). PubChem compound summary for CID 44232532, Asp-7663. Retrieved July 22, 2025, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Asp-7663>
- Nilius, B., Prenen, J., & Owsianik, G. (2011). Irritating channels: the case of TRPA1. *The Journal of Physiology*, 589(7), 1543–1549. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.200717>
- Nold, M. F., Nold-Petry, C. A., Zepp, J. A., Palmer, B. E., Bufler, P., & Dinarello, C. A. (2010). IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nature Immunology*, 11(11), 1014–1022. <https://doi.org/10.1038/ni.1944>
- Nourbakhsh, N., & Singh, P. (2014). Role of renal oxygenation and mitochondrial function in the pathophysiology of acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 127(1–4), 149–152. <https://doi.org/10.1159/000363545>
- Nozawa, K., Kawabata-Shoda, E., Doihara, H., Kojima, R., Okada, H., Mochizuki, S., Sano, Y., Inamura, K., Matsushime, H., Koizumi, T., Yokoyama, T., & Ito, H. (2009). TRPA1 regulates gastrointestinal motility through serotonin release from enterochromaffin cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9), 3408–3413. https://doi.org/10.1073/pnas.0805323106/suppl_file/0805323106s1.pdf
- Nummenmaa, E., Hämäläinen, M., Moilanen, L. J., Paukkeri, E.-L., Nieminen, R. M., Moilanen, T., Vuolteenaho, K., & Moilanen, E. (2016). Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is functionally expressed in primary human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1080-4>
- Oh, M.-H., Oh, S. Y., Lu, J., Lou, H., Myers, A. C., Zhu, Z., & Zheng, T. (2013). TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *The Journal of Immunology*, 191(11), 5371–5382. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300300>

- Oppert, M., Engel, C., Brunkhorst, F.-M., Bogatsch, H., Reinhart, K., Frei, U., Eckardt, K.-U., Loeffler, M., & John, S. (2007). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(3), 904–909. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm610>
- Ostermann, M., Zarbock, A., Goldstein, S., Kashani, K., MacEdo, E., Murugan, R., Bell, M., Forni, L., Guzzi, L., Joannidis, M., Kane-Gill, S. L., Legrand, M., Mehta, R., Murray, P. T., Pickkers, P., Plebani, M., Prowle, J., Ricci, Z., Rimmelé, T., ... Ronco, C. (2020). Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Network Open*, 3(10), E2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>
- Ow, C. P. C., Trask-Marino, A., Betrie, A. H., Evans, R. G., May, C. N., & Lankadeva, Y. R. (2021). Targeting oxidative stress in septic acute kidney injury: from theory to practice. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3798. <https://doi.org/10.3390/jcm10173798>
- O'Brien, J. M., Ali, N. A., Aberegg, S. K., & Abraham, E. (2007). Sepsis. *The American Journal of Medicine*, 120(12), 1012–1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.035>
- O'Brien, J. M., Lu, B., Ali, N. A., Martin, G. S., Aberegg, S. K., Marsh, C. B., Lemeshow, S., & Douglas, I. S. (2007). Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, 35(2), 345–350. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000254340.91644.b2>
- Özgül, C., & Nazıroğlu, M. (2010). Role of TRPM2 cation channels on molecular pathways in neurological cells. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 27(4), 144–151.
- Pakmanesh, H., & Alinejad, M. (2018). A case of bilateral perinatal testicular torsion that presented with unilateral torsion; necessity of contralateral testis exploration. *Turkish Journal of Urology*, 44(6), 511. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.26790>

- Pang, J., & Vince, J. E. (2023). The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death. *Seminars in Immunology*, 70, 101832. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101832>
- Parenti, A., De Logu, F., Geppetti, P., & Benemei, S. (2016). What is the evidence for the role of TRP channels in inflammatory and immune cells? *British Journal of Pharmacology*, 173(6), 953–969. <https://doi.org/10.1111/bph.13392>
- Parikh, C. R., Mishra, J., Thiessen-Philbrook, H., Dursun, B., Ma, Q., Kelly, C., Dent, C., Devarajan, P., & Edelstein, C. L. (2006). Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International*, 70(1), 199–203. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001527>
- Parikh, C. R., & Devarajan, P. (2008). New biomarkers of acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 36(Suppl.), S159–S165. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318168c652>
- Parmar, A., Langenberg, C., Wan, L., May, C., Bellomo, R., & Bagshaw, S. (2009). Epidemiology of septic acute kidney injury. *Current Drug Targets*, 10(12), 1169–1178. <https://doi.org/10.2174/138945009789753183>
- Patapoutian, A., Peier, A. M., Story, G. M., & Viswanath, V. (2003). ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(7), 529–539. <https://doi.org/10.1038/nrn1141>
- Paulsen, C. E., Armache, J.-P., Gao, Y., Cheng, Y., & Julius, D. (2015). Structure of the TRPA1 ion channel suggests regulatory mechanisms. *Nature*, 520(7548), 511–517. <https://doi.org/10.1038/nature14367>
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*, 96(5), 1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- Peters, K., Unger, R. E., Brunner, J., & Kirkpatrick, C. J. (2003). Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research*, 60(1), 49–57. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(03\)00397-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00397-3)

- Pettilä, V., & Bellomo, R. (2014). Understanding acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 40(7), 1018–1020. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3313-9>
- Pickering, J. W., Frampton, C. M., Walker, R. J., Shaw, G. M., & Endre, Z. H. (2012). Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. *Critical Care*, 16(3), R107. <https://doi.org/10.1186/cc11391>
- Polat Erkeyman, B. (2020). Experimental animal models for sepsis. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15(3), 181–186. <https://doi.org/10.17094/ataunivbd.690314>
- Poole, D. P., Pelayo, J. C., Cattaruzza, F., Kuo, Y., Gai, G., Chiu, J. V., Bron, R., Furness, J. B., Grady, E. F., & Bunnett, N. W. (2011). Transient receptor potential ankyrin 1 is expressed by inhibitory motoneurons of the mouse intestine. *Gastroenterology*, 141(2). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.049>
- Poston, J. T., & Koyner, J. L. (2019). Sepsis-associated acute kidney injury. *BMJ*, 364, k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
- Pottel, H., Mottaghy, F. M., Zaman, Z., & Martens, F. (2010). On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatric Nephrology*, 25(5), 927–934. <https://doi.org/10.1007/S00467-009-1389-1>
- Prasad, P., Yanagihara, A. A., Small-Howard, A. L., Turner, H., & Stokes, A. J. (2008). Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with Chromogranin A. *The Journal of Immunology*, 181(7), 5024–5034. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.7.5024>
- Psarra, A. M. G., & Sekeris, C. E. (2008). Steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria. *IUBMB Life*, 60(4), 210–223. <https://doi.org/10.1002/iub.37>
- Qian, X., Numata, T., Zhang, K., Li, C., Hou, J., Mori, Y., & Fang, X. (2014). Transient receptor potential Melastatin 2 protects mice against Polymicrobial sepsis by enhancing bacterial clearance. *Anesthesiology*, 121(2), 336–351. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000275>
- Raju, T. N. (1999). The Nobel chronicles. *The Lancet*, 353(9153), 681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)75485-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)75485-4)

- Ramsey, I. S., Delling, M., & Clapham, D. E. (2006). An introduction to TRP channels. *Annual Review of Physiology*, 68(1), 619–647. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040204.100431>
- Rebbaa, A., Zheng, X., Chou, P. M., & Mirkin, B. L. (2003). Caspase inhibition switches doxorubicin-induced apoptosis to senescence. *Oncogene*, 22(18), 2805–2811. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206366>
- Reinhart, K., Daniels, R., Kisson, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority - A WHO resolution. *The New England Journal of Medicine*, 377(5), 414–417. <https://doi.org/10.1056/nejmp1707170>
- Remick, D. G. (2007). Pathophysiology of sepsis. *The American Journal of Pathology*, 170(5), 1435–1444. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060872>
- Remick, D. G., Bolgos, G. R., Siddiqui, J., Shin, J., & Nemzek, J. A. (2002). Six at Six: Interleukin-6 measured 6 H after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock*, 17(6), 463–467. <https://doi.org/10.1097/00024382-200206000-00004>
- Ren, Q., Guo, F., Tao, S., Huang, R., Ma, L., & Fu, P. (2020). Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 122, 109772. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109772>
- Rhee, C., Kadri, S. S., Dekker, J. P., Danner, R. L., Chen, H.-C., Fram, D., Zhang, F., Wang, R., & Klompas, M. (2020). Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Network Open*, 3(4), e202899. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2899>
- Rittirsch, D., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2008). Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology*, 8(10), 776–787. <https://doi.org/10.1038/nri2402>
- Rittirsch, D., Huber-Lang, M. S., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2009). Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nature Protocols*, 4(1), 31–36. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.214>

- Rivers, E. P., & Ahrens, T. (2008). Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Critical Care Clinics*, 24(3), 1–47. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.04.002>
- Rosengart, M. R. (2006). Critical care medicine: landmarks and legends. *Surgical Clinics of North America*, 86(6), 1305–1321. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2006.09.004>
- Sabbiseti, V. S., Waikar, S. S., Antoine, D. J., Smiles, A., Wang, C., Ravisankar, A., Ito, K., Sharma, S., Ramadesikan, S., Lee, M., Briskin, R., De Jager, P. L., Ngo, T. T., Radlinski, M., Dear, J. W., Park, K. B., Betensky, R., Krolewski, A. S., & Bonventre, J. V. (2014). Blood kidney injury molecule-1 Is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(10), 2177–2186. <https://doi.org/10.1681/asn.2013070758>
- Samad, A., Sura, L., Benedikt, J., Ettrich, R., Minofar, B., Teisinger, J., & Vlachova, V. (2011). The C-terminal basic residues contribute to the chemical- and voltage-dependent activation of TRPA1. *Biochemical Journal*, 433(1), 197–204. <https://doi.org/10.1042/bj20101256>
- Sampaio, F. J. B. (2000). Renal anatomy. *Urologic Clinics of North America*, 27(4), 585–607. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70109-9](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70109-9)
- Sawada, Y., Hosokawa, H., Hori, A., Matsumura, K., & Kobayashi, S. (2007). Cold sensitivity of recombinant TRPA1 channels. *Brain Research*, 1160(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.brains.2007.05.047>
- Schmidt, C., Höcherl, K., Schweda, F., & Bucher, M. (2007). Proinflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride entry pathways during sepsis. *Critical Care Medicine*, 35(9), 2110–2119. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000281447.22966.8b>
- Schrier, R. W., & Wang, W. (2004). Acute renal failure and sepsis. *New England Journal of Medicine*, 351(2), 159–169. <https://doi.org/10.1056/nejmra032401>

- Schroder, K., Zhou, R., & Tschopp, J. (2010). The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? *Science*, 327(5963), 296–300. <https://doi.org/10.1126/science.1184003>
- Schulte, W., Bernhagen, J., & Bucala, R. (2013). Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets: An updated view. *Mediators of Inflammation*, 2013, Article ID 165974. <https://doi.org/10.1155/2013/165974>
- Schürmann, M., Greiner, J. F. W., Volland-Thurn, V., Oppel, F., Kaltschmidt, C., Sudhoff, H., & Kaltschmidt, B. (2020). Stem cell-induced inflammation in cholesteatoma is inhibited by the TLR4 antagonist LPS-RS. *Cells*, 9(1), 199. <https://doi.org/10.3390/cells9010199>
- Schwartz, G. J., Haycock, G. B., Edelmann, C. M., & Spitzer, A. (1976). A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58(2), 259–263.
- Schwartz, G. J., Muñoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 20(3), 629–637. <https://doi.org/10.1681/asn.2008030287>
- Schwartz, G. J., & Work, D. F. (2009). Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(11), 1832–1843. <https://doi.org/10.2215/cjn.01640309>
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M., & Sepsis Definitions Task Force. (2016). 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*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>

- Silverman, H. A., Tynan, A., Hepler, T. D., Chang, E. H., Gunasekaran, M., Li, J. H., Huerta, T. S., Tsaava, T., Chang, Q., Addorisio, M. E., Chen, A. C., Thompson, D. A., Pavlov, V. A., Brines, M., Tracey, K. J., & Chavan, S. S. (2023). Transient receptor potential ankyrin-1-expressing vagus nerve fibers mediate IL-1 β induced hypothermia and reflex anti-inflammatory responses. *Molecular Medicine*, 29(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00590-6>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Singer, P. M., De Santis, V., Vitale, D., & Jeffcoate, W. (2004). Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 364(9433), 545–548. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16815-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16815-3)
- Singh, P., & Okusa, M. D. (2011). The role of tubuloglomerular feedback in the pathogenesis of acute kidney injury. *Contributions to Nephrology*, 174, 12–21. <https://doi.org/10.1159/000329229>
- Sitter, T. (2021). Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR). *MMW- Fortschritte Der Medizin*, 163(10), 50–51. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9853-3>
- Soni, M., Piggott, K. D., DeCampi, W., Ramirez, J., Pourmoghadam, K., Fakioglu, H., & Blanco, C. (2015). Are we overdiagnosing acute kidney injury in pediatric patients following cardiac surgery? *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 6(4), 496–501. <https://doi.org/10.1177/2150135115593129>
- Sotomayor, M., Corey, D. P., & Schulten, K. (2005). In search of the hair-cell gating spring elastic properties of ankyrin and cadherin repeats. *Structure*, 13(4), 669–682. <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.03.001>

- Spronk, P. E., Zandstra, D. F., & Ince, C. (2004). Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical Care*, 8(6), 462–468. <https://doi.org/10.1186/cc2894>
- Srinivasan, S., & Avadhani, N. G. (2012). Cytochrome c oxidase dysfunction in oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, 53(6), 1252–1263. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.021>
- Sriskandan, S., & Altmann, D. M. (2008). The immunology of sepsis. *The Journal of Pathology*, 214(2), 211–223. <https://doi.org/10.1002/path.2274>
- Stark, J. L. (1980). Bun/Creatinine. *Nursing*, 10(5), 33–38. <https://doi.org/10.1097/00152193-198005000-00007>
- Stidwill, R. P., Rosser, D. M., & Singer, M. (1998). Cardiorespiratory, tissue oxygen and hepatic NADH responses to graded hypoxia. *Intensive Care Medicine*, 24(11), 1209–1216. <https://doi.org/10.1007/s001340050746>
- Story, G. M., Peier, A. M., Reeve, A. J., Eid, S. R., Mosbacher, J., Hricik, T. R., Earley, T. J., Hergarden, A. C., Andersson, D. A., Hwang, S. W., McIntyre, P., Jegla, T., Bevan, S., & Patapoutian, A. (2003). ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*, 112(6), 819–829. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00158-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00158-2)
- Sulak, M. A., Ghosh, M., Sinharoy, P., Andrei, S. R., & Damron, D. S. (2018). Modulation of TRPA1 channel activity by CDK5 in sensory neurons. *Channels*, 12(1), 65–75. <https://doi.org/10.1080/19336950.2018.1424282>
- Szabó, C., & Módis, K. (2010). Pathophysiological roles of peroxynitrite in circulatory shock. *Shock*, 34(Suppl. 1), 4–14. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181e7e9ba>
- Takahashi, N., Mizuno, Y., Kozai, D., Yamamoto, S., Kiyonaka, S., Shibata, T., Uchida, K., & Mori, Y. (2008). Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators. *Channels*, 2(4), 287–298. <https://doi.org/10.4161/chan.2.4.6745>
- Takasu, O., Gaut, J. P., Watanabe, E., To, K., Fagley, R. E., Sato, B., Jarman, S., Efimov, I. R., Janks, D. L., Srivastava, A., Bhayani, S. B., Drewry, A., Swanson, P. E., & Hotchkiss, R. S. (2013). Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients

- dying of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(5), 509–517. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1983oc>
- Takizawa, M., Harada, K., Nakamura, K., & Tsuboi, T. (2018). Transient receptor potential ankyrin 1 channels are involved in spontaneous peptide hormone release from astrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(4), 988–995. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.097>
- Talavera, K., Gees, M., Karashima, Y., Meseguer, V. M., Vanoirbeek, J. A. J., Damann, N., Everaerts, W., Benoit, M., Janssens, A., Vennekens, R., Viana, F., Nemery, B., Nilius, B., & Voets, T. (2009). Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1. *Nature Neuroscience*, 12(10), 1293–1299. <https://doi.org/10.1038/nn.2379>
- Talavera, K., Startek, J. B., Alvarez-Collazo, J., Boonen, B., Alpizar, Y. A., Sanchez, A., Naert, R., & Nilius, B. (2020). Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: from structure to disease. *Physiological Reviews*, 100(2), 725–803. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2019>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2012). Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52(1), 199–219. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134715>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295–a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- Taylor, R. W., Manganaro, L., O'Brien, J., Trottier, S. J., Parkar, N., & Veremakis, C. (2002). Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Critical Care Medicine*, 30(10), 2249–2254. <https://doi.org/10.1097/00003246-200210000-00012>
- Thomas, J. M., Huuskes, B. M., Sobey, C. G., Drummond, G. R., & Vinh, A. (2022). The IL-18/IL-18R1 signalling axis: Diagnostic and therapeutic potential in hypertension and chronic kidney disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 239, 108191. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108191>

- Thomson, S. C. (2002). Adenosine and purinergic mediators of tubuloglomerular feedback. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 11(1), 81–86. <https://doi.org/10.1097/00041552-200201000-00012>
- Torres, L. K., Pickkers, P., & van der Poll, T. (2022). Sepsis-Induced Immunosuppression. *Annual Review of Physiology*, 84(1), 157–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-040214>
- Tsujimoto, H., Ono, S., Majima, T., Kawarabayashi, N., Takayama, E., Kinoshita, M., Seki, S., Hiraide, H., Moldawer, L. L., & Mochizuki, H. (2005). Neutrophil elastase, MIP-2, and TLR-4 expression during human and experimental sepsis. *Shock*, 23(1), 39–44. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000145936.31967.d7>
- Uchino, S. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*, 294(7), 813–818. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
- Umbro, I., Gentile, G., Tinti, F., Muiesan, P., & Mitterhofer, A. P. (2016a). Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *Journal of Infection*, 72(2), 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.11.008>
- van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P., & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*, 17(7), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>
- van Goor, M. K. C., Hoenderop, J. G. J., & van der Wijst, J. (2017). TRP channels in calcium homeostasis: from hormonal control to structure-function relationship of TRPV5 and TRPV6. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Cell Research*, 1864(6), 883–893. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.11.027>
- van Timmeren, M. M., Bakker, S. J. L., Vaidya, V. S., Bailly, V., Schuurs, T. A., Damman, J., Stegeman, C. A., Bonventre, J. V., & van Goor, H. (2006). Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 291(2), F456–F464. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00403.2005>
- van Vught, L. A., Klein Klouwenberg, P. M. C., Spitoni, C., Scicluna, B. P., Wiewel, M. A., Horn, J., Schultz, M. J., Nürnberg, P., Bonten, M. J. M., Cremer, O. L., & van der Poll, T. (2016). Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary

- infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA*, 315(14), 1469. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2691>
- Varga, N.-I., Bagiu, I. C., Vulcanescu, D. D., Lazureanu, V., Turaiche, M., Rosca, O., Bota, A. V., & Horhat, F. G. (2025). IL-6 baseline values and dynamic changes in predicting sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/biom15030407>
- Venkatachalam, K., Wong, C.-O., & Zhu, M. X. (2015). The role of TRPMLs in endolysosomal trafficking and function. *Cell Calcium*, 58(1), 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.10.008>
- Venkatachalam, K., & Montell, C. (2007). TRP channels. *Annual Review of Biochemistry*, 76(1), 387–417. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142819>
- Vennekens, R., Menigoz, A., & Nilius, B. (2012). TRPs in the brain. In *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* (Vol. 163, pp. 27–64). Springer. https://doi.org/10.1007/112_2012_8
- Viana, F. (2016). TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *The Journal of Physiology*, 594(15), 4151–4169. <https://doi.org/10.1113/jp270935>
- Vincent, J.-L. (2019). Fluid management in the critically ill. *Kidney International*, 96(1), 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.047>
- Vincent, J.-L. (2022). Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine*, 86, 104318. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104318>
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/bf01709751>
- Vincent, J.-L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J.-R., & Payen, D. (2006). Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*, 34(2), 344–353. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>

- Vincent, J.-L., Singer, M., Einav, S., Moreno, R., Wendon, J., Teboul, J.-L., Bakker, J., Hernandez, G., Annane, D., de Man, A. M. E., Monnet, X., Ranieri, V. M., Hamzaoui, O., Takala, J., Juffermans, N., Chiche, J.-D., Myatra, S. N., & De Backer, D. (2021). Equilibrating SSC guidelines with individualized care. *Critical Care*, 25(1), 397. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03813-0>
- Vincent, J.-L., & Post, E. H. (2016). Vasopressin: a first-line agent for septic shock? *Nature Reviews Nephrology*, 12(12), 718–719. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.144>
- Vives, M., Wijeyesundera, D., Marczin, N., Monedero, P., & Rao, V. (2014). Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 18(5), 637–645. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu014>
- Vriens, J., Owsianik, G., Voets, T., Droogmans, G., & Nilius, B. (2004). Invertebrate TRP proteins as functional models for mammalian channels. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 449(3), 213–226. <https://doi.org/10.1007/s00424-004-1314-1>
- Waage, A., Brandtzaeg, P., Halstensen, A., Kierulf, P., & Espevik, T. (1989). The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *The Journal of Experimental Medicine*, 169(1), 333–338. <https://doi.org/10.1084/jem.169.1.333>
- Wallace, M. A. (1998). Anatomy and physiology of the kidney. *AORN Journal*, 68(5), 799–820. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)62377-6](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)62377-6)
- Waltz, P., Carchman, E. H., Young, A. C., Rao, J., Rosengart, M. R., Kaczorowski, D., & Zuckerbraun, B. S. (2011). Lipopolysaccharide induces autophagic signaling in macrophages via a TLR4, heme oxygenase-1 dependent pathway. *Autophagy*, 7(3), 315–320. <https://doi.org/10.4161/auto.7.3.14044>
- Wang, R. (2012). Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiological Reviews*, 92(2), 791–896. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2011>
- Wang, Y. Y., Chang, R. B., Waters, H. N., McKemy, D. D., & Liman, E. R. (2008). The nociceptor ion channel TRPA1 is potentiated and inactivated by permeating

- calcium ions. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(47), 32691–32703.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m803568200>
- Wan, L., Bagshaw, S. M., Langenberg, C., Saotome, T., May, C., & Bellomo, R. (2008a). Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Critical Care Medicine*, 36(Suppl.), S198–S203.
<https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318168ccd5>
- Watt, W., Koeplinger, K. A., Mildner, A. M., Heinrikson, R. L., Tomasselli, A. G., & Watenpugh, K. D. (1999). The atomic-resolution structure of human caspase-8, a key activator of apoptosis. *Structure*, 7(9), 1135–1143.
[https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(99\)80180-4](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(99)80180-4)
- Weber, G. F., Chousterman, B. G., He, S., Fenn, A. M., Nairz, M., Anzai, A., Brenner, T., Uhle, F., Iwamoto, Y., Robbins, C. S., Noiret, L., Maier, S. L., Zönnchen, T., Rahbari, N. N., Schölch, S., Klotzsche-von Ameln, A., Chavakis, T., Weitz, J., Hofer, S., ... Swirski, F. K. (2015). Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis. *Science*, 347(6227), 1260–1265.
<https://doi.org/10.1126/science.aaa4268>
- Weiler, H., & Ruf, W. (2008). Activated protein C in sepsis: the promise of nonanticoagulant activated protein C. *Current Opinion in Hematology*, 15(5), 487–493. <https://doi.org/10.1097/moh.0b013e32830abdf4>
- Wei, W., Zhao, Y., Zhang, Y., Shou, S., & Jin, H. (2023). The early diagnosis and pathogenic mechanisms of sepsis-related acute kidney injury. *Open Life Sciences*, 18(1), 20220700. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0700>
- Wen, Y., & Parikh, C. R. (2021). Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(5), 354–368.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000>
- Werkheiser, J. L., Rawls, S. M., & Cowan, A. (2006). Icilin evokes a dose- and time-dependent increase in glutamate within the dorsal striatum of rats. *Amino Acids*, 30(3), 307–309. <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0306-6>

- Wichterman, K. A., Baue, A. E., & Chaudry, I. H. (1980). Sepsis and septic shock—A review of laboratory models and a proposal. *Journal of Surgical Research*, 29(2), 189–201. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(80\)90037-2](https://doi.org/10.1016/0022-4804(80)90037-2)
- Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V., Qualy, R. L., & Linde-Zwirble, W. (2004). Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care*, 8(5), R291. <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- Williams, M. (2003). Pharmacology provides the context for value creation for new technologies. *Current Opinion in Pharmacology*, 3(5), 520–521. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2003.06.002>
- Wolkewitz, M., Cooper, B. S., Palomar-Martinez, M., Alvarez-Lerma, F., Olaechea-Astigarraga, P., Barnett, A. G., Harbarth, S., & Schumacher, M. (2014). Multilevel competing risk models to evaluate the risk of nosocomial infection. *Critical Care*, 18(2), R64. <https://doi.org/10.1186/cc13821>
- Wu, C. K., Wu, C. L., Lee, T. S., Kou, Y. R., & Tarng, D. C. (2021). Renal tubular epithelial TRPA1 acts as an oxidative stress sensor to mediate ischemia-reperfusion-induced kidney injury through MAPKs/NF- κ B signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms22052309>
- Wu, C. K., Wu, C. L., Su, T. C., Kou, Y. R., Kor, C. T., Lee, T. S., & Tarng, D. C. (2019). Renal tubular TRPA1 as a risk factor for recovery of renal function from acute tubular necrosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/jcm8122187>
- Wu, C.-K., Wu, C.-L., Lee, T.-S., Kou, Y. R., & Tarng, D.-C. (2021a). Renal tubular epithelial TRPA1 acts as an oxidative stress sensor to mediate ischemia-reperfusion-induced kidney injury through MAPKs/NF- κ B signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2309. <https://doi.org/10.3390/ijms22052309>
- Wu, C.-K., Wu, C.-L., Su, T.-C., Kou, Y. R., Kor, C.-T., Lee, T.-S., & Tarng, D.-C. (2019). Renal tubular TRPA1 as a risk factor for recovery of renal function from acute tubular necrosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2187. <https://doi.org/10.3390/jcm8122187>

- Wu, H., Craft, M. L., Wang, P., Wyburn, K. R., Chen, G., Ma, J., Hambly, B., & Chadban, S. J. (2008). IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(12), 2331–2341. <https://doi.org/10.1681/asn.2008020170>
- Wu, J., Li, Z., Deng, Y., Lu, X., Luo, C., Mu, X., Zhang, T., Liu, Q., Tang, S., Li, J., An, Q., Fan, D., Xiang, Y., Wu, X., Hu, Y., Du, Q., Xu, J., & Xie, R. (2023). Function of TRP channels in monocytes/macrophages. *Frontiers in Immunology*, 14, 1187890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1187890>
- Wu, L., Gokden, N., & Mayeux, P. R. (2007). Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), 1807–1815. <https://doi.org/10.1681/asn.2006121402>
- Wu, L., Tiwari, M. M., Messer, K. J., Holthoff, J. H., Gokden, N., Brock, R. W., & Mayeux, P. R. (2007). Peritubular capillary dysfunction and renal tubular epithelial cell stress following lipopolysaccharide administration in mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292(1), F261–F268. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00263.2006>
- Wu, Q., Xiao, Z., Pu, Y., Zhou, J., Wang, D., Huang, Z., & Hou, D. (2019). TnI and IL-18 levels are associated with prognosis of sepsis. *Postgraduate Medical Journal*, 95(1123), 240–244. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136371>
- Xu, H., & Ren, D. (2015). Lysosomal physiology. *Annual Review of Physiology*, 77(1), 57–80. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071649>
- Yamamoto, S., & Shimizu, S. (2016). Significance of TRP channels in oxidative stress. *European Journal of Pharmacology*, 793, 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.007>
- Yang, H.-M., Kim, B.-K., Kim, J.-Y., Kwon, Y.-W., Jin, S., Lee, J.-E., Cho, H.-J., Lee, H.-Y., Kang, H.-J., Oh, B.-H., Park, Y.-B., & Kim, H.-S. (2013). PPAR γ modulates vascular smooth muscle cell phenotype via a protein kinase G-dependent pathway and reduces neointimal hyperplasia after vascular injury. *Experimental & Molecular Medicine*, 45(11), e65. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.112>

- Yao, K., Dou, B., Zhang, Y., Chen, Z., Li, Y., Fan, Z., Ma, Y., Du, S., Wang, J., Xu, Z., Liu, Y., Lin, X., Wang, S., & Guo, Y. (2023). Inflammation-the role of TRPA1 channel. *Frontiers in Physiology*, 14, 1093925. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1093925>
- Yu, C., Wang, D., Yang, Z., & Wang, T. (2022). Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF- κ B signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 6939. <https://doi.org/10.3390/ijms23136939>
- Zantl, N., Uebe, A., Neumann, B., Wagner, H., Siewert, J.-R., Holzmann, B., Heidecke, C.-D., & Pfeffer, K. (1998). Essential role of gamma interferon in survival of colon ascendens stent peritonitis, a novel murine model of abdominal sepsis. *Infection and Immunity*, 66(5), 2300–2309. <https://doi.org/10.1128/iai.66.5.2300-2309.1998>
- Zarbock, A., Chawla, L., & Bellomo, R. (2021). Why the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) in critically ill patients can no longer be ignored. *Critical Care*, 25(1), 389. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03816-x>
- Zarbock, A., Nadim, M. K., Pickkers, P., Gomez, H., Bell, S., Joannidis, M., Kashani, K., Koyner, J. L., Pannu, N., Meersch, M., Reis, T., Rimmelé, T., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cantaluppi, V., Deep, A., De Rosa, S., Perez-Fernandez, X., Husain-Syed, F., ... Forni, L. G. (2023). Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 19(6), 401–417. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>
- Zdziechowska, M., Gluba-Brzózka, A., Poliwczak, A. R., Franczyk, B., Kidawa, M., Zielinska, M., & Rysz, J. (2020). Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures. *International Urology and Nephrology*, 52(11), 2135–2143. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02530-x>
- Zhang, B., Ramesh, G., Uematsu, S., Akira, S., & Reeves, W. B. (2008). TLR4 Signaling Mediates Inflammation and Tissue Injury in Nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(5), 923–932. <https://doi.org/10.1681/asn.2007090982>

- Zhang, W., Zhu, C., Liao, Y., Zhou, M., Xu, W., & Zou, Z. (2024). Caspase-8 in inflammatory diseases: a potential therapeutic target. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 29(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00646-x>
- Zhang, Z., Zhao, H., Ge, D., Wang, S., & Qi, B. (2019). β -casomorphin-7 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by targeting NF- κ B pathway. *Medical Science Monitor*, 25, 121–127. <https://doi.org/10.12659/msm.912730>
- Zhao, Y., McVeigh, B. M., & Moiseenkova-Bell, V. Y. (2021). Structural pharmacology of TRP channels. *Journal of Molecular Biology*, 433(17), 166914. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.166914>
- Zhao, Y., Wang, Q., & Zang, B. (2019). Milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting NF- κ B signaling pathway. *Acta Cirurgica Brasileira*, 34(2). <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201900209>
- Zheng, X.-F., Hu, X.-Y., Ma, B., Fang, H., Zhang, F., Mao, Y.-F., Yang, F.-Y., Xiao, S.-C., & Xia, Z.-F. (2018). Interleukin-35 Attenuates d-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury via enhancing interleukin-10 production in kupffer cells. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00959>
- Zhu, H., Wang, Y., He, Y., & Yu, W. (2022). Inflammation-mediated macrophage polarization induces TRPV1/TRPA1 heteromers in endometriosis. *American Journal of Translational Research*, 14(5), 3066–3078.
- Zhu, J., Zhang, S., Geng, Y., & Song, Y. (2018). Transient receptor potential ankyrin 1 protects against sepsis-induced kidney injury by modulating mitochondrial biogenesis and mitophagy. *American Journal of Translational Research*, 10(12), 4163–4172.
- Zhu, T., Zhao, Y., Hu, H., Zheng, Q., Luo, X., Ling, Y., Ying, Y., Shen, Z., Jiang, P., & Shu, Q. (2019). TRPM2 channel regulates cytokines production in astrocytes and aggravates brain disorder during lipopolysaccharide-induced endotoxin sepsis. *International Immunopharmacology*, 75, 105836. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105836>

- Zurborg, S., Yurgionas, B., Jira, J. A., Caspani, O., & Heppenstall, P. A. (2007). Direct activation of the ion channel TRPA1 by Ca²⁺. *Nature Neuroscience*, 10(3), 277–279. <https://doi.org/10.1038/nn1843>
- Zygmunt, P. M., & Högestätt, E. D. (2014a). TRPA1. In B. Nilius & V. Flockerzi (Eds.), *Handbook of experimental pharmacology* (Vol. 222, pp. 583–630). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2_23



EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı



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

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS NO	BAŞVURU SAHİBİ
07.09.2023	2023 / 8-3	18266	Dr. Öğr Üyesi Murat ÇAKIR

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Sıçan	Araştırmacılar
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyu : <i>Sprague Dawley</i>	Yüksekisans Öğrencisi Semanur FIRAT
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : Erkek	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 40	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 4 Aylık / 250 Gram	

KARAR:

"Sıçanlarda Çekal ligasyon ve Delme ile oluşturulan Sepsis Modelinde TRPA1 agonisti ASP7663 ve antagonisti HC-030031'nin Böbrek Hasarına Etkisi" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmacının Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

 +90 422 341 06 60/1219

 www.inonu.edu.tr/inudhek

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