



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Sepsisli Neonatal Buzağlarda Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Plasma
Cardiac Troponin-I (CTn-I), N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide
(NT-proBNP) ve Histon H3 Düzeylerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi**

Veteriner Hekim Yasemin BEYDİLLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE**

BURDUR-2018

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Sepsisli Neonatal Buzağlarda Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Plasma
Cardiac Troponin-I (CTn-I), N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-
proBNP) ve Histon H3 Düzeylerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi**

Yasemin BEYDİLLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr. Halil İbrahim GÖKCE

Bu araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0467-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2018

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yasemin BEYDİLLİ tarafından *Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE* yönetiminde hazırlanan *Sepsisli Neonatal Buzağularda Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Plasma Cardiac Troponin-I (CTn-I), N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) ve Histon H₃ Düzeylerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından İç Hastalıkları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi
20/12/2018



Doç. Dr. Cenker Çağrı
CINGI
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Ramazan
YILDIZ
Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi Veteriner
Fakültesi
Jüri

Prof. Dr. Halil İbrahim
GÖKCE
Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi Veteriner
Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **31/12/2018** Tarih ve ... **43** ... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M. Doğa
TEMİZSOYLU
Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü



ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Buzağılarda neonatal dönem doğumdan sonraki ilk bir aylık süreyi kapsamakta olup bu dönemde buzağılar enfeksiyonlara karşı son derece korumasız durumdadırlar. Bu dönemde immun sistemleri henüz tam olarak gelişmemiş olduğundan viral, bakteriyel ve paraziter kökenli gastrointestinal ve solunum sistemi enfeksiyonları sık görülür. Gelişen bu enfeksiyonlarda başlangıçta sistemik yangısal yanıt olarak başlayan sepsis yeterli şiddette ve sürede devam ederse canlının hayatını tehdit eden bir süreci de başlatmış olur. Daha sonra bunu septik şok ve çoklu organ yetmezliği takip eder ki bu aşamadan sonra canlının tedavi edilmesi oldukça güçleşir. Bu nedenle sepsis geliştiğinde bunun teşhisi, organlar veya sistemler üzerinde yapmış olduğu bozuklukların belirlenmesi ne kadar doğru ve erken yapılabilirse tedavi şansıda o kadar artar. Yapılan bu çalışmanın amacı sepsisli neonatal buzağılarda oluşan organ veya sistem bozukluklarının belirlenmesi ve özellikle kalp hasarının ve yetmezliğinin ortaya konulmasıdır. Bu amaçla hematolojik ve biyokimyasal analizlerin yanında serum cTn-I, NT-proBNP ve Histon H3 düzeyleri belirlenecektir. Belirlenen bu parametrelerin sepsisli neonatal buzağılarda prognostik ve diagnostik önemi ortaya konulacaktır.

Mesleki anlamda gelişmemde yardımlarını esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE olmak üzere, yine emeği ve destekleri için Doç. Dr. Nuri MAMAK, Dr. Öğretim Üyesi Ramazan YILDIZ hocalarıma ve diğer anabilim dalı hocalarıma, örnek toplamamda yardımcı olan Arş. Gör. Özlem BİÇİCİ'ye ve özellikle bu güne gelmemde emeği olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

ETİK BEYAN

Sepsisli Neonatal Buzağlarda Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Plasma Cardiac Troponin-I (CTn-I), N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) ve Histon H3 Düzeylerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKCE danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

Yasemin BEYDİLLİ
20.12.2018



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Sepsis	3
1.2. Buzağlarda Neonatal Dönemde Sepsis	5
1.3. Sepsisin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	8
1.4. Kardiak Troponinler (cTn)	12
1.5. Natriüretik peptidler (NP)	13
1.6. Histon	15
2.GEREÇ ve YÖNTEM	17
2.1. Hayvan Materyali	17
2.2. Klinik Muayeneler	18
2.3. Laboratuvar Muayeneleri	19
2.3.1. Kan Örneklerinin Alınması	19
2.3.2. Hemogram	19
2.3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	19
2.3.4. NT-proBrain Natriuretic Peptid (NT-proBNP) Analizi	20
2.3.5. Histone H3 (H3) Analizi	20
2.4. İstatistiksel Analiz	21
3.BULGULAR	22
3.1. Klinik Bulgular	22
3.2. Hemogram Bulguları	26
3.3. Biyokimyasal Bulgular	30
3.4. Kalp Yetmezliği ile İlgili Bulgular	33
4.TARTIŞMA	36
5.SONUÇ ve ÖNERİLER	52
6.KAYNAKLAR	54
7.ÖZGEÇMİŞ	69

TABLULAR

Tablo 1.2.1. Sepsisli neonatal buzağlarda laboratuvar bulguları	7
Tablo 1.2.2. Neonatal buzağlarda sepsis kriterleri	8
Tablo 2.1.1.: Neonatal buzağlarda sepsis kriterleri	17
Tablo 3.1.1.: Sepsisli buzağlarda klinik bulgular ve yaşam durumu	23
Tablo 3.1.2.: Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağların klinik bulgularının karşılaştırılması, sepsis şüpheli buzağların minimum ve maksimum değerleri	25
Tablo 3.1.3.: sepsis şüpheli ayakta ve yatan buzağların klinik bulguları	26
Tablo 3.2.1.: Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağların hemogram bulguları, sepsis şüpheli buzağların minimum ve maksimum hemogram değerleri	28
Tablo 3.2.2.: Sepsis şüpheli ayakta duran ve yatar pozisyonda olan buzağların hemogram bulguları	29
Tablo 3.3.1.: Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağların biyokimyasal bulguları	31
Tablo 3.3.2.: Sepsis şüpheli ayakta duran ve yatar pozisyonda olan buzağların biyokimyasal bulguları	33
Tablo 3.4.1.: Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağlarda kalp yetmezliği parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 3.4.2.: Sepsis şüpheli ayakta duran ve yatan buzağlarda kalp yetmezliği parametrelerinin karşılaştırılması	35

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µl	Bir litrenin milyonda biri
ADH	Antidiüretik hormon
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ANP	Atrial natriüretic peptid
AST	Aspartat aminotransferaz
BNP	Brain (beyin) natriüretic peptid
BUN	Kan-Üre-Nitrojen
C5a	Kompleman sistemi elemanı
CK-MB	Kreatin kinaz MB
cTn	Kardiak troponin
cTn-I	Kardiak troponin I
cTn-T	Kardiak troponin t
D.BİL	Direkt bilirubin
DKB	Diastolik kan basıncı
EKO	Ekokardiyografi
G	Gram
fl	Femtolitre
GGT	Gammaglutamiltransferaz
GRA	Granülosit
Ig	İmmunoglobulin
IL-1 β	İnterlökin-1 beta
İ.BİL	İndirekt bilirubin
LDH	Laktat dehidrogenaz
LPS	Lipopolisakkarit
LYM	Lenfosit
Mg	Miligram
MID	Monosit
mmHg	Milimetre cıva
NO	Nitrikoksit
NT-proANP	N-terminal atrial natriuretic peptid
NT-proBNP	N-terminal brain natriuretic peptid
PLT	Trombosit
RBC	Eritrosit-kırmızı kan hücresi

SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SKB	Sistolik kan basıncı
SpO₂	Arteriyel oksijen saturasyonu
T.BİL	Total bilirubin
TP	Total protein
WBC	Lökosit-beyaz kan hücresi



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

Sepsisli Neonatal Buzağılarda Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Plasma Cardiac Troponin-I (CTn-I), N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) ve Histon H3 Düzeylerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi

Yasemin BEYDİLLİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Halil İbrahim GÖKCE

BURDUR-2018

ÖZET

Çalışmanın amacı neonatal sepsis şüpheli buzağılarda kalp yetmezliğinin ve organ hasarlarının belirlenmesidir. Ayrıca kreatinin kinaz-MB (CK-MB), cardiac Troponin-I, (cTn-I) ve N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) gibi kalp biyomarkırlarının sepsis şüpheli neonatal buzağılarda prognostik ve diyagnostik önemi araştırılmıştır. Bunlara ek olarak sepsis şüpheli buzağılarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler de incelenmiştir. Buzağılar neonatal dönemde enfeksiyonlara karşı açık olup kolayca bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerce enfekte edilebilirler. Gelişen enfeksiyonlar sonucu immun yanıtın bir parçası olarak sistemik yangısal cevap (SIRS) yani sepsis oluşur. Gelişen sepsisin yeterince şiddetli ve uzun sürmesi durumunda önce septik şok daha sonra da çoklu organ yetmezlikleri gelişir. Gelişen sepsis ve septik şok kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok organın fonksiyonlarını etkiler ve hayvanı ölüme götürür. Sepsis olgularında erken teşhis ve tedavi son derece önemli ve hayat kurtarıcıdır. Hayvanlarda sepsis olgularında kalp yetmezliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunurken özellikle sepsisli neonatal buzağılarda kalp fonksiyonlarına yönelik çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu çalışmada Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Büyük Hayvan Kliniğine getirilen 1-30 günlük sepsis kriterlerini taşıyan 20 adet buzağı (çalışma grubu) ile çevredeki süt işletmelerinden sağlanan 10 adet klinik olarak sağlıklı aynı yaş grubu buzağı (kontrol grubu) kullanıldı. Bu hayvanların klinik muayeneleri yapılarak, solunum sayısı, vücut ısısı, kalp frekansı, ortalama arteriyel kan basıncı (MAP), diyastolik kan basıncı (DKB),sistolik kan basıncı (SKB) ve sature oksijen (SpO₂) değerleri kayıt altına alındı. Bu hayvanların tam kan sayımları ve bazı biyokimyasal parametreleri

analiz edildi. Sepsis şüpheli buzağılarda kalp fonksiyonlarını ve organ yetmezliklerini belirlemek için serum örneklerinde CK-MB, cTn-I, NT-proBNP ve histon H3 düzeyleri ölçüldü. Sepsis şüpheli buzağılarda vücut ısısı ($p<0,001$) ve SpO_2 ($p<0,001$) değerlerinin düşük, solunum sayısının ise ($p<0,01$) kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Yapılan hemogram analizlerinde sepsis şüpheli buzağılarda Total lökosit (WBC) ($p<0,01$), monosit (MID) ($p<0,001$), granülosit (GRA) ($p<0,01$), monosit yüzdesi (%MID) ($p<0,001$), kırmızı kan hücrelerinin ortalama boyutu (MCV) ($p<0,01$), ortalama korpuskuler hemoglobin (MCH) ($p<0,001$), her bir kırmızı kan hücresindeki ortalama hemoglobin yoğunluğu (MCHC) ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde arttığı belirlenmiştir. Biyokimyasal analizlerde ise sepsis şüpheli buzağılarda total bilirubin (T.BİL) ($p<0,02$), direkt bilirubin (D.BİL) ($p<0,001$), üre (ÜRE) ($p<0,0001$), kreatinin (KREA) ($p<0,001$), aspartat aminotransferaz (AST) ($p<0,01$) ve laktat dehidrojenaz (LDH) ($p<0,001$) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artışlar belirlenirken; total protein (TP) ($p<0,01$), albümin (ALB) ($p<0,001$), immunoglobulin (Ig) ($p<0,001$) değerlerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağılarda CK-MB ($p<0,001$), cTn-I ($p<0,05$), NT-proBNP ($p<0,05$) ve histon H3 ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak sepsis şüpheli buzağılarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişimler belirlenmiş ve bu değişimlerin sepsisin şiddeti ile paralellik gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu analizler ayrıca sepsis şüpheli buzağılarda yetersiz kolostrum alındığı, karaciğer ve böbrek gibi organlarda fonksiyon bozukluklarının geliştiğini göstermiştir. Kalp markırlarındaki artışlar sepsis şüpheli buzağılarda kalp hasarı geliştiği ve fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir. Sepsis şüpheli buzağılarda ilk defa NT-proBNP ile kalp yetmezliği ve histon H3 ile organ hasarları ortaya konulmuştur. Kardiak troponin-I (cTn-I) ve NT-proBNP sepsisli buzağılarda kalp yetmezliğinin ve histon H3'ün organ hasarlarının belirlenmesinde markır olarak kullanılmasının teşhis ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Histon H3, Kardiak troponin-I, (cTn-I), Kreatinin kinaz-MB (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretik peptide (NT-proBNP), Sepsis.

**REPUBLIC OF TURKEY
BURDUR MEHMET AKIF ERSOY UNIVERSITY
INSTITUTE of HEALTH SCIENCE**

Master of Science Thesis

Diagnostic and Prognostic Importance of Plasma Cardiac Troponin-I (cTn-I), N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Histon H3 Levels in Neonatal Calves with Sepsis

Yasemin BEYDİLLİ

DEPARTMENT of VETERINARY INTERNAL MEDICINE

Supervisor

Prof.Dr. Halil İbrahim GÖKCE

BURDUR-2018

ABSTRACT

The aim of the present study was to diagnose of cardiac dysfunction and organ damages in neonatal calves susceptible to sepsis. Furthermore, diagnostic and prognostic values of cardiac markers such as creatine kinase-MB (CK-MB), cardiac troponin-I (cTn-I) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were evaluated in these neonatal calves. Additionally, the alterations of hematologic and biochemical parameters in neonatal calves with susceped sepsis were also investigated. Neonatal period is a critical period for calves and these animals are often vulnerable to bacterial, viral and parasite infections during the first days of life because of insufficient body's defens. Sepsis is a clinical syndrome characterized by the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). It is occurs as a part of immun response against infection and affects whole body. If sepsis severe enough septic shock and later multiple organ dysfunction sendrom develop. Therefore, sepsis and septic shock disturb several organ functions such as liver, heart and kidneys, commenly results in death. Early diagnosis and treatment are crucial and life saving in sepsis for animals. There are very limited studies on cardiac dysfunction in animals with sepsis, especillay in neonatal calves. In the present study, 20 neonatal calves (Study Group), 1-30 days old, susceptible to sepsis, brought to the Large Animal Clinics of Veterinary Medicine, Univesrsity of Mehmet Akif Ersoy were used. Ten clinically healthy calves from a local dairy farm were also used as Control Group. Routin clinical examination were applied and respiratory and heart rate, body temperature, mean arteriyel blood pressure (MAP), Diastolic (DKB) and sistolic blood pressure (SKB) and percentage of oxygen saturation (SpO₂%) were observed

and recorded. Hematologic and biochemical analysis were also performed. Furthermore, CK-MB, cTn-I and NT-proBNP levels were measured in serum samples to determine cardiac dysfunction. In addition to these, histon H3 values were also determined in serum samples to detect organ damages caused by sepsis. Body temperatures ($p < 0.001$) and SpO₂ levels ($p < 0.00$) were found to be low in contrast to high respiratory rate ($p < 0,01$) in calves susceptible to sepsis compared to those of control group. The present hematologic findings indicate that white blood cells (WBCs) ($p < 0,01$), monocytes (MID) ($p < 0,001$), granulocytes (GRA) ($p < 0,01$) counts and MID% ($p < 0,001$), mean corpuscular volume (MCV) ($p < 0,01$), mean corpuscular hemoglobin (MCH) ($p < 0,001$), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) ($p < 0,01$) values were significantly high in calves with suspected sepsis compared to those of obtained from control group. In biochemical analysis, serum concentrations of total bilirubin (T.BIL) ($p < 0,02$), direct bilirubin (D.BIL) ($p < 0,001$), UREA ($p < 0,0001$), creatinin (CREA) ($p < 0,001$), activity of aspartate amino transferase (AST) ($p < 0,01$) and lactate dehydrogenase (LDH) ($p < 0,001$) were significantly increased, while serum concentrations of total protein (TP) ($p < 0,01$), albumin (ALB) ($p < 0,001$) and immunoglobulins (Ig) ($p < 0,001$) were significantly decreased in calves susceptible to sepsis compared to those of control group. In calves susceptible to sepsis, CK-MB ($p < 0,001$), cTn-I ($p < 0,05$), NT-proBNP ($p < 0,05$) ve histon H3 ($p < 0,01$) levels were significantly higher than that of values obtained from control group. Hematologic and biochemical findings indicate that the degree of alterations in these parameters were corraleted with the severity of sepsis in calves of study group. Furthermore, these findings were also indicated that colostrum intake was insufficient and hepatic and renal dysfunction were developed in calves with suspected sepsis. Additonally, increased in cardiac markers indicated that cardiac damage and cardiac dysfunction developed in calves susceptible to sepsis. This is the first report that cardiac dysfunction was indicated by increased NT-proBNP and organ damages was indicated by increased histon H3 levels in calves susceptible to sepsis. It is suggestive that cTn-I and TN-proBNP to detect cardiac dysfunction and histon H3 to detect organ damages are valueble parameters for diagnosis and treatment of calves susceptible to sepsis.

Keywords: Cardiac troponin-I, (cTn-I), Creatinin kinaz-MB (CK-MB, Histon H3, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Sepsis.

1. GİRİŞ

Buzağılarda neonatal dönem doğumdan sonraki ilk bir aylık süreyi kapsamakta olup bu dönemde buzağılar enfeksiyonlara karşı son derece korumasız durumdadırlar. Bu dönem buzağılar için fizyolojik fonksiyonlarının geliştiği ve doğum sonrası hayata adapte olduğu bir süreci kapsamaktadır. Yeni doğan buzağuların immun sistemleri henüz tam olarak gelişmemiştir. Bu nedenle enfeksiyonlara karşı korunabilmesi ve dış ortama adapte olabilmesi için yeterli ve iyi kalitede kolostrum almaları gereklidir (Bedenice, 2016; Constable ve ark., 2016; Fecteau ve ark., 1997, Fectau ve ark., 2009; House ve ark., 2008; Poulsen ve ark., 2010; Smith, 2015). Kolostrum içerisinde normal süte göre daha yüksek düzeyde besin maddeleri, immunoglobulinler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, mineraller, enzimler, hormonlar ve sitokinler bulundurulur (Sobczuk-Szul ve ark., 2013). Eğer buzağılar yeterince ve zamanında kolostrum alamamış ve pasif immun transfer yetmezliği gelişmiş ise septisemi ve sepsisin gelişme ihtimali oldukça yüksektir (Başoğlu ve ark., 2014; Bedenice ve ark., 2016; Constable ve ark., 2016; Fecteau ve ark., 2009; House ve ark., 2008; Poulsen ve ark., 2010; Smith, 2015). Dolayısı ile neonatal dönemde immun sistemleri henüz gelişmemiş olan buzağılarda bir de pasif immun transfer yetmezliği bu tabloya eklendiğinde bu hayvanlarda bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlarla sık sık karşılaşmaktadır. Sonuç olarak buzağılarda neonatal ölümler ve bunlara bağlı ekonomik kayıplar günümüzde hala sığır yetiştiricilerinin en önemli problemleri arasında yer almaktadır.

Neonatal dönemde buzağılarda gelişen enfeksiyonlar yetişkin hayvanlara göre çok daha hızlı oluşur ve ciddi komplikasyonlarla sonuçlanır. Bu hayvanlarda herhangi bir organ veya sistemde gelişen enfeksiyon bakteriyemi veya viremi ile dolaşım sistemine geçer ve sistemik yangısal cevap olan sepsise neden olur. Gelişen sepsis başlangıçta savunma sisteminin bir parçasıdır. Ancak yangı doğurucu mediatörlerin yapmış olduğu yıkımlanmalar ve yangının şiddetlenmesi sonucu tüm vücudun organ ve sistemlerini etkilemeye başlar(House ve ark., 2008; Fecteau ve ark., 1997, Fectau ve ark, 2009; Cho Yoon, 2014;Smith,2015; Bedenice ve ark., 2016; Poulsen ve ark., 2010, Constableve ark., 2016, Pardon ve Depres, 2018). Gelişen sepsisin yeterince şiddetli ve uzun sürmesi durumunda da dolaşımsal, hücresel ve metabolik bozukluklarla karakterize septik şok gelişir. Septik şok; merkezi sinir sistemi, solunum sistemi, gastrointestinal sistem,

kardiovasküler sistem ve hepatik sistem gibi birçok sistemin fonksiyonlarının bozulmasına ve çoklu organ yetmezliğinin gelişmesine neden olur. Çoklu organ yetmezliği ise sepsisin son aşaması olup çoğunlukla geri dönüşümsüzdür ve ölüm ile sonuçlanır (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Angus ve van der Poll 2013, Constable ve ark., 2016., House ve ark., 2008, Thomas 2014).

İnsan hekimliğinde sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile ilgili çok sayıda araştırma mevcut olup bu çalışmalarda sepsis olgularında diğer organ ve sistemlerin yanında kardiovasküler sistemin de ciddi düzeyde etkilendiği ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda sepsiste%66 oranında kalp yetmezliğinin geliştiği belirlenmiş ve bu vakalarda ölüm oranının %70'e kadar çıktığı saptanmıştır. Araştırmalar sonucunda sepsis veya septik şokta biventriküler dilatasyonun geliştiği, hem sistolik hem de diastolik kan pompalama gücünde azalma, hipotansiyon, sıvı tedavisine ve kateşolaminlere cevapta azalmanın olduğu ortaya konulmuştur (Al-Khafaji ve Pinsky, 2017; Kakihana ve ark., 2016; Kumar ve ark., 2000; Landesberg ve ark., 2016,Merx ve Weber, 2007; Osterburg ve ark., 2014;Ying Li ve ark., 2013).Sepsiste hipovolemi gelişmesi arteriyel damar tonusunun azalmasına, venöz dilatasyondan dolayı venöz kanın geri dönüşünün aksamasına ve myokardial depresanların salınması sonucu hipotansiyonun gelişmesine neden olmaktadır. Sepsisin erken döneminde tedavi mümkün iken septik şok veya çoklu organ yetmezliğinin gelişmesi durumunda ise tedavi şansı oldukça düşmektedir (Al-Kahafaji ve Pinsky, 2017; Kakihana ve ark., 2016; Lv ve Wang, 2016; Merx ve Weber 2007). Buzağılarda ise neonatal dönemde sepsis ve sepsisin organ ve sistemler üzerine yapmış olduğu bozukluklar ve bunların teşhisine yönelik çalışmalar oldukça yetersizdir Sepsis olgularında, septik şok ve çoklu organ yetmezliği aşamalarında kalp fonksiyonlarının nasıl etkilendiği ile ilgili çalışmalar son derece yetersizdir. Sepsis olgularında tedavideki başarı; yıkımlanmaların geri dönüşümsüz olmadan erken teşhisine ve tedavisine başlanmasına dayanır. Aynı zamanda gelişen komplikasyonların doğru belirlenmesi ve bunların zamanında ve doğru olarak düzeltilmesine yönelik uygulamalar sepsiste tedavi şansını artırmaktadır.

Yapılan bu çalışmada sepsis şüpheli neonatal buzağılarda kalp yetmezliğinin CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP gibi kalp markırları ile ortaya konulması ve bu markırların sepsis şüpheli hayvanlarda prognostik ve diagnostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Ayrıca neonatal buzağlarda sepsisin ve yapmış olduğu bozuklukların klinik, hematolojik ve biyokimyasal analizlerle daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konulması da hedeflenmiştir.

1.1.Sepsis

Sepsis canlının hayatını tehdit eden ve organizmanın enfeksiyona karşı vermiş olduğu sistemik yangısal yanıttır. Sepsis fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin neden olduğu hücrel defektlerle karakterizedir (Al-Khafaji ve Pinsky,2017, King ve ark., 2014). Sepsiste canlı, enfeksiyona vermiş olduğu sistemik yangısal cevap sonucu kendi doku ve organlarına zarar vermiş olur. Sepsis sadece enfeksiyonlardan kaynaklanmaz aynı zamanda bakterilerden veya yıkılmış dokulardan çıkan toksin veya endotoksinlerde sepsise neden olabilir. Sepsis sonucu dolaşım, hücrel ve metabolik bozukluklarla karakterize septik şok gelişir. Septik şokun şiddetli ve yeterince uzun sürmesi durumunda da çoklu organ yetmezliği gelişir ve bu ölüm oranını artırır (Al-Khafaji ve Pinsky 2017,Angus ve van der Poll 2013, Constable ve ark., 2016, House ve ark., 2008, Thomas 2014).

Sepsis genellikle bakterilerce oluşturulur ve daha düşük oranda mantar, virüs ve parazitlerde etiolojide rol oynayabilir (Al-Khafaji ve Pinsky 2017;Bedenice ve ark., 2016,Cho ve Yoon, 2014,Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 2009,House ve ark., 2008, Thomson 1991, Pardon ve Depres, 2018,Smith, 2015). Enfeksiyon yeri primer olarak akciğer, beyin, üriner sistem, deri ve abdominal organlardır. Örneğin; enterik işemi sonucu enterik bakterilerin portal ve sistemik dolaşıma girerek bölgesel lenf düğümü ve organlarını işgal edip sepsis oluşturması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (Al-Khafaji ve Pinsky 2017,Constable ve ark., 2016, King ve ark., 2014). Mikroorganizmaların vücuda veya dolaşım sistemine girişini kolaylaştıran travma, yara, yanıklar, kateter ve intubasyon tüpü uygulamaları sonucu da sepsis gelişebilir (Al-Khafaji ve Pinsky 2017). Sepsis sonucu gelişen septik şok olgularında organizmada birçok metabolik değişiklik, organ veya sistemlerinde fonksiyon bozuklukları gelişir. Özellikle böbrekler, karaciğer, akciğerler, beyin, kalp, kemik, eklem, üriner sistem ve pankreas gibi çok sayıda organ bundan etkilenir (Al-Khafaji ve Pinsky,2017, Bedenice 2016, Cho ve Yoon 2014, Civelek ve ark., 2007, Fecteau ve ark., 2009, Gasparavic ve ark., 2014, King ve ark, 2014,Merx ve Weber, 2007, Osterbur ve ark., 2014.).Sepsis ve septik şokun son aşaması olan çoklu organ yetmezliğinde ise hücre ve doku hipoksisi, hücrel apoptosinin uyarılması, enfeksiyon

odağından mikroorganizmaların tüm vücuda dağılımı, immun sistem yetmezliği ve mitokondrial yetmezlik gelişir (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Angus ve Van der Poll 2013, Carre ve Singer 2008, Constable ve ark., 2016, House ve ark., 2008, Osterbour ve ark., 2014, King ve ark., 2014, Thomas 2014).

Bakterilerde bulunan lipopolisakkarit (LPS) Gram (-), lipoteikoik asit Gram (+), flagellin ve DNA, mantarlarda bulunan mannan (hücre duvarında bulunan polisakkarit) ve viruslardaki tek veya çift RNA yapıları organizma tarafından antijen olarak kabul edilir ve algılanırlar. İmmun sistem yangı hücreleri (monosit, makrofaj, nötrofil) bu antijenik yapılara karşı tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1beta (IL-1 β), kemokinler ve lipid mediatörlerinin üretimini sağlayarak sistemik yangıyı başlatırlar. Antimikrobial ve yangısal ürünlerin aşırı üretilmesi reaktif oksijen radikalleri, nitrojen radikalleri, süperoksit dismütaz ve nitrik oksidin yüksek düzeyde üretilmesine neden olur. Üretilen bu maddeler doku yıkımlanmasına neden olarak yangıyı daha da şiddetlendirir (Al-Kahafaji ve Pinsky 2017, Angus ve Van der Poll 2013, King ve ark., 2014, Osterbour ve ark., 2014).

Gram (-) bakterilerce enfeksiyon gelişmesi durumunda endotoksin üretimi ve immun cevaba bağlı olarak sistemik yangısal yanıt oluşur. Bunun başlatılmasında yangı doğurucu sitokinler ve diğer birçok mediatörler rol oynar. Yangıya bağlı olarak üretilen araşidonik asit metabolitleri, myokardial aktiviteyi baskılayan faktörler, komplement sistem aktivasyonu ve daha birçok diğer sepsis mediatörlerinin üretilmesine neden olur (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Kakihana ve ark., 2016, Kumar ve ark., 2000, Landesberg ve ark., 2015, Lv ve Wang 2016, Merx ve Weber 2007, Osterburg ve ark., 2014; Ying Li ve ark., 2013). Sonuç olarak dehidrasyon, taşikardi, hipertermi/hipotermi, lökopeni/lökositosis, hipotansiyon, sistemik O₂ dağıtımında ve kardiak output'da düşüş ve genel kas zayıflıkları gelişir. Endotoksemi sonucu akciğerlerde gelişen yangı sonucu hipoksi gelişir (Al-Kahafaji ve Pinsky 2017, Kakihana ve ark., 2016, Lv ve Wang 2016). Aynı zamanda endotoksinler akciğerde yıkımlanmaya ve solunum yetmezliğine neden olarak canlıyı ölüme götürür. Kalpten pompalanan kan volümündeki düşüşe bağlı (hipovolemi-hipotansiyon) olarak kapiller dolum zamanı düşer, periferel nabız alınması güçleşir, ekstremitelerde soğuma ve idrar miktarında azalma gelişir (Al-Kahafaji ve Pinsky 2017, Angus ve van der Poll 2013, House ve ark., 2008, Kakihana ve ark., 2016, King ve ark., 2014, Lv ve Wang 2016, Osterbour ve ark., 2014, Thomas 2014).

1.2. Buzağlarda Neonatal Dönemde Sepsis

Yeni doğan buzağlarda henüz kalıcı flora oluşmadığı için dış ortamda bulunan patojen mikroorganizmaların sindirim sistemine yerleşmesi oldukça kolaydır. Ayrıca bağırsakların emilim kapasitesi ve geçirgenliği yüksek olduğundan mikroorganizmaların girişi de kolay olur. Bu nedenle mikroorganizmalar genellikle sindirim sisteminden alınırken bunun yanında göbek kordonu, plesenta, doğum sırasında doğum kanalından, oral ve nazal mukoza ve hatta kontamine kolostrumdan da alınabilir. Ayrıca damar ve üriner sistem kateter uygulamaları, travma, yara, yanık ve cerrahi operasyonlardan sonra kolayca mikroorganizmalar canlıya giriş yapabilir. Birkaç haftalık buzağlarda ise septisemi kaynağı olarak septik eklemler, pnömoni ve meningitiser de rol oynarlar (Bedenice ve ark.,2016, Cho Yoon, 2014, Constable ve ark., 2016, House ve ark., 2008, Fecteau ve ark.,1997, Fectau ve ark., 2009, Pardon ve Depres, 2018, Poulsen ve ark., 2010, Smith,2015).

Buzağlarda septisemi ve sepsis nedeni olarak en fazla gastroentestinal sistem ve solunum sistemi kaynaklı enfeksiyonlar yer almakta olup bunların içinde neonatal ishaller önemli bir yer tutar (Bedenice ve ark., 2016, Civelek ve ark., 2007, Constable ve ark., 2016, Smith, 2015). İshalli buzağlarda gram(-) bakteriler izole edilen patojenler arasında yaklaşık %80'lik bir yer tutmakta olup özellikle bu olguların %50-60'ında *E.coli* izole edilmektedir. Son yıllarda buzağı ishallerinde *Calicivirustan* *Torovirüs* (%7,5-49,6) ve *Nebovirus* (%7-28) izole edilmiş ve buzağı ishallerine önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Bedenice ve ark., 2016, Cho ve Yoon, 2014, Civelek ve ark., 2007, Constable ve ark., 2016, House ve ark.,2008, İçen ve ark., 2013, Ok ve ark., 2009, Pardon ve Depres, 2018, Smith 2015). Yapılan çalışmalarda; buzağlarda neonatal dönemde sepsise neden olan çok sayıda patojen bakteri(*E.coli*, *Salmonella spp.*, *Sterptococcus spp.*, *Stphylococcus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter spp.*, *Klepsiella pneumonia*), virüs(*Rota virus*, *Coronavirus*, *Bovine viral diyare virüsü*, *Torovirus*, *Nebovirus*) ve parazit(*Cryptosporodium spp.*, *Coccidiosis spp.*, *Giardia spp.*) belirlenmiştir(Bedenice ve ark., 2016, Cho ve Yoon, 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Pardon ve Depres, 2018, Smith, 2015, Thomson 1991).

Buzağılarda sepsis olgularında gelişen klinik bulgular; enfeksiyonun yerleştiği organ veya sistemlere göre değişkenlik gösterebilir. Gelişen enfeksiyonlar tek başına olabileceği gibi birçok organ veya sistemde bu tabloya katılmış olabilir. Örneğin neonatal ishallerde aynı zamanda pnömoni, meningitis, artritide görülebilir (Bedenici, 2016, Civelek ve ark., 2007, Fecteau ve ark, 2009). Gelişen sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinin aşamasına göre de hayvanlarda bu semptomlar değişkenlik gösterebilir. Sepsisin erken dönemindeki klinik bulgular çok değişken ve güvensiz olup şiddetli sepsis ve septik şok gelişmesi durumunda bu belirtiler daha net olarak gözlenir (Pardon ve Depres, 2018). Genel olarak sepsisli buzağılarda durgunluk, halsizlik, iştahsızlık, yerde yatma, depresyon, emme refleksinde azalma veya emme refleksinin tamamen kaybolması, vücut ısısında anormallikler (normal, hipertermi veya hipotermi), mukoz membranlarda hiperemiden koyu kırmızıya kadar değişen renk ve peteşiyel kanamalar, mukozal damarlarda (siklral) genişleme ve belirginleşme görülebilir (Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fectau ve ark, 2009, Smith, 2015). Ayrıca kalp frekansında anormallikler (taşikardi veya bradikardi), solunum sayısında artış, nabzın zayıf alınması veya alınmaması gibi semptomlar gelişir. İshal olmadıkça dehidrasyon genellikle görülmez. (Bedenici, 2016, Cho ve Yoon, 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fectau ve ark, 2009, House ve ark., 2008, Smith, 2015). Kalp kontraksiyon gücü ve kan pompalama volümü düştüğü için buzağılarda hipotansiyon, hipovolemi, deri ve ekstremitelerde soğuma, idrar miktarında azalma gibi diğer semptomlarda gelişebilir. Sepsisin şiddetlenmesi ile birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyonları da bozular (Bedenici, 2016, Naseri, 2017, Özkan ve Akgül, 2004, Pardon ve Depres, 2018, Peek ve ark., 2008, Smith, 2015). Bazı buzağılarda respiratorik distress sendromu ve pnömoni şekillenir ve bu dolaşım yetmezliğine bağlı hipoperfüzyon sonucu oluşan hipoksiyi daha da şiddetlendirir (Kırbaş ve ark., 2015). Gelişen hipoksi sonucu dokularda daha fazla laktik asit üretilir ve karaciğer fonksiyonları da baskılanmış olduğundan laktik asit yeterince elimine edilemez. Buna ek olarak bağırsaklarda üretilen D-laktik asit ve bunun emilimi sonucu laktik asidosiz (metabolik asidosiz) gelişir, bu da ölümün gelişmesinde dehidrasyondan daha fazla rol oynar (Bedenici, 2016, Cho ve Yoon, 2014, House ve ark., 2008, Naylor ve ark., 2006, Pardon ve Depres, 2018, Smith, 2015).

Yapılan çalışmalarda septisemi ve sepsis olgularında lökositosis veya lökopeni, nötrofil veya nötropeni (band nötrofil sayısı > %2), fibrinojen düzeyinde artış,

trombositopeni, koagulasyon profilinde anormallikler, hiperglisemi veya hipoglisemi, prüvat, laktat düzeylerinde artış, metabolik asidosiz (D-laktik asidosiz), kan total lipid, total protein, globülin, albümin, immunoglobulin G (IgG), pH, HCO₃, pO₂ ve arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) düzeylerinde düşüşler belirlenmiştir (Bedenici, 2016, Constable ve ark., 2016; McGirk, 2011, Smith, 2015). Sepsisli buzağılarda Alanin aminotransferaz(ALT), Aspartat aminotransferaz(AST), Gamma glutamil transferaz(GGT), Alkalin fosfataz(ALP), total bilirubin, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, akut faz proteinlerinde ve Cu düzeylerinde artışlar saptanmıştır. Ayrıca bu hayvanlarda demir ve çinko, Ca, Mg, fosfat ve K düzeylerinde düşüşlerde belirlenmiştir (Başoğlu ve ark., 2014, Civelek ve ark., 2007, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, McGuirk, 2008, Ok ve ark., 2009, Poulsen ve ark., 2010, Pardon ve Depres, 2018, Peek ve ark., 2008, Santos ve ark., 2002, Sobiech ve ark., 2013, Sobiech ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda sepsis kriterleri çok farklılık göstermekte olup bu kriterler Tablo 1.2.1. ve Tablo 1.2.2. de özetlenmiştir.

Tablo 1.2.1. Sepsisli neonatal buzağılarda laboratuvar bulguları

Parametre	
Glukoz (mg/dl)	>75 veya <42
Kreatinin (mg/dl)	>2
Lökosit (µl)	>12000 veya <4000
Band neutrofil (µl)	>120
Band nötrofil (%)	>2-10
Toksik nötrofil	>%1
Trombosit (x10³/ µl)	<100
Fibrinojen (mg/dl)	<300 veya >800
Laktate (mg/dl)	>2 (4mg/dl kritik)
Arteriyel kan basıncı (mmHg)	<65

(Bedenici, 2016, Constable ve ark., 2016, McGirk, 2011, Smith, 2015)

Tablo 1.2.2. Neonatal buzağılarda sepsis kriterleri

Kriterler	Sonuç
Yaş	<5 gün
Pasif immun transfer yetmezliği	Var (IgG≤10g/L) Ig ≤20g/L Total protein ≤5g/dl
Lokal enf.	Var
Emme refleksi	Zayıf veya hiç yok
Ayakta durma durumu	Yerde yatar durumda
Rektal temperature (°C)	>39 veya <36
Kalp frekansı (x/dk)	<100 veya >160
Solunum sayısı (x/dk)	>45
Leukosit sayısı (µl)	>12000 veya <4000
Band neutrofil (µl)	>120
Band neutrofil (%)	>10
Toksik neutrofil (%)	>1
Arteriyel kan basıncı (mmHg)	<65

(Bedenici, 2016, Constable ve ark., 2016, McGirk, 2011, Poulsen ve ark., 2010, Smith, 2015).

1.3.Sepsisin Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Sepsiste üretilen vasoaktif mediatörler vasodilatasyona ve mikrovasküler permeabilite artışına neden olurlar. Nitrik oksid (NO) vasodilatasyon ve septik şok oluşumunda merkezi rol oynar. Sepsis sırasında ADH (vasopressin) sekresyonu baskılandığı için gelişen vasodilatasyon engellenemez (Khafaji ve Pinsky 2017, Merx ve Weber 2007, Osterburg ve ark., 2014).Sepsis veya septik şokta biventriküler dilatasyon gelişmekte, hem sistolik hem de diastolik kan pompalama gücünde azalma, hipotansiyon (sıvı tedavisine rağmen düzelmez), sıvı tedavisine ve katekolaminlere cevapta azalma şekillenmektedir. Bunun daha çok sepsiste kalp kası kontraksiyonunu düşüren ve mitokondriye zarar veren yangısal ürünlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Kakihana ve ark., 2016, Kumar ve ark., 2000, Landesberg ve ark., 2015, Merx ve Weber 2007, Ying Li ve ark., 2013).

Sepsis sonucu gelişen septik şokta oluşan kardiovasküler bozukluklar iki aşamada oluşmaktadır. Birinci aşama erken hiperdinamik faz (sıcak şok) olup bu faz kardiak outputta artış, sistemik vasküler dirençte düşüş ve deride sıcaklık artışı ile karakterizedir. Ancak oluşan damar permeabilitesindeki artış ve sistemik vazodilatasyon nedeniyle kalbin hızlı çalışmasına rağmen hipovolemi kompanze edilemez. Bu durum değişik organ ve

dokularda oksijen kullanımı ile oksijen ihtiyacının karşılanması arasındaki dengenin bozulmasına neden olur. İkinci geç dönem olan hipodinamik fazda (soğuk şok) ise sistemik vasküler direnç artmış, kardiyak output azalmış, preload kalıcı olarak düşmüş, hipotansiyon, zayıf periferik perfüzyon, deride soğuma ve organ yetmezliği gelişmiş olup bu faz genellikle ölüm ile sonlanır. Erken hiperdinamik fazda sıvı tedavisi etkili olurken geç hipodinamik fazda sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon düzeltilemez (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Kakihana ve ark., 2016, Lv ve Wang 2016, Merx ve Weber 2007). Sepsis ve septik şokta dolaşımdaki yangı mediatörlerinin etkisi ile mikrovasküler sirkülasyon bozulur, endotelial permeabilite artışı nedeniyle proteinden zengin yaygın doku ödemleri oluşur. Bozulan mikrosirkülasyon ile mitokondrial baskılanma sonucu doku veya organlara normal kan akışı aksar, yeterince oksijen alınamaz. Bu durumda bölgesel hipoperfüzyon, hipoksi, doku veya organ yıkımları gelişir (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Lv ve Wang 2016, Merx ve Weber 2007). Sepsiste hipovolemi gelişmesi; arteriyel damar tonusunun azalmasına, venöz dilatasyondan dolayı venöz kanın geri dönüşünün aksamasına ve miyokardiyal depresyonların salınması sonucu hipotansiyonun gelişmesine neden olur (Al-Khafaji ve Pinsky, 2017).

Yapılan çalışmalarda sepsiste miyokardiyumda depresyona neden olan çok sayıda faktör belirlenmiştir. Bunlar arasında; makrofajlarca ve kalp myositlerince de salgılanan sitokinler (TNF α , IL-1 β , IL-6), prostanoidler (thromboksane, prostasiklin), endothelin-I, adezyon molekülleri ve komplement anafilatoksin (C5a) yer almaktadır (Merx ve Weber, 2007). Ayrıca kalpte gelişen yapısal bozukluklar, otonom sinir sistemi stimülasyon bozukluğu, intraselüler Ca⁺² transport bozukluğu, mitokondrial fonksiyon bozukluğu, oksidatif radikaller (NO, reaktif oksijen radikalleri) ve kardiomyosit apoptosisi gelişmekte olup bunlar miyokardiyal kontraksiyon gücünü düşürmektedir (Al-Khafaji ve ark., 2017, Kakihana ve ark., 2016, Landesberg ve ark., 2015, Lv ve Wang, 2016, Merx ve Weber 2007, Ying Li ve ark., 2013). Endotoksin (LPS) ve sitokinler (TNF α , IL-1 β , IL-6, trombosit aktivasyon faktörü) kalp kası hücresi sarkoplazmik retikulumundan Ca⁺² salınmasına neden olur, bu da kalp kası hücresinin kontraksiyon gücünü düşürür. Aynı zamanda üretilen nitrik oksid L-kalsiyum kanallarını etkileyerek Ca⁺² girişini baskılar ve myofibrillerde gevşemeye neden olur. Miyokardiyal mitokondriler sadece enerji üretimi için değil aynı zamanda hücre içi Ca⁺² regülasyonu içinde önemli rol oynarlar. Dolayısıyla ile mitokondrial yetmezliğin derecesi, sepsiste oluşan kardiyak yetmezlik ve prognoz açısından

son derece önemlidir. Sepsis sırasında TNF α , IL-1 β ve diğer proinflamatorik ürünlerin uyarımı ile sentezlenen nitrik oksid, superoksid gibi reaktif oksijen radikalleri mitokondriumda ödemlere neden olarak kalp fonksiyonlarını baskılamaktadır (Al-Kahafaji ve Pinsky 2017, Merx ve Weber, 2007).

İnsan ve hayvanlarda *S.aerus* ile *E.coli* enfeksiyonlarında kalp kası kontraksiyon gücünün düştüğü, sol ventrikülde dilatasyon geliştiği buna bağlı olarak sol kalpte pompalama gücünün azaldığı saptanmıştır (Kumar ve ark., 2000, Landesberg ve ark., 2016, Osterbur ve ark 2014). Yapılan çalışmalarda; TNF α , IL-1 β ve IL-6'nın kalp fonksiyonlarını baskılamada son derece etkili olduğu belirlenmiştir. Deneysel olarak rekombinant TNF- α verilen hayvanlarda ateş, laktik asidosiz, dolaşım bozukluğu, kan parametrelerinde değişim ve ölüm görülmüştür. Bu hayvanlara anti-TNF- α antikorları verildiğinde kardiovasküler bozuklukların hızla düzeldiği saptanmış ancak ölüm oranına etkisiz olduğu belirlenmiştir. Özellikle sepsisin erken döneminde miyokardial kontraksiyon gücündeki azalmanın TNF- α 'dan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. TNF α ve IL-1 β aynı zamanda NO salınımını uyararak NO aracılığı ile de miyokardial fonksiyonları bozmaktadır. Dolayısı ile kardiyak fonksiyonların bozulmasında primer olarak TNF α , IL-1 β , IL-6 ve sekonder olarak da NO ve serbest oksijen radikalleri rol oynamaktadır (Kakihana ve ark., 2016, Lv ve Wang 2016). Ayrıca sepsis sırasında üretilen yangı doğurucu C5a'da reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini sağlayarak miyokardial fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bunlardan NO beta adrenerjik miyokardial reseptörleri baskılayarak ve sistolik Ca⁺²düzeyini düşürerek kalp kasılma gücünü düşürmektedir. Ayrıca NO'den üretilen peroksinitrit; oksidatif mitokondrial yıkımlanmaya ve kalp kasılma gücünün azalmasına neden olmaktadır (Landesberger ve ark., 2016, Lv ve Wang 2016, Osterbur ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda; sepsis sırasında kalpte immun hücre infiltrasyonu (makrofaj, nötrofil), subendokardial kanama, interstisyel ödem, intrasellüler ödem, endotel hücre ödemi, mikrosirkülasyon fibrin birikimi, fokal myofibriler yıkımlanma, kardiomyosit nekrosis, interstisyel fibrosis gibi birçok yapısal değişikliğin olduğu ve bunlarında miyokardial fonksiyonları etkilediği belirlenmiştir (Lv ve Wang 2016).

Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda koroner damarlardaki kan akışının normal hatta fazla olduğu saptanmış olup gelişen miyokardial işeminin miyokardial yetmezlik

üzerinde etkili olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak kalp mikrosirkülasyonunda endotel hücre ve kan dağıtımında önemli değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Örneğin; endotoksemili köpeklerde kalpte endotel hücrelerinde şişme, intravasküler fibrin oluşumu belirlenmiş, bunun kalp mikrovasküler kan akışında değişimlere neden olduğu ortaya konulmuştur. Dolayısı ile kalpte oksijen sağlanması ile kalp fonksiyon yetmezliği arasında bir bağlantı bulunamazken miyokardial yetmezlikte daha çok endotel yıkımlanması, fokal miyokardial işemi ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan mikrovasküler trombozların etkili olduğu ileri sürülmüştür (Al-Kahafaji ve Pinsky 2017, Lv ve Wang 2016). Ayrıca sepsis sırasında kalp otonom sinir sisteminin regülasyonunun bozulduğu, plazma katekolamin düzeylerinin arttığı, kalpte nöral ve glial apoptosisin geliştiği belirlenmiştir. Ketokalamınlerin düzeylerinin artmasına rağmen adrenerjik reseptörlerin ve uyarımların düzensizleşmesi nedeniyle kalbin bunlara olan cevabının azaldığı saptanmıştır (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Lv ve Wang 2016).

Köpeklerde sepsis olgularında kalp kasılma gücünde azalma saptanmış ve septik şokta gelişen arteriyel hipotansiyonun sıvı tedavisine rağmen düzelmediği belirlenmiştir (Kenney ve ark., 2010, Matijatko ve ark., 2010, Osterbur ve ark., 2014). İnsanlarda sepsis olgularında kalp yetmezliği %66 oranında belirlenmiş olup bu vakalarda ölüm oranı %70'e kadar çıkmıştır (Martin ve ark., 2010, Osterbur ve ark., 2014, Vincent ve ark., 2006). Hayvanlarda ise septik şok olgularında yaşama şansının %10'a kadar düştüğü belirlenmiştir (Osterbur ve ark., 2014). Kedilerde sepsis olgularında bradikardi belirlenmiş olup bunun nedeni vagal tonus artışı ve sitokinlerin neden olduğu miyokardial fonksiyon yetmezliğine bağlanmıştır (Babyak ve Sharp, 2016, Brady ve ark., 2000, Castello ve ark., 2004). Başka bir çalışmada ise bakteriyel kökenli peritonitisli kedilerde hipotermi, bradikardi belirlenmiş ve bunlar negatif prognostik indikatör olarak kabul edilmiştir (Castello ve ark., 2004, Osterbour ve ark., 2014). Sepsisli buzağılarda yapılan çalışmalarda da hematolojik ve metabolik değişimlerin yanında kalp fonksiyonlarının da etkilendiği belirlenmiştir. Bu çalışmalarda; buzağılarda kalp kontraksiyon gücü ile kan pompalama volümünün düştüğü, taşikardi ya da bradikardinin geliştiği buna bağlı hipotansiyon, hipovolemi, deri ve ekstremitelerde soğuma, idrar miktarında azalma gibi semptomların da ortaya çıktığı belirlenmiştir (Bedenici 2016, Cho ve Yoon 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Naseri, 2017, Pardon ve

Depres, 2018, Smith 2015). Bununla birlikte sepsisin özellikle kalp fonksiyonları üzerine nasıl etki ettiği net olarak açıklanabilmiş değildir.

Günümüzde kalp hasarının ve kalp yetmezliklerinin belirlenmesinde birçok kalp biyomarkırını kullanılmaktadır. Bu biyomarkırlar arasında Pentraksin-3, soluble FAS (sFAS), LDH₁, CK-MB, kardiak troponinler (cTn-I, cTn-T) ve natriüretik proteinler (NT-proANP, ANP, NT-proBNP ve BNP) yer almakta olup bunlardan kardiak troponinler ve natriüretik proteinlerin spesifitesi ve duyarlılığı yüksek olduğundan özellikle insan hekimliğinde kalp yetmezliğinin belirlenmesinde önerilmekte ve tercih edilmektedir (Albert ve ark., 2000, Aygün ve Yıldız , 2018, Hanedan ve ark., 2015, Hori ve ark., 2009, Kimmenade ve Januzzi 2012, Ibrahim ve Januzzi, 2016, McMurray ve ark., 2012; Schreiber ve Schraga, 2016, Wu 2012).

1.4.Kardiak Troponinler (cTn)

Troponin aktin ve myosin filamentleri arasındaki uyumu sağlayan hücre içi fibriler bir protein olup kalp myositlerinin yıkımlandığı durumlarda dolaşıma geçer. Troponin C, I ve T olmak üzere (cTn-I,T,C) 3 farklı tipi vardır ve bunlardan;Troponin-C kalsiyum bağlanmasını sağlayarak kalp kontraksiyonunun başlatırken, Troponin-T tropomyosine bağlanır,Troponin-I ise aktinomyosini inhibe ederek kalp kasının gevşemesini sağlar El Khuffash ve Molly, 2008, Hamm ve ark., 2002, Korff ve ark., 2005, Undhand ve ark., 2012). Kalp hasarı şekillendiğinde cTn-I ve T 3-8 saat içinde salgılanmaya başlar, 6-12 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır ve 14-21 gün boyunca kanda yüksek seviyede kalır (Chow ve ark., 2017, El Khuffash ve Molly, 2008, Hamm ve ark., 2002, Korff ve ark., 2005, Undhand ve ark., 2012). Bununla birlikte bazı hastalarda cTn-I'nin kalp hasarının erken döneminde yükselmeyebileceği ve bu nedenle testin 6-12 saat sonra tekrar edilmesi gerektiği bildirilmiştir (ElKhuffash ve Molly, 2008, Hamm ve ark., 2002). Yapılan bir çalışmada ise cTn-T'nin aynı zamanda iskelet kası kökenli olabileceği de gösterilmiş olup cTn-I'nin daha sepesifik olduğu ileri sürülmüştür (Aplle, 1999, McLaurin ve ark., 1997). Kardiak troponinlerin kalpte yıkımlanmaya neden olan; kalpte dilatasyon, hipertrofi, mitral kapak hastalıkları, enfeksiyöz myokarditis, hemanjiyoma bağlı perikardial efüzyon ve konjenital kalp hastalıklarında (subaortik stenoz), kalp dışı olup kalbi de etkileyen gastrik dilatasyon-valvulus, torasik travma, renal yetmezlikte, hipotansiyon, hipovolemi, hipoksi,

düşük kan perfüzyonu, bakteriyel endotoksemi ve şiddetli toksikasyonlarda da kandaki seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Chow ve ark., 2017, El Khuffash ve Molly, 2008, Hand 2016, Hamm ve ark., 2002, Kroff ve ark., 2006, McEvay ve ark., 2015, Peek ve ark., 2008, Rossi ve ark., 2007, Torgersan ve ark., 2009, Whelton ve ark., 2017, Xu ve ark., 2013). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ventriküler dilatasyona neden olan sepsis ve septik şok gibi olgularda plazma cTn-I ve cTn-T düzeylerinde artış görüldüğü ve cTn-I ve cTn-T'nin ventriküler yetmezliklerin tanısında diyagnostik belirteç olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Albert ve ark., 2000, Ammann ve ark., 2001, Langhorn ve Willesen 2016, Mehta ve ark., 2004, Thiru ve ark., 2000, Undhad ve ark., 2012, Wells ve Sleeper, 2008). Kardiak troponinlerdeki artış oranı ile myokardial hasarın şiddeti arasında bir korelasyon belirlenmiş olup yüksek cTn-I düzeyi şiddetli myokardial hasarı ve kötü prognozu gösterdiği belirtilmiştir (Kroff ve ark., 2006, Mair ve ark., 1995, Rossi ve ark., 2007, Torgersan ve ark., 2009). Sepsis veya SIRS'li yoğun bakımdaki hastaların %36'sında cTn-I seviyesi düşük olarak belirlenirken %85'inde ise cTn-I'nin yüksek olduğu saptanmış olup bu farklılığın sepsisin etiyolojisinin farklı olabileceğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Kroff ve ark., 2006, Spies ve ark., 1998). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise perikarditisli sığırlarda (Mellanby ve ark., 2007, Tunca ve ark., 2008), myokarditisli Şap'lı buzağılarda (Aktaş ve ark., 2015, Hanedan ve ark., 2015, Karapınar ve ark., 2010) ve koyunlarda (Aslani ve ark., 2013; Karapınar ve ark., 2012, Tunca ve ark., 2009), solunum problemi olan buzağılarda (Kırbaş ve ark 2015), Babesiosis'li (Lobetti ve ark., 2002) ve Ehrlichiosis'li (Diniz ve ark., 2008) köpeklerde cTn-I seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada septik şoklu buzağılarda cTn-T düzeyinde artış belirlenirken cTn-I düzeyinde bir artış belirlenememiş ve bunun tür spesifik varyasyondan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Naseri, 2017).

1.5.Natriuretik Peptidler (NP)

Natriuretik peptidler kalp basıncının artmasına paralel olarak miyokardiumdan salgılanan nörohormonal peptidlerdir. Bu peptidler vücutta sıvı dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu etkilerini natriüresisi etkileyip renin-angiotensin sistemini baskılayarak oluştururlar. Natriuretik peptidler kalpte artan ventriküler volüm veya vasokonstrüksiyona karşı salgılandıklarında kalpte gevşeme, vasodilatasyon, natriürezis ve diürezisi uyarırlar(Chiuchiu ve ark., 2008; Hall, 2004; Schreiber ve Schraga,

2016). Yapılan bir çalışmada BNP'nin aynı zamanda yangı doğurucu mediatörleri regüle ettiği (reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri, lökotrin B4, prostaglandin E₂, TNF- α , IL-10 ve IL-12) ve yangının oluşumundan sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (Chiuchiu ve ark., 2008). Natriuretik peptidler inaktif form olan proANP ve proBNP olarak sentezlenirler. Bu peptitler salındıklarında aktif form olan NT-proANP, ANP, NT-proBNP ve BNP şekline dönüşürler. Bunlardan NT-proANP ve ANP atrial yetmezliklerde atriumdan salgılanırken, NT-proBNP ve BNP ventriküler yetmezliklerde ventrikül myokardiumundan salgılanırlar (Hall 2004, Schreiber ve Schraga, 2016). Ventriküler dilatasyonları belirlemek için kullanılan NT-proBNP ve BNP ventriküler myokardiumdan sentezlenmekte olup kalp basıncının arttığı ya da kalp dilatasyonunun şekillendiği olgularda dolaşıma verilmektedir. Bunlardan BNP'nin kana verildikten sonra 20 dk içinde elimine edildiği NT-proBNP ise kanda 60-120 dakika kadar yüksek düzeyde kaldığı belirlenmiştir (Hall 2004, Schreiber ve Schraga 2016).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda NT-proBNP ve BNP'nin miyokardial işemi, infarktüs, kor pulmonale ve akut pulmoner embolizm teşhisinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur (Hall 2004, Schreiber ve Schraga 2016, Wu 2012). Ayrıca çalışmalarda sepsisli insanlarda NT-proBNP ve BNP'nin diyastolik yetmezlikler ile sistolik ventriküler yetmezliklerin belirlenmesinde ve prognozunun tayininde oldukça yararlı biyomarkırlar olduğu ileri sürülmüştür (Bay ve ark., 2003, Daniels ve Maisel 2007, DeFrancesco ve ark., 2007, İbrahim ve Januzzi 2016, Kanno 2016; MacDonagh ve ark., 2003, McMurray ve ark., 2012, Ruskoaho 2003, Schreiber ve Schraga, 2016, Wu 2012). Akut kalp yetmezliklerinde çoğunlukla ekokardiyografi (EKO) tercih edilmekte birlikte EKO'da bazen kalp yetmezliğine rağmen normal sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu yüzden EKO'nun her zaman yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda natriuretik proteinler akut kalp yetmezliğinin belirlenmesinde bir alternatif olarak önerilmektedir. 2012 yılından bu yana Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından NT-proBNP ve BNP akut kalp yetmezliği teşhis ve prognoz belirlenmesinde ölçülmesi gereken testler olarak önerilmektedir (McMurray ve ark., 2012, Wu 2012).

Yapılan çalışmalarda akut kalp yetmezliğinin teşhisinde BNP ve NT-proBNP'nin aynı düzeyde etkili olduğu belirlenmesine rağmen bazı araştırmacılar NT-proBNP'nin BNP'ye göre kanda daha erken belirlendiği ve uzun süre kaldığı için daha etkili bir

biyomarkır olarak önermektedirler (Roberts ve ark., 2015, Schreiber ve Schraga 2016). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda konjenital kalp yetmezliği olan buzağılarda plazma ANP seviyesi oldukça yüksek bulunmuş ve tanı amaçlı olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (Hori ve ark., 2009). Köpeklerde konjestif kalp yetmezliği ve kapak yetmezliklerinde plazma BNP düzeyinin arttığı ve ölüm oranı ile bu artış arasında bir paralellik olduğu, ve özellikle sağ kalp yetmezliklerinin belirlenmesinde BNP'nin oldukça yararlı bir indikatör olduğu ileri sürülmüştür (DeFrancesco ve ark., 2007, Kanno 2016, MacDonagh ve ark., 2003). Bununla birlikte köpeklerde sepsis, pulmoner hipertansiyon ve şiddetli solunum sistemi hastalıklarında da NT-proBNP'nin arttığı saptanmış ancak artış derecesi kalp yetmezliğine göre daha düşük bulunmuştur (DeFrancesco ve ark., 2007, DeFrancesco2011).

1.6.Histon

Histon H3 kromatin yapısına giren beş farklı histon proteinlerinden biri olup şiddetli yangısal cevaba neden olan sepsis gibi olgularda yangıya bağlı endotelial bozukluklar ile organ yetmezliği gibi durumlarda aktive olmuş veya zarar görmüş hücreler tarafından salgılanır. Histon toksik ve proinflatuvar etkili olup septik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölümün gelişmesinde önemli rol oynar (Chen ve ark., 2014, Kutcher ve ark., 2012; Xu ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda travmanın şiddeti ile histon seviyesindeki artış arasında korelasyon olduğu ve histonun mortalite indikatörü olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Bununla birlikte akut akciğer yaralanması, mekanik solunum cihazına ihtiyaın artması ve çoklu organ yetmezliği gelişimi ile histon düzeyindeki artış arasında da korelasyon belirlenmiştir (Chen ve ark., 2014, Kutcher ve ark., 2012). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda histonun sitotoksik etkili olduğu; karaciğer, böbrek ve akciğer gibi organların yıkımlanmasında rol oynadığı belirlenmiştir(Abrams ve ark., 2013, Xu ve ark., 2009, Xu ve ark., 2011). Hayvanlara histon uygulanması durumunda sistemik yangısal ve toksik cevabın oluştuğu belirlenmiştir. Farelerde anti-histon etkili ilaçlarla histon bloke edildiğinde; letal endotoksemi, sepsis, işemi/reperfüzyon yıkımlanması, travma, pankreatitis, peritonitis, kalp krizi, koagulasyon ve trombozize karşı koruma sağladığı saptanmıştır (Chen ve ark., 2014). Sonuç olarak histonun trombositlere bağlanarak plazma adesyon molekülünü oluşturduğu, trombozisi artırdığı, trombositopeninin gelişmesine neden olduğu, sepsiste gelişen trombositopeni ile renal

yetmezlik ve yüksek ölüm oranı gelişmesinde histonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Xu ve ark., 2009).

Sepsis ve devamında gelişen komplikasyonlar hem hayvanlarda hem de insanlarda ölümün en önemli sebepleri arasında yer almaktadır (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Angus ve van der Poll 2013, Constable ve ark., 2016, House ve ark., 2008, Thomas 2014). Günümüzde sağlık alanındaki büyük gelişmelere rağmen sepsis ve septik şok hala önemini korumaktadır. İnsanlarda sepsis olgularında ölüm oranı %30-40 civarında seyrederken sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği gelişmiş ve yoğun bakımda bulunan hastalarda bu oranın %80'e kadar çıktığı rapor edilmiştir (Osterbour ve ark., 2014). Sepsis ilerledikçe organizmada gelişen hasar daha büyük olmakta bu durumtedaviyi güçleştirmekte hatta imkansız hale getirmektedir(Al-Kahafaji ve Pinsky 2017, Kakihana ve ark., 2016, Lv ve Wang 2016, Merx ve Weber 2007). Dolayısı ile sepsiste erken ve güvenilir teşhisin yapılmasına olanak sağlayacak biyomarkırların bulunması hem hastanın komplikasyonlar gelişmeden tedavi şansını artıracak hem de ekonomik kayıpların önüne geçecektir. Bu alanda insanlarda çok sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte ne yazık ki veteriner hekimlik alanında oldukça sınırlı çalışma mevcuttur. Neonatal sepsisli buzağılarda ise; insanlarda erken teşhis, prognoz tayini, hastalık süreci takibi ve mortalite indikatörü olarak kullanılan histon ve NT-proBNP ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada sepsis şüpheli neonatal buzağılarda CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP analizleri ile kalp yetmezliğinin ve Histon H3 analizi ile de organ hasarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu biyomarkırların sepsis şüpheli neonatal buzağılarda diagnostik ve prognostik öneminin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bunlara ek olarak bu buzağılarda sepsisin klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Büyük Hayvan Kliniğine getirilen yaşları 1-30 gün arasında değişen 20 sepsis şüpheli (Deneme grubu) ve süt sığırı işletmesinde bulunan ve aynı yaş grubunda, klinik olarak sağlıklı 10 buzağı (kontrol grubu) oluşturmuştur.

1. Kontrol grubu (10 sağlıklı buzağı)
2. Deneme grubu (Sepsisli 20 buzağı)

Neonatal buzağılarda sepsis kriterleri tam olarak belirlenemediğinden, çalışmada kullanılan sepsis kriterleri beşeri ve veteriner kaynaklardan uygun şekilde modifiye edilerek oluşturulmuştur. Çalışmada sepsis şüpheli buzağuların belirlenmesinde aşağıdaki sepsis kriterleri kullanılmıştır (Tablo 2.1.1).

Tablo 2.1.1 Neonatal buzağılarda sepsis kriterleri

Kriter	Sonuç
Rektal ısı (°C)	>39, <36
Kalp frekansı (x/dk)	>160, <100
Solunum sayısı (x/dk)	>45
SpO ₂ (%)	<90
MAP (mmHg)	<65
Total lökosit (x/ μ l)	>12000, <4000

SpO₂: arteriyel kan oksijen saturasyonu, MAP: ortalama arteriyel kan basıncı.

Ayrıca buzağılarda emme refleksi zayıflığı yada yokluğu, depresyon, desteksiz ayağa kalkamama ve halsizlik bulunan buzağılarda, bunlara ek olarak yukarıdaki belirtilerden (Tablo 2.1.1) en az iki ve daha fazla bulgunun olması sepsis şüpheli olarak kabul edilmiştir (Başoğlu ve ark., 2014, Bedenici, 2016, Cho ve Yoon, 2014, Constable ve ark., Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Smith, 2015).

2.2.Klinik Muayeneler

Kliniğe getirilen ishallerli buzağuların anemnez, cinsiyet, kaç günlük olduğu, kaç gündür hasta olduğu gibi kayıt bilgileri alındı. Buzağuların rutin klinik muayeneleri yapılarak klinik bulgulara göre sepsis kriterlerinden (Tablo 2.1.1) en az iki kritere sahip olan buzağular (deneme grubu) hayvan sahibinin onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Deneme grubunda ve kontrol grubunda bulunan buzağuların rektal ısı, kalp frekansı, solunum sayısı, dehidrasyon durumu, emme refleksi, mukozaların durumu, çevreye ilgi, ayakta veya yatıyor oluşu ve dışkılama durumu gibi klinik bulgular belirlenerek kayıt altına alındı. Deney grubunda ve kontrol grubunda bulunan tüm buzağular monitörize edilerek (BM5vet Ltd. G. Kore) sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) ve pulse oksimetre ile de oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçülerek kayıt altına alındı. Klinik bulgulara göre en az iki sepsis kriteri taşıyan, emme refleksi var veya azalmış, ayakta ve dehidrasyon derecesi %5-%6 aralığında olan buzağular orta derecede şiddetli sepsis şüpheli olarak kabul edildi. Yatar pozisyonda olan, depresif, emme refleksi azalmış veya tamamen kaybolmuş, dehidrasyon derecesi %8-%10 civarında olan ve en az iki sepsiskriteri taşıyan buzağularda şiddetli derecede sepsis şüphesi tanısı konuldu. Bu iki grupta yer alan buzağuların parametreleri kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak sepsisin şiddeti ile parametrelerdeki değişimler arasındaki ilişki belirlenmeye çalışıldı.

Deney grubunda bulunan sepsis şüpheli buzağulara standart tedavi uygulandı. Bu buzağuların dehidrasyon ve bikarbonat açığını kapatmak için %1,3 NaHCO₃(Bikarvil®) ve İzolen M %5 dekstrozlu çözelti® intravenöz yolla uygulandı. Antimikrobiyel ilaç olarak ampisilin-sulbaktam (Sulcid®) günde 2 doz olarak 10mg/KgCa olacak şekilde 5 gün boyunca ve enrofloksasin (Baytril-K®) 2,5mg/KgCa dozunda günde bir defa 5 gün boyunca parenteral olarak uygulandı. Ayrıca *Cryptosporidium parvum* tanısı konulmuş buzağulara antiprotozoer olarak da aminosidin sülfat (Gabbrocol®) günlük doz 100mg/KgCa olacak şekilde 5 gün boyunca oral olarak uygulandı. Yangı giderici olarak flunixin meglumin (Flumed®) 2,2mg/KgCa dozunda tek doz olarak parenteral uygulandı (Pardon ve Deprez, 2018, Radostits ve ark., 2007). Tedavi sonrası hayvan sahipleri ile iletişime geçilerek yaşayan ve ölen hayvanlar belirlendi.

2.3.Laboratuvar Muayeneleri

2.3.1. Kan örneklerinin alınması

Bütün gruplardan tedavi öncesi *Vena jugularis*'ten kan örnekleri K₃EDTA'lı ve aktivatörlü jelli antikoagülsüz tüplere alındı (BD vacutainer, İNGİLTERE). K₃EDTA'lı kan örnekleri 15 dk içinde hemogram ölçümü için antikoagülsüz kan örnekleri ise serum elde etmek için kullanıldı. Serum elde etmek için kan örnekleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve serum örnekleri ayrılarak her bir örnek iki ependorf tüpte (Fıratmed, Ankara, TÜRKİYE) kullanılıncaya kadar -20 °C'de depolandı.

2.3.2.Hemogram

Sepsis şüpheli ve kontrol grubunda yer alan buzağılara ait K₃EDTA'lı venöz kan örneklerinde total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MID), granulosit (GRA), eritrosit (RBC), trombosit (PLT) sayıları ve lenfosit (%LYM), monosit (%MID) ve granulosit (%GRA) yüzdeleri belirlendi. Ayrıca toplanan bu kan örneklerinde hemoglobin (HGB) konsantrasyonu, hematokrit yüzdesi (%HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve eritrosit dağılım hacmi (RDWc) tam kan sayım cihazı ile belirlendi (Abacus Junior Vet, Diatron MI Ltd. MACARİSTAN).

2.3.3.Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum kardiyak troponin-I (cTn-I) seviyesi kemüliminesans yöntemi (Siemens immulate 2000 hormon cihazı, ABD) ve diğer kreatinin kinaz-MB (CK-MB), total protein (TP), albumin (ALB), total bilirubin (T. BİL), direkt bilirubin (D. BİL) kan üre nitrojen (BUN), kreatinin (KREA) düzeyleri ve laktat dehidrojenaz (LDH) aspartat alanine animotransferaz (AST), gammaglutamyl transferase (GGT), alkalın fosfataz (ALP) aktiviteleri fotometrik yöntemle (Abbott Architect Ci8200 Biyokimya cihazı, ABD) ölçüldü. Immunoglobulin (Ig) düzeyi total proteinden albümin miktarının çıkarılması ile elde edilirken, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ise total bilirubinden bu değerlerin ayrı ayrı çıkarılması ile elde edildi. Ayrıca serum NT-proBNP ve Histon H3 analizleri sığır

spesifik ELISA test kitleri kullanılarak yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN).

2.3.4. NT-probrain Natriüretik Peptid (NT-proBNP) Analizi

NT-probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) analizi için sığır spesifik ve testin duyarlılığı 8,21ng/L olan ticari ELISA test kiti kullanıldı (Kat. no: E0420Bo). Testin uygulanışında üretici firmanın önerdiği prosedüre uyuldu. Kısaca standart solüsyonu (3200ng/L) 1:2 katları olacak şekilde 1:256 (12,5ng/L) katsayısına kadar sulandırıldı ve her standart kuyucuğuna 50µl eklendi. Dondurulmuş olan serum örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra test kuyucuklarına 40µl serum örneği ve 10µl biyotinli anti-NT-proBNP antikoru eklendi. Daha sonra standart ve test kuyucuklarına 50µl streptoavidin-HRP eklendi. Blank kuyucuğuna ise sadece 100µl sulandırma solüsyonu eklendi. Daha sonra playtin üstü kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası pleytler 5 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işleminden sonra kuyucuklara 50µl substrat solüsyonu A ve 50µl substrat solüsyonu B eklenerek pleytlerin üstü kaplandı ve karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra reaksiyonu durdurmak için 50µl durdurma solüsyonu eklendi ve kuyucukların optikal dansiteleri (OD) ELISA okuyucuda (MR-96A, Minray, ÇİN) 450 nm dalga boyunda 10 dakika içinde ölçüldü. Sığır NT-proBNP'ye ait standart sulandırmalardan elde edilen OD değerleri Excel programında standart curve grafiğine aktarılarak curve fit doğrusu çizildi ve y eksenini için formül oluşturularak test örneklerindeki NT-proBNP konsantrasyonları ng/L olarak hesaplandı. Test örneklerindeki NT-proBNP hesaplamaları için $R^2=0,9984$, $y=1060,5x+46,033$ olarak kullanıldı.

2.3.5. Histon H3 Analizi

Çalışmada kullanılan buzağılarda serum histon H3 konsantrasyonlarını belirlemek için duyarlılığı 0,098ng/ml olan sığır spesifik histon H3 ELISA test kiti (Kat. no: E2061Bo) üretici firmanın önerdiği prosedüre göre kullanıldı. NT-proBNP analizinde kullanılan inkübasyon süreleri ve yıkama prosedürü bu test içinde kullanıldı. Farklı olarak serum örnekleri bulunan kuyucuklara 10µl biyotinli anti-H3S antikoru eklendi. Standart solüsyon yine 1:2 (32ng/ml) katsayısı ile 1:256 (0,25ng/ml) sulandırma katsayısına kadar

sulandırılarak elde edilen OD değerleri ile Excel programında standart curve grafiği hazırlandı. Elde edilen curve fit doğrusu ile elde edilen formül kullanılarak serum örnekleri içindeki histon H3 konsantrasyonları ng/ml olarak hesaplandı. Hesaplama histon H3 için $R^2=0,9971$, $y=16,539x+0,6991$ olarak kullanıldı.

2.4.İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren parametrelerden sepsis şüpheli ve kontrol gruplarına ait veriler arasındaki istatistiksel anlamlar bağımsız t test ile, ayakta duran, yatan sepsis şüpheli ve kontrol grubu buzağılara ait parametreler arasındaki farklılıklar ise One Way Anova (posthoc Duncan) ile değerlendirildi. Parametreler ortalama ve ortalamanın standart sapması olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede $p<0,05$ olması durumundan karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı farkların olduğu kabul edildi. Testin yapılması için SPSS 21.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

Çalışmada sepsis şüpheli buzağılarda analiz edilen parametrelerdeki bireysel artış veya azalışları ortaya koyabilmek için her parametre için kesim noktası (cut-off) oluşturuldu. Bunun için kontrol grubu buzağılardan elde edilen parametrelerin ortalama değerlerine o parametre için 2 standart sapma eklenerek artışlar veya çıkartılarak düşüşler için kesim noktası (cut-off) değerleri oluşturuldu ve bu kesim noktası üzerinde veya altında kalan hayvanların değerleri yüksek veya düşük olarak değerlendirildi (Knowles ve ark., 2000, Inyoung ve ark., 2004, Rastowici ve ark., 2011, Sharma ve Jain 2013, Sing 2006).

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmada sepsis şüpheli buzağuların yaş ortalaması $10,3 \pm 7,86$ gün iken kontrol grubunda yer alan buzağuların ise yaş ortalamasının $11,5 \pm 6,34$ gün olduğu belirlendi (Tablo 3.1.1). Ayrıca çalışmada kriterlere uyan 6 adet orta derecede sepsis şüpheli (ayakta duran) ve 14 adet (yatan) şiddetli derecede sepsis şüpheli buzağı belirlendi. Sepsisin şiddeti ile analiz edilen parametrelerdeki değişimler arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için bu buzağulara ait veriler aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Yapılan çalışmada tedavi sonrası hayvan sahipleri ile yapılan görüşmelerde tedavi edilen sepsis şüpheli buzağuların 5 (%25) tanesinin öldüğü buna karşın 15 (%75) tanesinin tedaviye cevap verdiği ve sağlığına kavuştuğu saptanmıştır (Tablo 3.1.1). Sepsis şüpheli neonatal buzağuların yapılan mukoza kontrollerinde 5 (%25) hayvanda hiperemi ve 12 (%60) hayvanda anemi belirlenirken, yatar pozisyonda olan 13 (%65) hayvanın aynı zamanda depresif ve bir hayvanın (%5) ise tamamen bilinçsiz olduğu saptandı. Sepsis şüpheli 20 buzağıdan 14 (%70) hayvanın yatar pozisyonda, 6 (%30) hayvanın ise ayakta olduğu belirlendi. Sepsis şüpheli buzağılardan 4 (%20) hayvanda emme refleksinin azaldığı, 14 (%70) hayvanda ise emme refleksinin tamamen ortadan kalktığı belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağılardan 16 (%80) tanesinde ishal belirlenirken bunlardan 9'unda (%45) şiddetli ishal tablosunun olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu hayvanlardan 12 (%60) tanesinde %8-%10 aralığında dehidrasyon derecesi saptanmıştır. Yatar pozisyonda olan buzağılarda dehidrasyon derecesi %8-%10 aralığında bulunurken bu hayvanlardan 4 (%29) tanesinde emme refleksi azalırken 10 tanesinde (%71) emme refleksinin tamamen ortadan kalktığı belirlenmiştir. Ayakta duran hayvanların ise 2 tanesinde (%50) emme refleksi zayıflamış olmakla birlikte mevcut olduğu ve dehidrasyon derecesinin %5-6 civarında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3.1.1. Sepsisli buzağılarda klinik bulgular ve yaşam durumu

	Paremetreler	Hayvan Sayısı (n:20)
Mukoza	Hiperemik	5
	Anemik	12
	Normal	3
Bilinç	Depresif	14
	Yok	1
	Var	5
Duruş	Yatar	14
	Ayakta	6
	Zayıf	4
Emme Refleksi	Yok	14
	Var	2
	Aşırı sulu	9
Dışkı Skoru	Sulu	4
	Yumuşak (1)	3
	Normal	4
Yaşam Durumu	Öldü	5
	Yaşıyor	15

Sepsis şüpheli buzağuların yapılan klinik muayenesinde rektal ısılarının ($37,32\pm 1,49^{\circ}\text{C}$) kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Sepsis şüpheli grupta yer alan 4 (%20) hayvanın rektal ısılarının 36°C 'nin altında olduğu yani hipotermik olduğu (en düşük $33,7^{\circ}\text{C}$) belirlendi. Sepsis şüpheli buzağılardan 2 tanesi hipertermik (en yüksek 40°C) ($>39^{\circ}\text{C}$) iken geri kalan 14 buzağının ise rektal ısılarının sepsis kriterleri dışında olduğu ($<39^{\circ}\text{C}$, $T>36^{\circ}\text{C}$) saptandı (Tablo 3.1.2). Sepsis şüpheli buzağuların kalp frekansları ile kontrol grubu buzağuların değerleri karşılaştırıldığında bazı hayvanlarda artışın bazı hayvanlarda ise düşüşün olması nedeniyle istatistiksel olarak

anlamli bir farkin olmadigi goruldu. Bununla birlikte sepsis süpheli grupta yer alan 5 (%25) hayvanin kalp atim sayisinin (atim<100/dk) dusuk oldugu ve en dusuk 72 atim/dk oldugu saptanmistir (Tablo 3.1.2). Sepsis süpheli buzağlarda solunum sayisinin (47,8±17,83/dk) kontrol grubu değerlerine gore anlamli bir sekilde arttigi saptanmistir (p<0,001). Sepsis süpheli grupta yer alan buzağlardan 10 (%50) hayvanin solunum sayisinin artmis (>45/dk) oldugu ve en yuksek değerin 92/dk oldugu belirlenmistir (Tablo 3.1.2).

Sepsis süpheli buzağların ortalama SpO₂ değerinin %86,25±7,95 oldugu ve kontrol grubu değerleri ile karšılařtırıldıęında sepsis süpheli buzağlarda SpO₂ değerinin istatistiksel olarak anlamli düzeyde dusuk oldugu belirlenmistir (p<0,001). Sepsis süpheli buzağlarda SpO₂ değerlerinin bazı hayvanlarda dustugu bazı hayvanlarda ise normal seviyelerde oldugu belirlenmistir. Bu hayvanlardan 13 (%65) tanesinde SpO₂'nin <%90 oldugu ve en dusuk değerin ise %71 oldugu saptanmistir (Tablo 3.1.2). Çalışmada yer alan sepsis süpheli buzağların SKB ve DKB ortalamaları sırasıyla 144,44±34,43 mmHg ve 97,61±33,6 mmHg olarak bulunmuş olup bu değerler kontrol grubu değerlerine gore istatistiksel olarak farklılık göstermemistir. Bununla birlikte sepsis süpheli buzağlarda SKB (en dusuk 77mmHg-en yuksek 202mmHg) ve DKB (en dusuk 41mmHg-en yuksek 181mmHg) değerlerinin en dusuk ve en yuksek değerleri arasında buyuk farklılıkların oldugu gorulmüstür. Çalışma gruplarında elde edilen MAP değerleri incelendiğinde sepsis süpheli buzağların ortalama MAP değerinin 113,22±32,56 mmHg oldugu ve bunun kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak farklı olmadigi saptanmistir. Ancak sepsis süpheli buzağlardan 3 (%15) tanesinde MAP'ın <65 mmHg oldugu ve en dusuk değerin ise 53 mmHg oldugu belirlenmistir (Tablo 3.1.2).

Tablo 3.1.2. Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağuların klinik bulguların karşılaştırılması,
(Ortalama±Standart sapma)

Parametreler	Kontrol Grubu (n:10)	Sepsis şüpheli Grup (n:20)	En düşük- En yüksek	p değeri
Yaş (gün)	11,5±6,34	10,3±7,86	1-30	
Rektal ısı (°C)	39,7±0,37	37,32±1,49	33,6-40	0,0001
Solunum sayısı (x/dk)	36,9±4,67	47,8±17,83	22-92	0,017
Kalp frekansı (x/dk)	124,4±21,11	110,52±23,14	72-156	0,120
SKB (mmHg)	149±14,51	144,44±34,43	77-202	0,629
DKB (mmHg)	92±19,68	97,61±33,6	41-181	0,582
MAP (mmHg)	111±16,06	113,22±32,56	53-137,66	0,811
SpO ₂ (%)	93,3±3,4	86,25±7,95	71-99	0,002
Dehidrasyon (%)	0	7,4±1,78	5-10	

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, MAP: ortalama arteriyel kan basıncı, SpO₂: satire arteriyel oksijen

Çalışmada yatar pozisyonda ve ayakta olan sepsis şüpheli buzağuların klinik bulguları değerlendirildiğinde bazı parametrelerde istatistiksel farklılıklar belirlenmiştir. Yatar pozisyonda olan buzağuların dehidrasyon dereceleri ayakta olan buzağulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Yatar pozisyonda olan sepsis şüpheli buzağuların rektal ısıları (36,7±1,14°C) hem ayakta hem de kontrol grubu değerlerine göre önemli derecede düşük bulunurken ($p<0,01$), ayakta olan hayvanlarla kontrol grubu buzağuların rektal ısıları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Kalp atım sayıları incelendiğinde ise ayakta olan sepsis şüpheli buzağuların kalp atım sayılarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu ($p<0,05$) ancak yatan buzağularla ayakta olan buzağuların değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı saptanmıştır. Yatar pozisyonda olan buzağulardan 8 (%57) tanesinde solunum sayısının arttığı (>45/dk) buna karşın ayakta olan hayvanlarda ise 2 (%33) tanesinde solunum sayısının arttığı saptanmıştır. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Gruplar arasında SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu değerleri ile yatan sepsis şüpheli buzağuların değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Yatar pozisyonda olan hayvanlardan 11 (%78) adedinde SpO₂'nin düşük (SpO₂<%90) olduğu

saptanırken ayakta olan hayvanlardan ise 2 (%33) adedinde SpO₂'nin düşük olduğu saptanmıştır. Arteriyel kan basıncı incelendiğinde ise yatan hayvanların 3 (%21) adedinde düşüş (MAP<65mmHg) saptanırken ayakta olan hayvanların tamamında MAP değerlerinin normal sınırlarda olduğu (SpO₂>65mmHg) anlaşılmıştır (Tablo 3.1.2). Ayrıca kontrol grubunda yer alan hayvanlar, yatan ve ayakta olan hayvanların SKB, DKB, MAP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farklar belirlenememiştir (Tablo 3.1.2).

Tablo 3.1.3. Sepsis şüpheli ayakta ve yatan buzağuların klinik bulguları
(Ortalama±Standart sapma)

Parametreler	Kontrol (n:10)	Ayakta (n:6)	Yatan (n:14)
Yaş (gün)	11,5±6,34	12,83±7,22	9,06±7,85
Rektal ısı (°C)	39,7±0,37 ^a	38,86±0,88 ^a	36,7±1,14 ^b
Solunum sayısı (dk)	36,9±4,67 ^a	49,66±19,28 ^a	47,06±17,22 ^a
Kalp frekansı (dk)	124,4±21,11 ^a	99,83±22,04 ^b	114,71±22,01 ^{ab}
SKB (mmHg)	149±14,51 ^a	163,16±15,1 ^a	135,08±37,97 ^a
DKB (mmHg)	92±19,68 ^a	107,83±15,01 ^a	92,5±39,46 ^a
MAP (mmHg)	111±16,06 ^a	126,38±11,31 ^a	109,69±37,92 ^a
SpO ₂ (%)	93,3±3,4 ^a	89,5±1,21 ^{ab}	85,33±7,8 ^b
Dehidrasyon (%)	0	5,5±0,54 ^a	8,33±1,49 ^b

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, MAP: ortalama arteriyel kan basıncı, SpO₂: satüre arteriyel oksijen

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı (p<0,05) göstermektedir.

3.2.Hemogram Bulguları

Sepsis şüpheli buzağuların WBC (p<0,01), MID (p<0,001), GRA (p<0,01), %MID (p<0,001), MCV (p<0,01), MCH (p<0,001), MCHC (p<0,01) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık kontrol grubu ile sepsis şüpheli buzağuların %LYM değerinde istatistiksel anlamda bir

düşüş saptanırken LYM, RBC, PLT, RDW, %GRA ve HGB değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Tablo 3.2.1). Sepsis şüpheli buzağılardan 14 (%70) tanesinde lökositoz ($>12000/\mu\text{l}$) belirlenirken 2 (%10) buzağıda lökopeni ($<4000/\mu\text{l}$) belirlenmiştir. Geri kalan 4 (%20) buzağının total lökosit sayılarının sepsis kriterleri (total lökosit $>12000/\mu\text{l}$, $<4000/\mu\text{l}$) dışına kaldığı görülmektedir. İstatistiksel anlam belirlenemeyen hemogram değerleri dikkate alındığında bu parametrelerin en düşük ve en yüksek değerlerin çok geniş bir skalada yer aldığı ve bu nedenle sepsisli buzağuların hemogram ortalamalarında kontrol grubuna benzer bulguların ortaya çıktığı gözlenmektedir. Sepsis şüpheli buzağuların hemogram değerlerinde bazılarında artış bazılarında ise düşüşün görülmesi yapılan istatistiksel analizlerde anlam derecesini düşürmektedir (Tablo 3.2.1). Bu nedenle çalışmada ayakta duran (orta şiddette sepsis şüpheli) ve yatan (şiddetli sepsis şüpheli) buzağılara ait parametrelerle ayrı gruplar oluşturulmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılıkların olup olmadığı araştırılmıştır.

Tablo 3.2.1. Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağuların hemogram bulguları
(Ortalama±Standart sapma)

Parametreler	Kontrol (n:10)	Sepsis şüpheli (n:20)	En düşük En yüksek	p değeri
WBC (x10⁹/L)	10,35±1,09	17,56±9,82	1,32-38,96	0,004
LYM (x10⁹/L)	6,02±1,45	5,93±2,44	1,3-9,98	0,0902
MID (x10⁹/L)	0,13±0,12	0,80±0,49	0,02-1,81	0,0001
GRA (x10⁹/L)	4,19±1,41	10,2±8,27	0,67-30,28	0,005
LYM (%)	58,34±14,10	40,63±15,57	19,9-89,4	0,005
MID (%)	1,09±0,42	5,41±2,68	0,6-9,8	0,0001
GRA (%)	40,58±13,83	51,2±19,96	6,9-77,7	0,102
RBC (x10¹²/L)	8,19±1,08	8,12±2,0	4,71-12,36	0,906
HGB (g/dl)	8,14±1,08	9,3±2,39	4,7-132,7	0,079
HCT (%)	28,01±3,45	30,55±7,5	13,45-42,37	0,216
MCV (fl)	34,2±2,65	37,92±3,70	29-46	0,004
MCH (pg)	9,96±0,59	11,49±0,97	9,4-13,2	0,0001
MCHC (g/dl)	29,06±1,16	30,44±1,76	27,8-34,9	0,017
RDWc (%)	27,54±2,17	26,7±3,72	21,3-35,4	0,443
PLT (x10⁹/L)	559,4±157,98	512,45±182,74	70-1163	0,475

WBC: total lökosit, LYM: lenfosit, MID: monosit, GRA: granulosit, RBC: eritrosit, HGB: hemoglobin, HCT: hemotokrit, MCV: alyuvar ortalama çapı, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDWc: eritrosit dağılım hacmi, PLT: trombosit

Çalışmada ayakta ve yatan hayvanların WBC değerlerinin kontrol grubundan ($p<0,001$) ve ayrıca ayakta olan buzağuların WBC değerleri yatanların değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Ayakta ve yatan buzağuların MID değerlerinin kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlenirken bu iki grubun MID değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Granulosit sayıları dikkate alındığında ise ayakta duran ve yatan sepsis şüpheli buzağuların değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı ancak kontrol

grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Çalışmada %LYM değerleri karşılaştırıldığında ise ayakta ve yatan buzağuların %LYM'in sadece kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Bunlara ek olarak gruplar arasındaki %MID ($p<0,001$), MCV ($p<0,05$), MCH ($p<0,001$) değerlerindeki istatistiksel olarak yatan ve ayakta duran sepsis şüpheli buzağular ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar belirlenirken, yatan ve ayakta duran buzağuların bu parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanamamıştır. Çalışmada analiz edilen diğer LYM, %GRA, RBC, HGB, HCT, MCHC, RDWc ve PLT değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır (Tablo 3.2.2).

Tablo 3.2.2. Sepsis şüpheli ayakta duran ve yatar pozisyonda olan buzağuların hemogram bulguları (Ortalama±Standart sapma)

Parametreler	Kontrol (n=10)	Ayakta (n: 6)	Yatar (n: 14)
WBC ($\times 10^9/L$)	10,35±1,09 ^b	22,14±7,79 ^a	14,89±9,35 ^b
LYM ($\times 10^9/L$)	6,02±1,45 ^a	6,45±0,74 ^a	5,59±2,54 ^a
MID ($\times 10^9/L$)	0,13±0,12 ^b	1,02±0,65 ^a	0,61±0,043 ^a
GRA ($\times 10^9/L$)	4,19±1,41 ^a	12,62±9,22 ^b	8,66±7,82 ^{ab}
LYM (%)	58,34±14,10 ^a	36,01±12,57 ^b	43,01±17,59 ^b
MID (%)	1,09±0,42 ^b	6±2,8 ^a	4,93±3,14 ^a
GRA (%)	40,58±13,83 ^a	48,81±26,56 ^a	52,03±18,36 ^a
RBC ($\times 10^{12}/L$)	8,19±1,08 ^a	8,89±2,32 ^a	7,54±2,19 ^a
HGB (g/dl)	8,14±1,08 ^a	9,75±2,07 ^a	8,82±2,77 ^a
HCT (%)	28,01±3,45 ^a	32,38±6,51 ^a	29,11±8,63 ^a
MCV (fl)	34,2±2,65 ^b	37,9±3,01 ^a	38,38±4,55 ^a
MCH (pg)	9,96±0,59 ^b	11,3±0,85 ^a	11,56±1,04 ^a
MCHC (g/dl)	29,06±1,16 ^a	30,08±0,77 ^a	30,27±2,03 ^a
RDWc (%)	27,54±2,17 ^a	25,01±2,48 ^a	27,51±4,02 ^a
PLT ($\times 10^9/L$)	559,4±157,98 ^a	598,83±130,71 ^a	484,28±301,42 ^a

WBC: total lökosit, LYM: lenfosit, MID: monosit, GRA: granulosit, RBC: eritrosit, HGB: hemoglobin, HCT: hemotokrit, MCV: alyuvar ortalama çapı, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDWc: eritrosit dağılım hacmi, PLT: trombosit

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı ($p<0,05$) göstermektedir.

3.2.Biyokimyasal Bulgular

Sepsis şüpheli buzağuların T.BİL ($p<0,02$), D.BİL($p<0,001$), ÜRE ($p<0,0001$), KREA ($p<0,001$), AST ($p<0,01$) ve LDH ($p<0,001$) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artışlar belirlenirken; TP ($p<0,01$), ALB ($p<0,001$), Ig ($p<0,001$) değerlerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler belirlenmiştir. Bununla birlikte sepsis şüpheli buzağuların ve kontrol grubu buzağuların İ.BİL, GGT ve ALP değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanamamıştır (Tablo 3.3.1). Sepsis şüpheli buzağulardan 14 (%70) tanesinin TP değerinin kesim noktası olan 5.71g/dl'nin altında (%50'si <2 g/dl) olduğu ve 11 tanesinin (%55)Ig değerinin kesim noktası olan 3.26g/L'nin altında olduğu belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağuların biyokimyasal değerlerdeki düşüş ve yükselişleri belirlemek için hesaplanan kesim noktaları dikkate alındığında 11 (%55) sepsis şüpheli buzağıda ALB düzeyi düşük olarak belirlenirken, yine bu buzağularda T.BİL, D.BİL, İ.BİL, ÜRE, KREA, AST, LDH ve ALP değerlerinde sırası ile 13 (%65), 12 (%60), 8 (%40), 14 (%70), 18 (%83), 14 (%70), 14 (%70) ve 6 (%30) buzağıda yükselişler saptanmıştır. Sonuç olarak bazı sepsis şüpheli buzağularda bu parametrelerde değişim olmazken bazılarında ise değişimlerin olduğu görülmektedir.

Tablo 3.3.1 Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağuların biyokimyasal bulguları (Ortalama ±Standart sapma).

Parametreler	Kontrol Grubu (n:10)	Sepsis şüpheli Grup (n:20)	En düşük- En yüksek	pdeğeri
TP (g/dl)	6,81±0,55	5±1,55	2,6-9,5	0,0001
ALB (g/dl)	2,33±0,21	1,83±0,38	1-2,5	0,0001
Ig (g/dl)	4,48±0,61	3,16±1,24	1,4-7,1	0,001
T.BİL (mg/dl)	0,15±0,02	0,48±0,57	0,08-2,06	0,02
D.BİL (mg/dl)	0,07±0,03	0,17±0,09	0,03-0,43	0,0001
İ.BİL (mg/dl)	0,08±0,02	0,3±0,51	0,01-1,79	0,072
ÜRE (mg/dl)	26,21±5,13	97,85±76,42	18-256	0,0001
KREA (mg/dl)	0,58±0,04	2,27±1,85	0,27-7,24	0,001
GGT (U/L)	299,2±199,2	278,8±358,36	27-1543	0,843
AST (U/L)	31,3±7,11	114,65±103,78	23-433	0,002
LDH (U/L)	508,18±77,29	1002,5±518,61	413-1995	0,0001
ALP (U/L)	190,2±45,48	299,8±270,44	59-1213	0,092

TP: total protein, ALB: albumin, T.BİL: total bilirubin, D.BİL: direkt bilirubin, ÜRE: kan üre, CREA: kreatinin, LDH: laktat dehidrojenaz, AST: Aspartat alanine animotransferaz, GGT: Gammaglutamyl transferase, ALP: Alkaline fosfataz, Ig: Immunoglobulin.

Sepsis şüpheli ayakta ve yatan buzağulara ait değerlerin kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında TP ($p<0,01$), ALB ($p<0,001$), Ig ($p<0,01$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerin olduğu buna karşın ayakta duran ile yatan hayvanların bu değerlerinde anlamlı farklılıkların oluşmadığı görülmüştür. Ayakta olan ve yatan sepsis şüpheli buzağuların D.BİL değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Ayrıca yatan sepsis şüpheli buzağuların ÜRE ($p<0,01$), KREA ($p<0,01$) ve LDH ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.3.2). İncelenen biyokimyasal parametreler için oluşturulan kesim noktası (cut-off) değerleri dikkate alındığında daha çok sayıda yatan hayvanda bu değerlerde değişim olduğu görülmektedir. Ayakta duran sepsis şüpheli buzağuların TP, ALB, Ig değerlerinde sırası ile 3(%50), 3 (%50), 2 (%33) buzağıda

düşüşler belirlenmiştir. Yatan buzağılarda TP, ALB ve Ig değerlerinde sırası ile 11 (%78), 8 (%57) ve 9 (%64) buzağıda düşüşler saptanmıştır. Çalışmada daha çok sayıda yatan hayvanda bu parametrelerde düşüşler belirlenmiş olup bu durum sepsisin yatan hayvanları daha çok etkilediği ve daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir. Yapılan çalışmada ayakta duran sepsis şüpheli buzağuların T.BİL 5 (%83), D.BİL 3 (%50), İ.BİL 4 (%66), ÜRE 5 (%83), KREA 5 (%83), AST 3 (%50), LDH 3 (%50) ve ALP değerlerinde 1 (%16) buzağıda artışlar saptanmıştır. Buna karşın yatan buzağuların bu değerlerinde sırası ile 8 (%57), 9 (%64), 5 (%35), 11 (%78), 13 (%93), AST 12 (%85), LDH 11 (%78) ve ALP değerlerinde 5 (%35) buzağıda artışlar belirlenmiştir. Sonuç olarak KREA, AST, LDH ve ALP değerleri daha çok sayıda yatan sepsis şüpheli hayvanda etkilenmiştir. Sepsis şüpheli buzağılardan elde edilen bu parametrelerin buzağular arasında çok farklılık gösterdiği ve geniş bir skalada yer aldığı görülmektedir. Bu değerlerin bazı hayvanlarda çok yükseldiği, bazılarında çok düştüğü ve bazılarında ise kontrol grubu değerlerine yakın olduğu görülmekte olup bu da istatistiksel değerlendirmelerin anlamını düşürmektedir (Tablo 3.3.1, Tablo 3.3.2).

Tablo 3.3.2. Sepsis şüpheli ayakta duran ve yatar pozisyonda olan buzağuların biyokimyasal bulguları (Ortalama±Standart sapma)

Parametreler	Kontrol Grubu (n:10)	Ayakta (n:6)	Yatar (n:14)
TP (g/dl)	6,81±0,55 ^a	5,18±1,5 ^b	4,92±1,62 ^b
ALB (g/dl)	2,33±0,21 ^a	1,98±0,38 ^b	1,77±0,38 ^b
Ig (g/dl)	4,48±0,61 ^a	3,2±1,18 ^b	3,15±1,32 ^b
T.BİL (mg/dl)	0,15±0,02 ^a	0,36±0,19 ^a	0,53±0,67 ^a
D.BİL (mg/dl)	0,07±0,03 ^b	0,19±0,09 ^a	0,17±0,1 ^a
İ.BİL (mg/dl)	0,08±0,02 ^a	0,18±0,13 ^a	0,35±0,61 ^a
ÜRE (mg/dl)	26,21±5,13 ^b	77±47,22 ^{ab}	106,78±85,98 ^a
CREA (mg/dl)	0,58±0,04 ^b	1,82±1,33 ^{ab}	2,47±2,04 ^a
GGT (U/L)	299,2±199,2 ^a	132±116,07 ^a	341,71±410,24 ^a
AST (U/L)	31,3±7,11 ^a	116,5±157,55 ^a	113,85±78,70 ^a
LDH (U/L)	508,18±77,29 ^b	909,66±581,3 ^{ab}	1042,28±507,39 ^a
ALP (U/L)	190,2±45,48 ^a	342,16±434,52 ^a	281,64±181,91 ^a

TP: total protein, ALB: albumin, T.BİL: total bilirubin, D.BİL: direkt bilirubin, ÜRE: kan üre, CREA: kreatinin, LDH: laktat dehidrojenaz, AST: Aspartat alanine animotransferaz, GGT: Gammaglutamyl transferase, ALP: Alkaline fosfataz, Ig: Immunoglobulin. Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı ($p<0,05$) göstermektedir.

3.4. Kalp Yetmezliği ile İlgili Bulgular

Kontrol grubu buzağuların CK-MB, cTn-I, NT-proBNP ve histon H3 değerleri sırasıyla 16,8±32,5, 0,022±0,00, 131,32±13,1 ve 2,53±0,27 iken sepsis şüpheli buzağuların bu değerleri sırasıyla 276,19±188,82, 0,19±0,33, 147,24±30,82 ve 2,94±0,49 olarak belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağuların CK-MB ($p<0,001$), cTn-I ($p<0,05$), NT-proBNP ($p<0,05$) ve histon H3 ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.4.1). Sepsis şüpheli buzağuların bu değerlerinin bazı hayvanlarda oldukça yüksek olduğu bazı hayvanlarda ise kontrol grubu değerlerine yakın olduğu görülmüştür. Kesim noktası (cut-off) değerlerine göre sepsis şüpheli buzağulardan 10 (%50) tanesinde CK-MB (en yüksek 744ng/ml), 7

(%35) tanesinde cTn-I (en yüksek 1,3ng/ml), 8 (%40) tanesinde histon H3 (en yüksek 3,75ng/ml) ve 6 (%30) tanesinde de NT-proBNP (en yüksek 210,42 ng/L) düzeylerinde yükselişler belirlenmiştir.

Tablo 3.4.1. Sepsis şüpheli ve sağlıklı buzağılarda kalp yetmezliği parametrelerinin karşılaştırılması (Ortalama ±Standart sapma).

Parametreler	Kontrol Grubu (n:10)	Sepsis şüpheli Grup (n:20)	En düşük- En yüksek	p değeri
CK-MB (U/L)	106,8±32,5	276,19±188,82	93,8-744	0,001
CTn-I (ng/ml)	0,022±0,004	0,19±0,33	0,023-1,3	0,035
NT-proBNP (ng/L)	131,32±13,1	147,24±30,82	2,18-3,75	0,036
Histon H3 (ng/ml)	2,53±0,27	2,94±0,49	109,66-210,42	0,007

Sepsis şüpheli yatan buzağılarda CK-MB ($p<0,01$), NT-proBNP ($p<0,05$), Histon H3 ($p<0,05$) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ancak ayakta duran ile yatan buzağılar arasında ise anlamlı farklılıkların olmadığı saptanmıştır. Ayrıca ayakta duran buzağılarda CK-MB değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre daha yüksek olduğu ($p<0,01$) belirlenirken bütün grupların cTn-I değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 3.4.2). Hesaplanan kesim noktası (cut-off) değerleri dikkate alındığında CK-MB ayakta duran 1 (%16) ve yatan 9 (%64) hayvanda artarken, cTn-I değerleri ise ayakta duran 2 (%33) yatan ise 5 (%35) hayvanda artış göstermiştir. NT-proBNP değerleri sadece yatan 5 (%35) buzağıda artış gösterirken histon H3 düzeyi ise ayakta duran 1 (%16) ve yatan 6 (%43) buzağıda artış göstermiştir. Bu sonuçlar sepsisin daha çok sayıda yatan buzağıda (şiddetli sepsisli) kalp fonksiyonlarını etkilediğini ve organ hasarına neden olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.4.2. Sepsis şüpheli ayakta ve yatan buzağalarda kalp yetmezliği parametrelerinin karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart sapma).

Parametreler	Kontrol (n:10)	Ayakta (n:6)	Yatar (n:14)
CK-MB (U/L)	106,8 \pm 32,5 ^b	172,6 \pm 98,72 ^b	320,58 \pm 203,19 ^a
CTn-I (ng/ml)	0,022 \pm 0,004 ^a	0,11 \pm 0,14 ^a	0,22 \pm 0,38 ^a
NT-proBNP (ng/L)	131,32 \pm 13,1 ^b	129,63 \pm 18,95 ^{ab}	154,79 \pm 32,33 ^a
Histon H3 (ng/ml)	2,53 \pm 0,27 ^b	2,84 \pm 0,46 ^{ab}	2,99 \pm 0,51 ^a

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiş olup, aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel anlamı ($p < 0,05$) göstermektedir.

4. TARTIŞMA

Buzağılarda neonatal dönem çok kritik bir dönem olup bu dönem buzağular için fizyolojik fonksiyonların geliştiği ve doğum sonrası hayata adapte olduğu bir dönemdir. Buzağuların immun sistemleri henüz gelişmediği için enfeksiyöz etkenlere karşı korunmasız olarak doğarlar ve bu dönemde bakteriyel, viral ve paraziter patojenlere maruz kalırlar. Buzağılarda bu patojenler sindirim, solunum ve üriner sistem gibi çeşitli sistem ve karaciğer kalp ve böbrekler gibi birçok organda enfeksiyonlara neden olurlar(Başoğlu ve ark., 2014, Bedenice ve ark., 2016, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Poulsen ve ark., 2010, Smith, 2015). Buzağılarda neonatal dönemde gelişen hastalıklar arasında sindirim sistemi hastalıkları ve özelliklede neonatal ishallere önemli bir yer tutmaktadır (Bedenici, 2016, Civelek ve ark., 2007, Fecteau ve ark, 2009, Pardon ve Depres, 2018). Gelişen enfeksiyon sonucu bakteriyemi veya viremi şekillenerek sistemik yangıya yani sepsise neden olur. Sepsisin yeterince şiddetli ve uzun sürmesi durumunda da septik şok ve daha sonra da çoklu organ yetmezlikleri gelişir (Al-Khafaji ve Pinsky,2017, Angus ve van der Poll 2013, Bedenice 2016, Cho ve Yoon 2014, Civelek ve ark., 2007, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 2009, Gasparavic ve ark., 2014, House ve ark., 2008, King ve ark, 2014, Merx ve Weber, 2007, Osterbur ve ark., 2014, Pardon ve Depres, 2018, Thomas 2014). Sepsis ilerledikçe organizmada gelişen hasar daha büyük olmakta bu durum tedaviyi güçleştirmekte hatta imkansız hale getirmektedir. Bu nedenle sepsiste komplikasyonların belirlenmesi, erken teşhis ve tedavi hastanın yaşama şansınıda arttırmaktadır. Bununla birlikte günümüzde hem insanlarda hem de hayvanlarda sepsis ve sonrasında gelişen komplikasyonlara bağlı ölüm oranları hala yüksek seyretmekte olup ciddi bir problem olarak önemini korumaktadır (Martin ve ark., 2003, Osterbour ve ark., 2014, Vincent ve ark., 2006).

Sepsis organizmanın enfeksiyona karşı vermiş olduğu immun cevabın bir parçası olup gelişen klinik belirtiler de etiyoloji, sepsis süreci, sepsisin şiddeti ve enfeksiyonun yerleştiği organ veya sistemlere göre değişkenlik göstermektedir (Bedenici, 2016, Civelek ve ark., 2007, Fecteau ve ark, 2009). Ayrıca gelişen klinik bulguların değişken olması nedeniyle buzağılarda sepsis kriterlerini koymak oldukça güçtür (Fecteau ve ark., 1997, Lofstedt ve ark.,1999, Pardon ve Depres, 2018). Bu konuda yapılan çalışmalarda ön plana çıkan klinik sepsis kriterleri arasında dehidrasyon, depresyon, skleral damarlarda

dolgunluk, emme refleksi kaybı, anormal rektal ısı, taşikardi, taşipne, hipvolemi, hipotansiyon, düşük %SPO₂ ve MAP ve lokal enfeksiyon varlığı gibi bulgular yer almaktadır (Fecteau ve ark., 1997, Lofstedt ve ark., 1999, Pardon ve Depres, 2018). Bununla birlikte Fecteau ve ark (1997) tarafından sepsisli buzağılarda yapılan bir çalışmada rektal ısı, solunum sayısı ve kalp frekansı normal bulunurken (Fecteau ve ark., 1997) bir başka çalışmada ise buzağılarda hipotermi ve taşipne rapor edilmiştir (Lofstedt ve ark., 1999). Sepsise bağlı olarak kalp kontraksiyon gücü ve kan pompalama volümü düştüğü için buzağılarda hipotansiyon, hipovolemi, deri ve ekstremitelerde soğuma, idrar miktarında azalma gibi diğer semptomlarda rapor edilmiştir (Bedenici, 2016, Cho ve Yoon, 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Smith, 2015, Naylor ve ark., 2006, Pardon ve Depres, 2018). Sepsisin erken dönemindeki klinik bulguların çok değişken ve güvensiz olduğu buna karşın şiddetli sepsis ve septik şok gelişmesi durumunda bu belirtilerin daha net olarak gözlemlendiği belirtilmektedir (Bedenici, 2016, Cho ve Yoon, 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Smith, 2015).

Sepsis şüpheli buzağuların yaşama şansının artması için doğru ve yeterli tedavinin uygulanması, tedavinin devamlılığının sağlanması, uygun bakım ve barınma şartlarının olması son derece önemlidir. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen sepsis şüpheli buzağılara ilk gün tedavi uygulanmış ve hospitalizasyon yapılamadığı için buzağular hayvan sahibi tarafından götürülmüştür. Ayrıca kliniğimize getirilen sepsis şüpheli buzağular farklı hastalık sürecinde olup, hayvan sahibi veya serbest veteriner hekim tarafından daha önce tedavi uygulanmış ve geciktirilmiş vakalar olabilmektedir. Çalışmada kullanılan sepsis şüpheli buzağular farklı çiftliklerden ve farklı hayvancılık bilinci ve bilgisine sahip çiftçiler tarafından getirildiğinden bu hayvanlara daha sonraki günlerde yeterli ve doğru tedavinin devam ettirilip ettirilmediği, buzağılara sağlanan bakım ve barınma şartlarının uygunluğu takip edilememiştir. Çalışmada tedavi başlatılan sepsis şüpheli buzağuların 5 tanesinin daha sonra öldüğü belirlenmiştir. Ancak yukarıda bahsedilen faktörler buzağılarda ölüm veya yaşama düzeylerini etkilediğinden ve kontrol altına alınamadığından dolayı çalışmada ölenler ile yaşayanlardan elde edilen parametreler karşılaştırılmamıştır. Ayrıca ölen buzağı sayısının azlığında istatistiksel karşılaştırmayı güvensizleştirdiğinden bu kararda etikili olmuştur.

Yapılan mevcut çalışmada rektal ısı, mukozalar, genel durum, emme refleksi, dehidrasyon, kalp frekansı ve solunum sayısı dikkate alındığında buzağılarda saptanan semptomların oldukça değişken olduğu görülmektedir (Tablo 3.1.1, Tablo 3.1.2). Buzağuların bir kısmında klinik semptomlar daha hafif seyrederken bir kısmında daha şiddetli seyrettiği belirlenmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada da daha önce sepsisli buzağılarda yapılan çalışmalara benzer klinik bulgular elde edilmiştir (Bedenici, 2016, Cho ve Yoon, 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Lofstedt ve ark., 1999, Pardon ve Depres, 2018, Smith, 2015). Bu hayvanların bazılarında depresyon, yerde yatma, emme refleksinde azalma veya kaybolma, iştahsızlık, mukoz membranlarda hiperemi veya solgunluk, hipotermi veya hipertermi, taşikardi, solunum sayısında artış ve %5'den %10'a kadar değişen dehidrasyon derecesi belirlenmiştir (Tablo 3.1.1, Tablo 3.1.2). Sepsis şüpheli buzağuların %SpO₂ değerleri ve rektal ısıları kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuş olup (Tablo 3.1.2) bu bulgular sepsisli buzağılarda daha önce yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir (Bedenici 2016, Bednarski ve ark., 2015, Constable ve ark., 2016, Lofstedt ve ark., 1999, McGirk, 2011, Pardon ve Depres, 2018, Poulsen ve ark., 2010, Smith 2015). Yapılan çalışmada sepsis şüpheli buzağuların MAP, SKB ve DKB değerleri kontrol grubu buzağuların değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 3.1.2). Bununla birlikte çalışmada kullanılan sepsis şüpheli buzağuların hastalık süreçleri buzağular arasında farklılık gösterdiğinden bireysel sonuçlarda da farklılıklar ortaya çıkmıştır. Çalışmada hesaplanan kesim noktası (cut-off) değerleri dikkate alındığında buzağuların bazılarının değerlerinde azalış, bazılarında artış bazılarında ise normal değerlerin belirlendiği görülmüştür. Bu verilerin ortalama değerleri alındığında sepsis şüpheli buzağulara ait verilerde standart sapmalarında büyük oynamaların olduğu ve bu nedenle MAP; SKB ve DKB değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farkların ortaya çıkmadığı belirlenmiştir (Tablo 3.1.2). Bazı sepsis şüpheli buzağılarda %SpO₂ ve MAP değerlerindeki değişimin sepsisin şiddet ve sürecine bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı sepsis şüpheli buzağılarda belirlenen %SpO₂ düzeyinde ve MAP değerindeki düşüşlerin muhtemel nedenleri arasında da dehidrasyona bağlı gelişmiş olan hipovolemi, hipotansiyon, hipoksi ve daha önceki çalışmalarda belirlenmiş olan kalp fonksiyonlarının baskılanması da etkili olabilir (Bedenici 2016, Bednarski ve ark., 2015, Constable ve ark., 2016, Lofstedt ve ark., 1999, McGirk, 2011, Pardon ve Depres, 2018, Poulsen ve ark., 2010, Smith 2015). Çalışmada ayrıca ayakta duran (orta derecede sepsis

şüpheli) ve yatan (şiddetli sepsis şüpheli) buzağılara ait klinik veriler arasındaki farklılıklar incelenmiş olup yatar durumda olan buzağılarda ayakta duran buzağılara göre daha fazla sayıda hayvanda emme refleksinin kaybolduğu, dehidrasyon derecesinin daha yüksek, buna karşın rektal ısının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte solunum sayısı, %SpO₂ ve MAP verilerindeki değişimlerinde yatar pozisyonda olan hayvanlarda ayakta olan hayvanlara göre daha şiddetli olarak ortaya çıktığı görülmüştür (Tablo 3.1.3). Sonuç olarak yatar pozisyonda olan sepsis şüpheli buzağılarda hastalığın ayakta olan sepsis şüpheli buzağılara göre klinik olarak daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. Ayrıca getirilen hasta buzağuların neonatal dönemde olmakla birlikte yaşlarının da 1 gün ile 30 gün arasında değiştiği saptanmış ve sepsisin etiyojisi belirlenmemiştir. Bu nedenle klinik semptomlardaki farklılıkların çalışmaya dahil edilen buzağuların farklı hastalık evrelerinde, farklı yaş gruplarında olmasının yanında sepsise neden olan etiyojinin farklılığından da kaynaklanabileceği kanaati de oluşmuştur.

Neonatal dönemde buzağılarda yapılan hematolojik çalışmalar hemogram parametrelerinde yaşa bağlı olarak değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda %HTC, HGB ve RBC değerlerinin buzağılarda doğumdan hemen sonra kısa sürede normale dönen artışlar gösterdiği, LYM, MCH, MCHC, MID değerlerinde değişimlerin olmadığı buna karşın nötrofil ve WBC değerlerinin ise doğum sonrası 6 ile 20 gün aralığında hafif artışlar gösterdiği saptanmıştır. Buzağuların doğum sonrası MCV değerinde doğumdan 13 gün sonra hafif düşüşler saptanırken PLT değerlerinde 6. günden itibaren artışlar saptanmıştır. Bununla birlikte buzağuların kolostrum almasının hematolojik değerlerde değişime neden olmadığı ortaya konulmuştur (Jezek, 2007, Knowles ve ark., 2000). Sepsisli buzağılarda yapılan çalışmalarda lökositosis veya lökopeni, lenfopeni, nötrofil veya nötropeni, trombositopeni saptanırken, HGB ve RBC değerlerinde normal veya düşük değerler ve ishali olgularda %HTC değerinde artışlar saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bu parametrelerin sepsisin etiyojisi ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği vurgulanmıştır (Lofstedt ve ark., 1999, Pardon ve Depres, 2018). Buna karşın sepsisli buzağılarda MCH, MCHC ve MCV değerlerinde değişimin olmadığı belirlenmiştir (Bedenici 2016, Brar ve ark., 2015, Constable ve ark., 2016, Kumar ve ark., 2018, Lofsteadt ve ark., 1999, McGirk, 2011, Pardon ve Depres, 2018, Poulsen ve ark., 2010, Sinah ve ark., 2014, Smith 2015). Mevcut çalışmada elde edilen hemogram

bulguları sepsisli buzağılarda yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir (Bedenici 2016, Bozukluhan ve ark., 2017, Constable ve ark., 2016, Civelek ve ark., 2007, Smith 2015, Sobiech ve ark., 2013, Sobiech ve ark., 2014). Bununla birlikte yapılan bu çalışmada sepsis şüpheli buzağuların WBC ($p<0,01$), MID ($p<0,001$), GRA ($p<0,01$), %MID ($p<0,001$), MCV ($p<0,01$), MCH ($p<0,001$), MCHC ($p<0,01$) değerlerinin kontrol grubu buzağuların değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde arttığı belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağılarda MCV, MCH ve MCHC, total lökosit ve granulositlerde görülen artışın muhtemel nedeni ise daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi organizmanın enfeksiyöz ajanlara karşı savunma mekanizması gereği artıştan ve dehidrasyona bağlı hemokonsantrasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Asati ve ark., 2008, Brar, 2015, Santos ve ark., 2002). Bununla birlikte sepsis şüpheli buzağuların %LYM değerinin kontrol grubu buzağuların değerlerinden önemli derecede düşük ($p<0,005$) olduğu saptanırken iki grup arasında LYM, RBC, PLT, RDWc, %GRA ve HGB değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Tablo 3.2.1). Sepsis şüpheli buzağılardan 14 (%70) tanesinde lökositoz ($>12000/\mu\text{l}$) belirlenirken 2 (%10) buzağıda lökopeni ($<4000/\mu\text{l}$) belirlenmiştir. Geri kalan 4 (%20) buzağının total lökosit sayılarının sepsis kriterleri (total lökosit $>12000/\mu\text{l}$, $<4000/\mu\text{l}$) dışında kaldığı görülmektedir. İstatistiksel anlam belirlenemeyen hemogram değerleri dikkate alındığında en düşük ve en yüksek değerlerin çok geniş bir skalada yer aldığı ve bu nedenle sepsisli buzağuların hemogram ortalamalarında kontrol grubuna benzer bulguların ortaya çıktığı gözlenmektedir. Sepsis şüpheli buzağuların hemogram değerlerinde bazılarında artış bazılarında ise düşüşün görülmesi yapılan istatistiksel analizlerde anlam derecesini düşürmektedir (Tablo 3.2.1). Mevcut çalışmada sepsis şüpheli buzağılardan elde edilen hemogram bulgularındaki farklılıklar muhtemelen buzağılardaki yaş farkı, sepsisin süreç ve şiddetindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Fecteau ve ark., 1997, Lofstedt ve ark., 1999, Pardon ve Depres, 2018). Çalışmada yatan ve ayakta duran sepsis şüpheli buzağuların hemogram parametreleri kendi aralarında karşılaştırılarak hemogram bulgularındaki değişimler ile sepsisin şiddeti arasında bir korelasyonun olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada WBC değerlerinin ayakta olan buzağılarda yatanlardan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ($p<0,01$) belirlenmiş olup muhtemelen bunun nedeni enfeksiyona karşı bu hayvanların savunma mekanizmasının yatanlardan daha güçlü yanıt vermiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca yatan sepsis şüpheli buzağuların LYM, MID, GRA, %MID, RBC ve PLT değerleri ayakta duran buzağuların değerlerine göre daha düşük olduğu

saptanmış olmakla birlikte iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda standart sapmaların çok yüksek olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmemiştir (Tablo 3.2.2). Bununla birlikte ölen ve ayakta duran hayvan sayılarının azlığı ve parametrelerdeki en düşük ve en yüksek değerler arasındaki farkın çok yüksek olması nedeniyle elde edilen hemogram verileri ile prognostik değerlendirmenin yapılması oldukça güçtür. Yapılan çalışmada sınırlı sayıda hayvan kullanılmış olup sepsis süreci tedavi boyunca ve sonrasında takip edilememiştir. Prognostik değerlendirmenin yapılabilmesi için ise daha çok sayıda buzağı ile ve sepsis süreci takip edilerek yapılacak örneklemelerin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Buzağılarda yapılan çalışmalar biyokimyasal parametrelerin neonatal dönemde yaşa ve kolostrum alıp almamasına göre değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Aydoğdu ve Güzelbektaş, 2018, Brar ve ark., 2014, Egli ve Blum, 1998, Kurz ve Willet, 1991, Jezek, 2006, Jezek 2007, Klinkon ve Jezek, 2012, Knowles ve ark., 2000, Lassen, 2004, Maden 2004, Mahri ve ark., 2007, Pekcan ve ark., 2013, Tothova ve ark., 2016,). Kolostrum almış buzağılarda ilk günlerde serum TP, Ig, AST, GGT, ALP ve LDH seviyeleri yükseldiği daha sonra düşmeye başladığı belirlenmiştir (Aydoğdu ve Güzelbektaş, 2018, Brar ve ark., 2014, Jezek, 2006, Jezek 2007, Klinkon ve Jezek, 2012, Knowles ve ark., 2000, Kurz ve Willet, 1991, Mahri ve ark., 2007, Muri ve ark 2005, Pekcan ve ark., 2013, Tothova ve ark., 2016, Tyler ve ark., 1998). Bu nedenle yapılacak biyokimyasal değerlendirmelerde buzağının yaşı ve kolostrum alıp almadığına dikkat edilmesi önerilmektedir (Jezek, 2006, Jezek 2007, Klinkon ve Jezek, 2012, Knowles ve ark., 2000, Mahri ve ark., 2007, Muri ve ark., 2005).

Serum üre konsantrasyonu alınan besine bağlı olup kreatinin ile birlikte böbrek hastalıklarını belirlemede kullanılır. Buzağılarda serum üre düzeyinin artması protein yıkımının artmasını gösterir ve aynı zamanda süren ishallere sonucu dehidrasyona bağlı olarak artmaktadır (Himanshu, 2010, Kaneko, 1997, Kaur ve ark., 2006, Klinkon ve Jezek, 2012, Maach ve ark., 1992, Santos ve ark., 2002, Seifi ve ark., 2006). Kreatinin ise kaslarda sentezlenmekte ve idrarla atılmaktadır. Serumdaki konsantrasyonu beslenmeye bağlı değildir. Glomerular filtrasyonun ciddi boyutta bozulduğu böbrek hastalıklarında serum düzeyi artmaktadır (Kaneko, 1997, Seifi ve ark., 2006). Buzağılarda doğumdan sonrası 4. güne kadar serum kreatinin seviyesi yüksek olarak belirlenmiştir (Klinkon ve

Jezeq, 2012). İshalli neonatal buzağlarda yapılan çalışmalarda ise serum üre ve kreatinin seviyelerinde artışlar saptanmıştır (Başer ve Civelek, 2013, Himanshu, 2010, Santos ve ark., 2002, Seifi ve ark., 2006, Sinah ve ark., 2014). Yapılan mevcut çalışmada da önceki çalışmalar benzer şekilde serum ÜRE ($p<0,001$) ve KREA ($p<0,001$) seviyeleri sepsis şüpheli buzağlarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 3.3.1). Yapılan çalışmada sepsis şüpheli buzağlarda aynı zamanda %-5-%10 aralığında dehidrasyon belirlenmiştir. Dolayısı ile sepsis şüpheli buzağlardaki ÜRE ve KREA değerlerindeki artış dehidrasyonda gelişen hipovolemiye bağlı olarak böbreklere yeterince kan akışının sağlanamaması ve bunun sonucunda üre ve kreatinin kandan yeterli düzeyde uzaklaştırılamaması olduğu düşünülmektedir. Çalışmada elde edilen ÜRE ve KREA düzeylerindeki artışlar sepsis şüpheli neonatal buzağlarda böbrek fonksiyonlarının negatif yönde etkilendiğini ortaya koymakta olup bu durum sepsis olgularında tanı, tedavi ve prognoz yönünden göz önünde bulundurulmalıdır.

T.BİL eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğinde yıkımlanması sonucu hem molekülünden üretilir. Plazmada indirekt bilirubin olarak bulunur ve albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde konjuge olarak direkt bilirubin halinde bağırsaklara taşınır (Kaneko, 1997, Klinkon ve Jezeq, 2012). Serumda T.BİL artışı safra durgunluğu, karaciğer hastalıkları ve hemolitik anemilerde görülür. İndirekt bilirubin prehepatik olarak eritrosit yıkımlanması sonucu ve karaciğer kökenli olarak bilirubin konjuge edilememesi sonucu artarken, direkt bilirubin ise karaciğer hastalıkları, safra durgunluğu ve safranın ince bağırsaklara akışının engellendiği durumlarda artmaktadır (Kaneko, 1997, Kaneko, 2008, Klinkon ve Jezeq, 2012). Yeni doğanlarda fetal hemoglobin yıkımlanmasına bağlı olarak T.BİL seviyesinin yükseldiği ve bunun 6-14 gün içinde normal seviyeye döndüğü rapor edilmiştir (Kaneko, 1997, Kurz ve Willet, 1991, Klinkon ve Jezeq, 2012, Mohri ve ark., 2007, Tennant 1997). İshalli buzağlarda yapılan birçok çalışmada serum T.BİL ve D.BİL seviyelerinde artış belirlenmiş olup bu artış karaciğer ve safra kanalı yıkımlanmalarına bağlanmıştır (Santos ve ark., 2002, Bozukluhan ve ark., 2017). Yapılan mevcut çalışmada ise sepsis şüpheli neonatal buzağların T.BİL ($p<0,01$) ve D.BİL ($p<0,001$) düzeylerinde önemli artışlar belirlenmiştir (Tablo 3.3.1). Sepsis şüpheli buzağlarda T.BİL'deki artışların her ne kadar fetal hemoglobin yıkımlanmasından kaynaklanabileceği mümkündür özellikle D.BİL'de de artışların olması ve bu artışların kontrol grubundan

daha yüksek olması bunun kaynağının aynı zamanda karaciğer veya safra durgunluğunun da olabileceği ihtimali ortaya çıkmaktadır.

Buzağılarda TP seviyesinin kolostrum alınması ile birlikte arttığı saptanmış olup Ig ile TP'nin buzağılarda ilk gün ölçülmesi buzağının yeterli düzeyde kolostrum alıp almadığının belirlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Jezek, 2006, Klinkon ve Jezek, 2012, Muri ve ark 2005, Tothova ve ark., 2016, Tyler ve ark., 1998). Buzağılarda Ig seviyelerinin ise kolostrum alınması ile birlikte ilk 2 gün artış gösterdiği daha sonra Ig'lerin bağırsaklarda yıkımlanması ile birlikte düşüşe geçtiği ve buzağının daha az düzeyde Ig sentezlemesi ile de bu düşüşün bir süre daha devam ettiği belirlenmiştir (Brar ve ark., 2014, Klinkon ve Jezek, 2012). İshalli neonatal buzağılarda yapılan çalışmalarda ise TP ve Ig düzeylerinin azalışı yetersiz kolostrum alınmasına, artışı ise dehidrasyona bağlanmıştır (Asati ve ark., 2008, Santos ve ar. 2002, Seifi ve ark., 2006). Buzağılarda sepsis kriteri olarak da pasif immun transfer yetmezliğinin varlığı, Ig düzeyinin düşüklüğü, toksik nötrofil artışı ve kreatinin düzeyinin yüksekliği dominant sepsis bulgular olarak kabul edilirken, %HCT artışı, TP düşüşüne PaCO₂ artışı veya PaO₂ düzeyindeki düşüşler gibi parametrelerin ise değişken sepsis parametreleri olduğu öne sürülmektedir (Lofstedt ve ark., 1999, Pardon ve Depres, 2018). Yapılan mevcut çalışmada ise TP (p<0,01) ve Ig (p<0,001) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler belirlenmiştir. (Tablo 3.3.1). Bu bulgulara ek olarak ayrıca sepsis şüpheli buzağılardan 10 (%50) adedinin TP değerinin 2g/dl'nin altında ve 4 (%20) hayvanında Ig değerinin 20g/L'nin altında olduğu belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağılarda dehidrasyona rağmen TP ve Ig değerlerinde düşüşlerin olması aynı zamanda bu buzağıkların yetersiz düzeyde kolostrum aldığını göstermektedir. Ayrıca sepsisin gelişmesi ve buzağıkların çoğunda enterit gibi enfeksiyon tablosunun da olması pasif immun transfer yetmezliğinin olduğunu desteklemektedir.

Albumin karaciğerde sentezlenmekte olup serum konsantrasyonu karaciğerin gelişmişliği ve fonksiyon yeteneğine bağlıdır. Buzağılarda yapılan bazı çalışmalarda ALB seviyesinin doğumdan sonra kısa süreli arttığı (Jezek, 2006, Kaur ve ark., 2006, Klinkon ve Jezek, 2012, Knowles ve ark., 2000) bazı çalışmalarda ise önce kısa süreli düştüğü ve sonra artış gösterdiği (Bednarski ve ark., 2015, Lassen, 2004, Santos ve ark., 2002, Tothova ve ark, 2016) rapor edilmiştir. Buzağılarda uzun süren ishallerde ise hipalbumineminin sebebi karaciğerin zarar görmesi ve artmış protein kullanımına bağlı

olduğu ileri sürülmektedir (Jezek, 2007, Knowles ve ark, 2000). Bununla birlikte ishalleri buzağılarda yapılan bir çalışmada ise ALB seviyesi dehidrasyon nedeniyle yüksek olduğu belirtilmiştir (Brar ve ark., 2014). Yapılan mevcut bu çalışmada ise serum ALB düzeyi sepsis şüpheli buzağılarda kontrol grubu değerlerine göre önemli düzeyde düşük ($p<0,001$) bulunmuştur (Tablo 3.3.1). Bu düşüşün muhtemel nedeni sepsiste ortaya çıkan şiddetli yangı ve dehidrasyona bağlı kan perfüzyonunun düşmesi sonucu karaciğer fonksiyonlarının da negatif yönde etkilenmesi olabilir. Daha önceki çalışmalarda da rapor edildiği gibi ishalleri ve sepsis gelişmiş buzağılarda karaciğer de zarar görmekte ve fonksiyonları bozulmaktadır (Bazukluhan ve ark., 2017, Jezek, 2007, Knowles ve ark, 2000). Dolayısı ile bu çalışmada da düşük düzeyde ALB belirlenmesi karaciğerin yeterli düzeyde ALB sentezleyemediğini veya artmış protein yıkımını gösterebilir.

AST birçok dokuda bulunmakta olup yumuşak doku yıkımının iyi bir indikatörü olarak kabul edilmektedir. Bu enzim yoğun olarak kalp, iskelet kası ve karaciğer hücrelerinde stoplazma ve mitokondrilerde bulunur. Bu hücrelerde yıkımın veya membran geçirgenliğinin bozulduğu durumlarda serumdaki AST aktivitesi yükselmektedir (Kenako, 1997, Kaneko, 2008, Klinkon ve Jezek, 2012). ALP ise karaciğer, bağırsak ve kemik hücrelerinde bulunur ve hızlı büyüyen genç hayvanlarda kemik kökenli olarak yükseldiği bildirilmiştir (Kaneko, 1997). Serum ALP aktivitesinin gastroentestinal yangı sonucu yıkılan bağırsak hücreleri, kolastasis, osteoplastik ve osteoplastik aktivite artışı, hepatoselüler sirkülasyonun bozulması, karaciğer yıkımına ve strese bağlı olarak arttığı ortaya konulmuştur (Kaneko, 1997, Klinkon ve Jezek, 2012). Gamma glutamyl transferaz (GGT) enzimi en yüksek olarak safra kanalı ve böbrek hücrelerinde bulunur. Serum GGT aktivitesinin yükselmesi safra durgunluğu ve safra kanalı yıkımına işaret eder (Kaneko, 1997, Kaneko, 2008, Klinkon ve Jezek, 2012). Ayrıca kolostrum alan buzağılarda hızla yükseldiği ve 20 gün içinde normal seviyeye indiği bildirilmektedir. Yeni doğanlarda serum GGT aktivitesinin düşük olması yetersiz kolostrum alınmasına işaret olarak kabul edilebilir (Klinkon ve Jezek, 2012). Laktat dehidrojenaz (LDH) enzimi hemen hemen bütün dokularda bulunmakta olup yoğun olarak karaciğer, kalp, böbrek, kas ve eritrositlerde bulunur. Serum düzeyindeki artışlar genellikle kas nekrozu, karaciğer hasarı ve hemolizlerde ortaya çıkmaktadır (Kaneko, 1997). İshalleri neonatal buzağılarda yapılan çalışmalarda serum LDH düzeyinin arttığı ve bunun karaciğer paranzim yıkımını ve kalp hasarından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Sobiech

ve Kuleta, 2006). İshalli buzağılarda toksemiye bağlı karaciğer hasarı sonucu ALT; AST ve GGT seviyelerinde artış olabileceği ifade edilmektedir (Aydoğdu ve Güzelbektaş, 2018, Başer ve Civelek, 2013, Bozukluhan ve ark., 2017, Sobiech ve Kuleta, 2006). Yapılan mevcut çalışmada sepsis şüpheli buzağılarda AST ($p<0,01$) ve LDH ($p<0,0001$) değerlerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Sepsis şüpheli buzağılarda ALP düzeyi yüksek olmakla birlikte kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sepsis şüpheli buzağıkların GGT seviyeleri ise kontrol grubu değerlerine benzer olduğu saptanmıştır. Serum AST, LDH, GGT, ALP düzeyleri kolostrum almış buzağılarda yüksek olduğu rapor edilmiş olmakla birlikte kontrol grubu buzağıklarında kolostrum aldığı ve aynı yaş grubu olduğu düşünüldüğünde bu çalışmada elde edilen farkların kolostrumdan kaynaklanmadığı bunun aksine başka bir kaynaktan köken aldığı düşünülebilir (Brar ve ark., 2014, Jezek, 2006, Jezek 2007, Klinkon ve Jezek, 2012, Knowles ve ark., 2000, Kurz ve Willet, 1991, Mahri ve ark., 2007, Muri ve ark 2005, Pekcan ve ark., 2013, Tothova ve ark., 2016, Tyler ve ark., 1998). Dolayısı ile yapılan bu çalışmada AST düzeyindeki artış daha önceki çalışmalarda vurgulandığı gibi sepsis sonucu gelişen karaciğer yangısından kaynaklanabileceği buna karşın ALP'deki artışın ise gastrointestinal yangıya bağlı bağırsak hücrelerindeki yıkımlanma, safra kanalı yangısı, koleoastasis, hepatoselüler kan sirkülasyonun bozulması ve stres sonucu olabileceği düşünülmektedir (Aydoğdu ve Güzelbektaş, 2018, Başer ve Civelek, 2013, Bozukluhan ve ark., 2017, Kaneko, 1997, Klinkon ve Jezek, 2012, Sobiech ve Kuleta, 2006.). Sepsisli buzağılarda GGT düzeyinin yükseliş göstermemesi ise TP ve Ig bulgularının da desteklediği gibi yetersiz kolostrum alınması ile ilişkilendirilebilir (Klinkon ve Jezek, 2012). Yapılan bu çalışmada ayakta duran ile yatansepsis şüpheli buzağıkların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olmadığı belirlenmiştir. Ancak biyokimyasal parametrelerdeki değişim yatan hayvanlarda daha çok sayıda buzağıda belirlenmiş olup bu bulgular ışığında sepsisin yatan buzağılarda daha etkili ve daha şiddetli seyrettiği söylenebilir.

Sepsisli insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda hipovolemi, arteriyel damar tonusunun azalması, venöz dilatasyondan dolayı venöz kanın geri dönüşünün aksaması ve myokardial depresanların salınması sonucu hipotansiyonun geliştiği rapor edilmiştir (Al-Kahafaji ve ark., 2017, Kakihana ve ark., 2016, Landesberg ve ark., 2015, Lv ve Wang, 2016, Merx ve Weber, 2007, Ying Li ve ark., 2013). Sepsis veya septik şokta biventriküler

dilatasyon gelişmekte, hem sistolik hem de diastolik kan pompalama gücünde azalma ve hipotansiyon şekillendiği bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak da kalp kası kontraksiyon gücünü düşüren ve mitokondriye zarar veren sepsiste artan yangısal ürünler olduğu ileri sürülmektedir (Al-Khafaji ve Pinsky 2017, Kakihana ve ark., 2016, Kumar ve ark., 2000, Landesberg ve ark., 2015, Merx ve Weber 2007, Osterbur ve ark 2014, Ying Li ve ark., 2013). Sepsisli buzağılarda yapılan çalışmalarda da hematolojik ve metabolik değişimlerin yanında kalp fonksiyonlarının da etkilendiği belirlenmiştir. Bu çalışmalarda buzağılarda kalp kontraksiyon gücü ile kan pompalama volümünün düştüğü, taşikardi yada bradikardinin geliştiği buna bağlı hipotansiyon, hipovolemi, deri ve ekstremitelerde soğuma, idrar miktarında azalma gibi semptomların da ortaya çıktığı belirlenmiştir (Bedenici 2016, Cho ve Yoon 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Naseri, 2017, Smith 2015, Özkan ve Akgül 2004, Pardon ve Depres, 2018).

Günümüzde kalp hasarının ve kalp yetmezliklerinin belirlenmesinde birçok kalp biyobelirteçleri kullanılmaktadır. Bu biyomarkırlar arasında Pentraksin-3, soluble FAS proteini (sFAS), LDH (LDH₁), CK-MB, kardiyak troponinler (cTn-I, cTn-T) ve natriuretik proteinler (NT-proANP, ANP, NT-proBNP ve BNP) yer almakta olup bunlardan kardiyak troponinler ve natriuretik proteinlerin spesifitesi ve duyarlılığı yüksek olduğundan özellikle insan ekimliğinde önerilmekte ve tercih edilmektedir (Albert ve ark., 2000, Aygün ve Yıldız, 2018, Hanedan ve ark., 2015, Hori ve ark., 2009, Ibrahim ve Januzzi, 2016, Kimmenade ve Januzzi 2012, McMurray ve ark., 2012, Schreiber ve Schraga, 2016, Wu 2012). LDH, AST, CK-MB kalp kası hasarlarında kullanılmakla birlikte kalp dışında gastroentestinal, iskelet kası, karaciğer, böbrekler ve eritrositler gibi başka kaynaklardan da köken aldıklarından dolayık kalp hasarının belirlenmesinde yeterli ve spesifik olmadığı bildirilmektedir (Kenako, 1997, Kaneko, 2008, Klinkon ve Jezek, 2012, Aslani ve ark., 2013, Köse ve Maden 2013, Sobiech ve Kuleta, 2006). Yapılan mevcut çalışmada sepsis şüpheli buzağılarda CK-MB değeri ($p < 0,001$) kontrol grubu buzağuların değerlerine göre önemli düzede yüksek bulunmuştur (Tablo 3.4.1). Çalışmada hesaplanan kesim noktası (cut-off) değerleri dikkate alındığında bütün sepsis şüpheli buzağılarda değil ancak en az %50'sinde CK-MB düzeyinde yükselişler belirlenmiştir. Bu yükseliş çalışmalarda belirtildiği gibi kalp hasarı kökenli olabileceği gibi böbrek veya gastroentestinal yangıya bağlı olarak da artmış olabilir (Benjamin ve ark., 2002, Kaneko, 1997).

Yapılan bu çalışmada kalp hasarını gösteren cTn-I değerleri ($p<0,05$) sepsis şüpheli buzağılarda kontrol grubu değerlerine göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 3.4.1). Sepsis şüpheli buzağuların cTn-I değerleri hayvanlar arasında farklılık göstermiş olup kesim noktası (cut-off) dikkate alındığında 7 (%35) buzağıda cTn-I değerlerinin çok yüksek olduğu belirlenmiştir. Mevcut sonuçlar incelendiğinde sepsis şüpheli buzağuların bir kısmında kalp hasarının veya ventriküler dilatasyonun gelişmiş olabileceği ön plana çıkmaktadır. Bunun muhtemel nedenleri arasında ise insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi sepsis ve mevcut çalışmada belirlenmiş olan dehidrasyona bağlı olarak gelişmiş hipovolemi, hipoksi, hipoperfüzyon ve sepsise bağlı yangı, bakteriyel endotoksemi ve sitokin üretimi yer alabilir (Albayrak ve Kabu, 2016, Chow ve ark., 2017, Hand 2016, Kroff ve ark., 2006, McEvay ve ark., 2015, Peek ve ark., 2008, Xu ve ark., 2013, Whelton ve ark., 2017). Buzağılarda gelişen dehidrasyona bağlı olarak hipovolemi, hipotansiyon ve bu çalışmada da belirlenmiş olan düşük arteriyel kan O₂ düzeyi (SpO₂) kalp oksijen ihtiyacının karşılanamamasına neden olmakta ve bu myokardial hasar ile sonlanabilmektedir (Kırbaş ve ark., 2015, Peek ve ark., 2008). Mevcut çalışmada sepsisin etiyojisi belirlenmemiş olup sepsis kriterlerine uyan buzağular çalışmaya dahiledilmiştir. Çalışmada bazı hayvanlarda cTn-I düzeyinin yüksek bazılarında ise normal düzeyde olması muhtemelen sepsisin etiyojisindeki ve sepsisin şiddetindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Benzer sonuçlar yoğun bakımda yatan sepsisli insanlarda da elde edilmiş olup bazı hastalarda cTn-I değerleri normalken bazı hastalarda ise yüksek bulunmuş ve bunun sebebi sepsisin etiyojisindeki ve sepsisin şiddetindeki farklılıklara bağlanmıştır (Kroff ve ark., 2006; Mair ve ark., 1995, Spies ve ark., 1998). Ayrıca insanlarda yapılan bazı çalışmalarda kalp hasarı geliştikten 4-6 saat sonra cTn-I' salınmaya başladığı ve erken dönemde hastalarda cTn-I'nin yükselmediği vurgulanmıştır (El Khuffash ve Molly, 2008, Hamm ve ark., 2002). Bununla birlikte çalışmada kullanılan sepsis şüpheli buzağuların büyük bir çoğunluğunda (%70) çeşitli derecelerde ishal mevcutken bir kısmında ise ishal yok ancak sepsis kriterlerimevcut idi. Ayrıca sepsisin etiyojisinin belirlenmemiş olması ve buzağuların ilk gün tedaviden sonra hayvan sahipleri tarafından götürülmesi nedeniyle bu hayvanlara uygulanan tedavinin devamlılığı ve bakım beslenme şartları kontrol altına alınamamıştır. Dolayısı ile bazı hayvanlar hasta sahibi götürdükten sonra yetersiz tedavi ve kötü bakım besleme şartları nedeniyle ölmüş ve cTn-I değerleri daha sonraki süreçte yükselmiş veya değişime uğramış olabilir. Yapılan

çalışmada bu nedenle cTn-I'nin yaşayan ve ölen hayvanlarda prognostik önemi ortaya çıkarılamamıştır. cTn-I'nin prognostik öneminin ortaya çıkarılabilmesi için daha fazla hayvanla ve daha sık ve uzun süre örneklemelerin yapılması gerekmektedir.

Natriuretik peptidlerden NT-proANP ve ANP atrial yetmezliklerde atriumdan salgılanırken, NT-proBNP ve BNP ventriküler yetmezliklerde ventrikül miyokardiumundan salgılanırlar (Chiuchiu ve ark., 2008, Hall 2004, Schreiber ve Schraga, 2016). Kan basıncının arttığı veya kalp dilatasyonunun şekillendiği durumlarda seviyesi artan NT-proBNP kanda 60-120 dakika kadar yüksek düzeyde kalmakta ve sonra elimine edilmektedir (Hall 2004, Schreiber ve Schraga 2016). Bununla birlikte sepsis ve septik şoklu insanlarda yangıya bağlı olarak BNP ve NT-proBNP'nin ikincigünden itibaren yükselmeye başladığı, sepsisin şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı, kısa süre sonra düşmeye başladığı veya sepsisten sonra hızla düştüğü belirlenmiştir. Sepsis veya septik şok olgularında BNP ve NT-proBNP düzeyindeki artışın yangı doğurucu faktörlerin (sitokinler, TNF- α ve IL-6) miyokardial kasılma gücünü baskılamasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Ayrıca sepsis ve septik şoklu hastalarda kalp yetmezliğinin olduğu olgularda plazma BNP ve NT-proBNP'deki artışın çok daha fazla ve uzun süreli olduğu saptanmıştır (Li ve ark., 2013, Lin ve ark., 2016, Morkart ve ark., 2007, Parnillo, 1993, Roch, 2007, Zhang ve ark., 2013). Bu çalışmalarda sepsis, septik şoklu ve kalp yetmezliği olan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin tedaviden sonra düştüğü ve ölen hastalarda yaşayanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda kalp yetmezliğinin belirlenmesinde ve bu hastaların prognozunda kullanılabilecek iyi bir biyobelirteç olduğu rapor edilmiştir. (Li ve ark., 2013, Lin ve ark., 2016, Varpulo ve ark., 2007). Ancak bazı çalışmalarda sadece sepsis veya septik şok olan hastaların bazılarında BNP ve NT-proBNP'nin yükselmediği ve ölüm indikatörü olarak uygun olmadığı ileri sürülmüştür (Morkart ve ark., 2007, Roch, 2007, Li ve ark., 2013, Lin ve ark., 2016). Bununla birlikte insan hekimliğinde akut kalp yetmezliği ve prognozunun belirlenmesinde NT-proBNP ve BNP Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2012 yılından bu yana uygulanması gereken testler olarak önerilmektedir (McMurray ve ark., 2012, Wu 2012). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda konjenital kalp yetmezliği olan buzağılarda plazma ANP seviyesi oldukça yüksek bulunmuş ve tanı amaçlı olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Hori ve ark., 2009). Köpeklerde konjestif kalp yetmezliği ve kapak yetmezliklerinde plazma BNP düzeyinin arttığı ve ölüm oranı ile bu artış arasında bir paralellik olduğu ileri sürülmüştür.

(DeFrancesco ve ark., 2007, Kanno 2016, MacDonagh ve ark., 2003). Ayrıca köpeklerde sepsis, pulmoner hipertansiyon ve şiddetli solunum sistemi hastalıklarında da NT-proBNP'nin arttığı saptanmış ancak artış derecesi kalp yetmezliğine göre daha düşük bulunmuştur (DeFrancesco ve ark., 2007, DeFrancesco2011). Daha önce yapılan çalışmalarda sepsisli buzağılarda kalp yetmezliği belirlenmiş olup mevcut çalışmada elde edilen bulguları desteklemektedir (Bedenici 2016, Cho ve Yoon 2014, Constable ve ark., 2016, Fecteau ve ark., 1997, Fecteau ve ark., 2009, House ve ark., 2008, Pardon ve Depres, 2018, Özkan ve Akgül 2004, Smith 2015). Bununla birlikte yapılan mevcut çalışmada ilk defa sepsisli buzağılarda NT-pro-BNP'nin arttığı ($p<0,05$) saptanmıştır. Sepsisli buzağılarda NT-proBNP düzeyindeki artış ve buna ek olarak CK-MB ve cTn-I bulgularındaki artış dikkate alındığında sepsisin buzağılarda kalp yetmezliğine neden olduğu söylenebilir. Ayrıca bu artış sepsisin etiyolojisinde önemli bir yer tutan Gram negatif bakterilerden kaynaklanan endotoksemi sonucunda artan yangı mediatörleri ve bunların etkisi ile gelişen miyokardial depresyon ve ventriküler dilatasyon sonucu şekillenmiş olabilir (Bedenice ve ark., 2016, Constable ve ark., 2016, Kumar ve ark., 1996, Li ve ark., 2013, Lin ve ark., 2016, Morkart ve ark., 2007, Smith, 2015, Zhang ve ark., 2013). İnsanlarda sepsis ve septik şoklu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetmezliği gelişmemiş hastalarda ikinci günden itibaren ve kısa süreli olarak arttığı, bu artışın sepsisin şiddeti ile doğru orantılı olduğu ve bütün hastalarda artışın saptanamadığı belirlenmiştir (Lin ve ark., 2016, Morkart ve ark., 2007, Roch, 2007, Zhang ve ark., 2013). Yapılan mevcut çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup sepsis şüpheli buzağuların %30'unda NT-proBNP düzeylerinde artışlar saptanmıştır. Tüm sepsis şüpheli buzağılarda artışın belirlenememesi muhtemelen sepsisin süreci ve şiddeti ile ilgili olabilir. Ayrıca sepsis bazı hayvanlarda etiyolojiye bağlı olarak kalp yetmezliğine neden olmayabilir veya bazı hayvanlarda getirildiğinde henüz kalp yetmezliği gelişmemiş olabilir.

Toksik ve proinflatuvar etkiye sahip olan histon sepsis gibi şiddetli yangısal olgularda yangıya bağlı endotelial bozukluklar ile organ yetmezliği sonucu zarar görmüş hücrelerden kana verilir. Yangı veya yıkılan dokuların şiddetine bağlı olarak da kandaki düzeyleri atar (Chen ve ark., 2014, Kutcher ve ark., 2012, Xu ve ark., 2009). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda histonun sitotoksik etkili olduğu; karaciğer, böbrek ve akciğer gibi organların yıkılmasında rol oynadığı belirlenmiştir (Abrams ve

ark., 2013, Xu ve ark., 2009, Xu ve ark., 2011). Ayrıca sepsiste gelişen trombositopeni ile renal yetmezlikte histonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Xu ve ark., 2009). Yapılan mevcut çalışmada sepsis şüpheli buzağılarda histon düzeyinin yüksek olması ($p < 0,01$) bu hayvanlarda organ hasarlarının geliştiğini göstermektedir. Çalışmada bazı sepsis şüpheli buzağılarda (%40) histon düzeyi oldukça yüksek iken bazılarında ise normal düzeyde kalmış olup muhtemelen bu da sepsis süreci ve şiddeti ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu çalışmada elde edilen diğer parametrelerden ÜRE, KREA, T.BİL, AST, LDH, cTn-I ve NT-proBNP gibi parametrelerdeki artışlar ile TP ve ALB düzeylerindeki düşüşler dikkate alındığında karaciğer, böbrek ve kalp gibi organların sepsisten etkilendiği ortaya çıkmaktadır (Tablo 3.3.1, Tablo 3.4.1).

Sepsis şüpheli buzağılarda kalp biyomarkırları dikkate alındığında yatan buzağuların değerleri ayakta olan buzağuların değerlerine göre yüksek olduğu belirlenmiş olmakla birlikte bu iki grup arasında istatistiksel farklılıklar belirlenmemiştir. Bununla birlikte kesim nokta (cut-off) değerlerine göre sepsisin daha çok sayıda yatan hayvanda CK-MB, cTn-I, NT-proBNP ve histon H3 değerlerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu bulgular sepsisin ayakta duran (orta şiddette sepsil şüpheli) hayvana göre daha çok sayıda yatan hayvanda (şiddetli sepsis şüpheli) kalp fonksiyonlarının bozulmasına ve organ hasarına neden olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak elde edilen analiz sonuçları sepsisin neonatal buzağılarda klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişime neden olduğunu göstermektedir. Sepsisin yatan hayvanlarda (şiddetli sepsis şüpheli) daha şiddetli seyrettiği ve daha fazla karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olduğudur. Çalışmada sepsis şüpheli buzağılarda belirlenmiş olan CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP düzeylerindeki artışlar sepsisin buzağılarda kalp yetmezliğine neden olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu çalışma ile ilk defa neonatal sepsis şüpheli buzağılarda NT-proBNP ve histon H3 düzeylerindeki artışlar belirlenmiş olup bu artışlar kalp hasarı yanında aynı zamanda diğer organ yıkımlarının da olduğunu göstermektedir. Sepsis şüpheli buzağılardaki kalp yetmezliğinin belirlenmesinde cTn-I, NT-proBNP ve organ hasarlarının belirlenmesinde de histon H3'ün diagnostik biyomarkır olarak kullanılması yararlı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte bu parametrelerin sepsiste buzağılarda prognostik

indikatör olarak öneminin ortaya konulabilmesi için daha çok sayıda hayvanda, daha sık örnekleme ile yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis şüpheli buzağılarda;

- 1- Sepsis şüpheli buzağılarda elde edilen klinik bulgular hastalığın şiddeti ile paralellik göstermektedir.
- 2- Sepsis şüpheli buzağılarda hastalık şiddet ve sürecine bağlı olarak hematolojik parametrelerde normal, artış veya azalış şeklinde gelişen farklı değişimler olduğu belirlenmiştir.
- 3- Sepsis şüpheli buzağılarda TP, ALB ve Ig düzeyinde önemli düşüşler saptanmış olup sepsis şüpheli buzağılarda kolostrumun yeterince alınmadığını göstermektedir.
- 4- Sepsis şüpheli buzağılarda ÜRE ve CREA 'deki artışlar böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu göstermekte olup bu durum özellikle tanı ve tedavide dikkate alınmalıdır.
- 5- Hasta buzağılarda T. BİL, D.BİL, ALB, AST, ALT, LDH, ALP düzeylerindeki artışlar karaciğerin zarar gördüğü ve fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir. Bu hayvanların teşhis ve tedavilerini yaparken sepsise bağlı karaciğer yetmezliğininde gelişebileceği dikkate alınmalıdır.
- 6- Sepsisli buzağılarda serum CK-MB, cTn-I ve ilk defa bu çalışmada belirlenmiş olan NT-proBNP düzeyleri yüksek olarak belirlenmiş olup artışlar sepsisin şiddeti ile paralellik göstermiştir. Analiz edilen kalp markırlarındaki artışlar sepsisin neonatal buzağılarda kalp hasarına neden olduğunu ve kalp fonksiyonlarını bozduğu ortaya koymaktadır. Bu nedenle sepsisli buzağuların teşhis ve tedavisinde kalp yetmezliği de göz önüne alınmalı ve tedavide kalp fonksiyonlarını düzeltmeye yönelik uygulamalarda yapılmalıdır.
- 7- CK-MB, cTn-I ve NT-proBNP düzeyleribazı sepsis şüpheli buzağılarda önemli artışlar gösterirken bazı buzağılarda ise normal düzeylerde kalmıştır. Bu bireysel farklılığın muhtemel nedenleri arasında sepsisin süreci, şiddeti ve etiyolojisindeki farklılıkların olduğu düşünülmektedir.
- 8- Sepsisli buzağılarda cTn-I ve NT-proBNP kalp yetmezliğinin teşhisinde biyomarkır olarak kullanılması yararlı olacaktır.
- 9- Sepsisli buzağılarda bu çalışma ile ilk defa histon H3 düzeyindeki artışlar belirlenmiş olupbu bulgular sepsisin buzağılarda birçok organda hasara yol açtığını

göstermektedir. Dolayısı ile histon H3 sepsisli buzağlarda organ hasarlarının belirlenmesinde yararlı bir biyomarkır olarak kullanılabilir.

- 10- Yatan sepsis şüpheli buzağlarda bazı klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler sepsisin şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
- 11- CK-MB, cTn-I, NT-proBNP, histon H3'un sepsisli buzağların prognozunun belirlenmesi ve ölüm indikatörü olarak öneminin ortaya çıkarılabilmesi için; daha çok sayıda sepsisli buzağı ile, daha sık ve uzun süre örnekleme ve tedavi sonrası takiplerin de yapılacağı kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. KAYNAKLAR

Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, Wang SS, Brohi K, Anja Kipar A, Yu W, Wang G, Toh CH (2013). Circulating Histones Are Mediators of Trauma-associated Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.*, **187**, 160-169.

Aktaş MS, Özkanlar Y, Oruç E, Sözdutmaz İ, Kırbaş A (2015). Myocarditis associated with foot-and-mouth disease in suckling calves. *Veterinar Ski Arhiv.*, **85**, 273-282.

Albayrak H, Kabu M (2016). Determining Serum Haptoglobin and Cytokine Concentrations in Diarrheic Calves. *F Ü Sağ Bil Vet Derg.*, **30**, 113-117.

Al-Khafaji AH, Pinsky MR (2017). Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Sepsis, [http://emedicine.medscape.com/article/169640-overview.\(10.03.2016\)](http://emedicine.medscape.com/article/169640-overview.(10.03.2016)).

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000). Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for there definition of myocardial infarction. *J Am Col Cardiol.*, **36**, 959–969.

Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O (2001). Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, **27**, 965–96.

Apple FS (1999). Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta.*, **284**, 151–159.

Asati CK, Roy S and Roy M (2008). Haemato-biochemical study and diagnosis in calves. *Intas-Polivet.*, **2**, 245-248.

Aslani MR, Mohri M, Movassaghi AR (2013). Serum troponin I as an indicator of myocarditis in lambs affected with foot and mouth disease. *Vet Res Forum*, **1**, 59–62.

Aydoğdu U, Güzelbekteş H (2018). Effect of colostrum composition on passive calf immunity in primiparous and multiparous dairy cows. *Veterinarni Medicina*, **63**, 1–11

- Aygün O and Yıldız R (2018).** Evaluation of thrombomodulin and pentraxin-3 as diagnostic biomarkers in calves with sepsis. *Veterinarni Medicina*, **63**, 313–320.
- Babyak JM, Sharp CR (2016).** Epidemiology of systemic inflammatory response syndrome and sepsis in cats hospitalized in a veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc.*, **249**, 65-71.
- Basoglu A, Baspinar N, Tenori L, Hu X, Yildiz R (2014).** NMR Based Metabolomics Evaluation in Neonatal Calves with Acute Diarrhea and Suspected Sepsis: A New Approach for Biomarker/S *Metabolomics*, **4**, 1-6.
- Başer DF, Civelek T (2013).** Correlations between venous acid-base status and renal function in neonatal calves with acute diarrhea. *Kocatepe Vet J.*, **6**, 25-31
- Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Boesgaard S, Aldershvile J (2003).** NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*, **89**, 150-154.
- Bedenice D, Whitehead C (2016).** A systematic approach to the neurological examination of llamas and alpacas. *Livestock*, **21**, Camelids.
- Bedenice DC (2016).** Overview of Management Of the neonate in Large Animals. Merck Veterinary Manual 11th edition, <http://www.merckvetmanual.com/management-and-nutrition>.(16.5.2017).
- Bednarski M, Kupczynski R, Sobiech P (2015).** Acid-base disorders in calves with chronic diarrhea. *Pol J Vet.*, **18**, 207–215.
- Benjamin JF, Tang WHW, Lente FV, Peacock WF, Francis GS (2002).** Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.*, **40**, 2065-2071.
- Bozukluhan K, Merhan O, Gökçe Hİ, Deveci HA, Gökçe G, Ongun M, Maraşlı Ş (2017).** Alterations in lipid profile in neonatal calves affected by diarrhea. *Veterinary World*, **10**, 786–789.

Brady CA, Otto CM, Van Winkle TJ, King LG (2000). Severe sepsis in cats: 29 cases. *J Am Vet Med Assoc.*, **217**, 531-535.

Brar APS, Sood NK, Ahuja CS, Sandhu BS, Gupta K, Singh CK (2014). Serum biochemical changes in neonatal diarrhoeic calves of different age groups. *Indian J Vet Pathol.*, **38**, 14-17.

Brar TK, Singh KD, Kumar A (2015). Effect of different phases of menstrual cycle on heart rate variability (HRV). *J Clin Diagn Res.*, **9**, 1-4.

Carré JE, Singer M (2008). Singer Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach, *Biochim Biophys Acta.*, **1777**, 763–771.

Castello MF, Drobatz KJ, Aronson LR, King LG (2004). Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases. *JAVMA.*, **225**, 897-902.

Chen R, Kang R, Fan XG, Tang D (2014). Release and activity of histone in diseases. *Cell Death and Disease*, **5**,1-9.

Chiurciu V, Izzi V, D'Aquilio F, Carotenuto F, Di Nardo P, Baldini PM (2008). Brain natriuretic peptide (BNP) regulates the production of inflammatory mediators in human THP-1 macrophages. *Regulatory Peptides*, **148**, 26–32.

Cho Y-il, Yoon K-jin (2014). An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *J Vet Sci.*, **15**, 1–17.

Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg Januzzi JL, Kiernan MS, Wang TJ, Yancy CW, Zile MR (2017). Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.*, **135**, 1-38.

Civelek T, Kav K, Camkerten İ, Çelik HA, Acar A (2007). Bacterial pneumonia in neonatal calves on serum lipids. *Bull Vet Inst Pulawy.*, **51**, 503-507.

Constable, PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W (2016). *Veterinary Medicine*, 11th ed, Saunders Ltd. China, p: 57-67.

Daniels L, Maisel S (2007). Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology.*, **25**, 2357-2368.

DeFrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ (2007). National hospital discharge survey:2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat 13*, **165**, 1-209.

DeFrancesco T (2011). Cardiac Biomarkers. *NAVC Clinician's Brief*.
<https://www.cliniciansbrief.com/article/cardiac-biomarkers> (15.03.2018).

Diniz PP, de Moraes HS, Breitschwerdt EB, Schwartz DS (2008). Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J Vet Intern Med.*, **22**, 1136–1143.

Egli CP, Blum JW (1998). Clinical, haematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling simmentaler calves held in a cow-calf operation. *Zentralbl Veterinar med A.*, **45**, 99-118.

El-Khuffash AF, Molloy EJ (2008). Serum troponin in neonatal intensive care. *Neonatology*, **94**, 1-7.

Fecteau G, Pare J, Van Metre DC, Smith BP, Holmberg CA, Guterbock W, Jang S (1997). Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. *Can Vet J.*, **38**, 101-104.

Fecteau G, Smith BP, George LW (2009). Septicemia and meningitis in the newborn calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **25**, 195-208.

Gasparavic V, Dakovic K, Gornik I, Radonic R (2014). Severe Acute Pancreatitis as a Part of Multiple Dysfunction Syndrome. *Coll Antropol.*, **38**, 125–128.

Hall C (2004). Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Failure.*, **6**, 257-260.

Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA (2002). Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*, **106**, 2871-2872.

Hand L (2016). *High-Sensitivity Troponin Test Yields Only Modest Benefit in Assessing Chest Pain in ER* *Circulation*, Medscape.

Hanedan B, Kirbaş A, Dorman E, Timurkan MÖ, Kandemir FM, Alkan Ö (2015). Cardiac Troponin-I Concentration In Weaned Calves With Bovine Respiratory Disease: *Acta Veterinaria-Beograd.*, **65**, 454-462.

Himanshu (2010). *Clinico-pathologic and therapeutic studies on enteritis in neonatal calves.* Department of Veterinary Medicine, CSK Himachal Pradesh Veterinary University, Jalandhar-151 003 (H.P.) India.

Hori Y, Kikuchi M, Nakagawa A, Yonezawa T, Miura H, Ohnami Y (2009). Plasma Atrial Natriuretic Peptide in Healthy Calves and Calves with Congenital Heart Disease. *J Vet Intern Med.*, **23**, 653–656.

House AM, Irsik M, Shearer JK (2008). *Sepsis, Failure of Passive Transfer, and Fluid Therapy in Calves.* 1 Veterinary Medicine-Large Animal Clinical Sciences Department publications, <http://www.calfology.com>, p: 1-5.

Ibrahim NE, Januzzi JL (2016). Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clinical Chemistry*, **62**, 1373.

İçen H, Arserim NB, Işık N, Özkan C, Kaya A (2013). Prevalence of Four Enteropathogens with Immunochromatographic Rapid Test in the Feces of Diarrheic Calves in East and Southeast of Turkey. *Pak Vet J.*, **33**, 496-499.

Jezeq J (2007). *The dynamics of serum immunoglobulin concentrations and hematological and biochemical parameters in the period to the age of 24 weeks in differently reared calves*, p: 172, Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Ljubljana, Slovenija.

Jezeq J, Klocic M, Klinkon M (2006). Influence of age on biochemical parameters in calves. *Bull Vet Inst Pulawy.*, **50**, 211–214.

Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi M, Yasuda T (2016). Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of Intensive Care.*, **4**, 1-10.

Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (2008). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. p: 364-390.6th ed. Academic Press, New York. ABD.

Kaneko JK (1997). *Clinical biochemistry of domestic animals*, 5th ed, Academic pres, San Diego, p: 413.

Kanno Y, Yoshihisa A, Watanabe S, Takiguchi M, Yokokawa T, Sato A, Miura S, Shimizu T, Nakamura Y, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Saitoh S, Takeishi Y (2016). Prognostic significance of insomnia in heart failure. *Circ J.*, **80**, 1571-1577.

Karapınar T, Dabak DÖ, Kuloğlu T, Bulut H (2010). High cardiac troponin I plasma concentration in a calf with myocarditis. *Can Vet J.*, **51**, 397–399.

Karapınar T, Eroksuz Y, Beytut E, Sozdutmaz I Eroksuz H, Dabak M (2012). Increased plasma cardiac troponin I concentration in lambs with myocarditis. *Vet Clin Pathol.*, **41**, 375-81.

Kaur K, Randhawa SS, Chhabra S (2006). Haemato-biochemical profile of diarrhoeic dairy calves affected with colibacillosis. *Indian Journal of Veterinary Medicine.*, **26**, 9-11.

Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, deLaforcade-Buress AM, Berg JR, Silverstein DC, Montealegre CD, Jutkowitz LA, Adamantos S, Ovbey DH, Boysen SR, Shaw SP (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases. *J Am Vet Med Assoc.*, **236**, 83-87.

Kırbaş A, Timurkan MÖ, Kandemir FM (2015). Cardiac troponin-I concentration in weaned calves with bovine respiratory disease. *Acta Veterinaria-Beograd.*, **65**, 454-462.

Kim I, Choi YH, Chung HC, Rha SY, Kim BS (2004). Statistical method of determining a cut off value between normal and disease groups. *Bulletin of Informatics and Cybernetics.*, **36**, 63-72.

Kimmenade RRJ, Januzzi JL (2012). Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem.*, **58**, 127-138.

King EG, Bauza GJ, Mella JR, Remick DG (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest.*, **94**, 4–12.

Klinkon M, Jezek J (2012). Values of blood variables in calves. 302-320.

https://www.researchgate.net/publication/290488632_Values_of_blood_variables_in_calves. (20.10.2018).

Knowles TG, Edwards JE, Bazeley KJ, Brown SN, Butterworth A, Warriss RD (2000). Changes in the blood biochemical and haematological profile of neonatal calves with age. *Veterinary Record.*, **147**, 593-598.

Köse Sİ, Maden M (2013). Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.*, **2**, 1-8.

Kroff S, Katus HA, Giannitsis E (2006). Differential diagnosis of elevated troponins. *BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society Heart*, **92**, 1320-1320.

Kumar A, Haery C, Parrillo JE (2000). Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin.*, **2**, 251-87.

Kumar S, Jakhar KK, Nehra V, Singh S (2018). Alterations of haemato-biochemical and oxidative stress parameter in diarrhoeic buffalo calves. *The Pharma Innovation Journal.*, **7**, 195-197.

Kurz MM, Willett LB (1991). Carbonhydrate, enzyme, and hematology Dynamics in newborn calves. *J Dairy Sci.*, **74**, 2109-2118.

Kutcher ME, Xu J, Vilardi RF, Ho C, Esmon CT, Cohen MJ (2012). Extracellular histone release in response to traumatic injury: implications for a compensatory role of activated protein C. *J Trauma Acute Care Surg.*, **73**, 1389-94.

Landesberg G, Levin PD, Gilon D, Goodman S, Georgieva M, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL, Barak V (2015). Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock:

No Correlation With Inflammatory Cytokines in Real-life Clinical Setting. *Chest.*, **148**, 93-102.

Langhorn R, Willesen JL (2016). Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med.*, **30**, 36–50.

Lassen ED (2004). Laboratory evaluation of plasma and serum proteins. In: Thrall MA, editor. *Veterinary hematology and clinicalchemistry*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams &Wilkins, p: 401–415.

Li N, Zhang Y, Fan S, Xing J, Liu H (2013). BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis. *Frontier in Bioscience*, **18**, 1237-1243.

Lin CW, Tang W, Wen F, Chen JJ, Zeng XL, Chen Z (2016). Diagnostic Accuracy of NT-ProBNP for Heart Failure with Sepsisin Patients Younger than 18 Years. *Plos One*, **26**, 1-10.

Lobetti R, Dvir E, Pearson J (2002). Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med.*, **16**, 63–68.

Lofstedt J, Dohoo IR, Duizer G (1999). Model to predict septicemia in diarrheic calves. *J Vet Intern Med.*, **13**, 81-8.

Lv X, Wang H (2016). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil. Med. Res.*, **3**, 1-9.

Maach L, Grunder HD Boujya A (1992). Clinical and haematological investigations in new born Holstein Friesian calves with diarrhea in Morocco. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrfti*, **99**, 133-140.

MacDonald KA, Kittleson MD, Munro C, Kass P (2003). Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *J Vet Intern Med.*, **17**, 172-177.

Maden M, Birdane FM, Altunok V, Dere S (2004). Serum and colostrum/milk alkaline phosphatase activities in the determination of passive transfer status in healthy lambs. *Revue Méd Vét.*, **155**, 565-569.

Mair J, Wagner I, Morass B, Fridrich L, Lechleitner P, Dienstl F, Calzolari C, Larue C, Puschendorf B (1995). Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. *Eu J Clin Chem Clin Biochem.*, **33**, 869–872.

Martin, GS, Mannino, DM, Eaton, S, Moss M (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.*, **348**, 1546-1554.

Matijatko V, Kis I, Torti M, Kis I, Torti M, Brklja M, Baric R, Zvorc Z, Mrljak V (2010). Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome in canine babesiosis. *Veterinar ski Arhiv.*, **80**, 611–626.

McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, A. Sharrett AR, Appel LJ, Post WS, Blumenthal RS, Kunihiro Matsushita K, Selvin E (2015). Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation*, **132**, 825–833.

McGuirk SM (2008) Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **24**, 139-53.

McGuirk SM (2011). *Management of Dairy Calves from Birth to Weaning*. Ed (s): Risco, CA, Retamal PM, Dairy Production Medicine, Wiley –Blackwell, West Sussex, p: 175-182.

Mclaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW (1997). Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients with out ischemic heart disease: Evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem.*, **43**, 976–982.

McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C (2012). ESC guide lines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, **33**, 1787-1847.

Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR (2004). Cardiotroponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.*, **95**, 13–17.

Mellanby RJ, Henry JP, Cash R, Ricketts SW, Bexiga JR, Mellor DJ (2007). Serum cardiotroponin I concentrations in cattle with pericarditis. *Vet Rec.*, **161**, 454–455.

Merx MW, Weber MD (2007). Sepsis and the Heart. *Circulation*, **116**, 793-802.

Mohri M, Sharifi K, Eidi S (2007). Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults. *Res Vet Sci.*, **83**, 30–39.

Mokart D, Sannini A, Brun JP, Faucher M, Blache JL, Blaise D, Faucher C (2007). NT-proBNP as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care*. **11**.

Muri C, Schottstadt T, Hammon HM, Meyer E, Blum JW (2005). Hematological. Metabolic and endocrine effects of feeding vitamin A and lactoferin in neonatal calves. *Journal of dairy science*, **88**,1062-1077.

Naseri A (2017). *Doğal gelişen şiddetli sepsisli ve septik şoklu buzağılarda sol ventriküler sistolik fonksiyonların ve bu fonksiyonların uygulanan tedaviye bağlı değişimlerin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi* Selçuk üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya 2017.

Naylor JM, Zello GA, Abeysekara S (2006). *Advances in oral and intravenous fluid therapy of calves with gastrointestinal disease*. XXIV. World Buiatrics Congress, Nice. P 1-13.

Ok M, Güler L, Turgut K, Ok U, Sen I, Gündüz IK, Birdane MF, Güzelbekteş H (2009). The studies on the aetiology of diarrhoea in neonatal calves and determination of virulence gene markers of Escherichia coli strains by multiplex PCR. *Zoonoses Public Health*, **56**, 94-101.

Osterbur K, Mann FA, Kuroki K, DeClue A (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. *J Vet Intern Med.*, **28**, 1141–1151.

Özkan C, Akgül Y (2004). Neonatal ishali buzağlarda hematolojik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik bulgular. *Endocr Rev.*, **3**, 341-356.

Pardon B, Deprez P (2018). Rational antimicrobial therapy for sepsis in cattle in face of the new legislation on critically important antimicrobials. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, **87**, 37-46.

Parrillo JE (1993). Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.*, **328**, 1471-77.

Peek SF, Apple FS, Murakami MN, Crump PM, Semrad SD (2008). Cardiac isoenzymes in healthy Holstein calves and calves with experimentally induced endotoxemia *The Canadian Journal of Veterinary Research*, **72**, 356-361.

Pekcan M, Fidancı UR, Yüceer B, Özbeyaz C (2013). Estimation of passive immunity in newborn calves with routine. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **60**, 85-88.

Poulsen KP, Foley AL, Collins MT, McGuirk SM (2010). Comparison of passive transfer of immunity in neonatal dairy calves fed colostrum or bovine serum-based colostrum replacement and colostrum supplement products. *J Am Vet Med Assoc.*, **237**, 949–954.

Radostits OM, Gay, CC, Hincheliff KW Costable PD (2007). *Veterinary Medicine. A text book of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses.* 77, 847-896. 10th Edition, New York, W.B. Saunders Company Ltd. ABD.

Rastawicki W, Paradowska-Stankiewicz I, Stefanoff P, Zasada AA (2011). Reliability of the cut-off value in the routine serodiagnosis of pertussis performed by the commercial ELISA assays. *Med Dosw Mikrobiol.*, **63**, 73-80.

Roberts E, Ludman AJ, Dworzynskisenior A, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J (2015). The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in

heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*, **4**, 1-16.

Roch A (2007). What does high NT-proBNP mean in septic shock patients? A part of the puzzle. *Crit Care*, **11**, 122.

Rossi MA, Celes MR, Prado CM, Saggioro FP (2007). Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock*, **27**, 10-18.

Ruskoaho H (2003). Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev.*, **24**, 341-56.

Santos RL, Renee M, Baumler J and Adams L (2002). Hematologic and serum biochemical changes in Salmonella ser Typhimurium-infected calves. *Am. J. Vet. Res.* **63**, 1145-115.

Schreiber D, Schraga D (2016). Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure. <https://emedicine.medscape.com>. (10.03.2018).

Sharma MK, Jain S (2013). Leadership Management: Principles, Models and Theories, *Global Journal of Management and Business Studies*. **3**, pp. 309-318. Research India Publications., India.

Singh M, Gupta VK, Mondal DB, Bansal SK, Sharma DK, Shakya M, Gopinath D (2014). A study on alteration in Haemato-biochemical parameters in Colibacillosis affected calves. *International Journal of Advanced Research*. **2**, 746-750.

Smith BP (2015). *Large Animal Internal Medicine*, 5th edition, Elsevier Press, Missouri, p 221-339.

Sobczuk-Szul M, Wielgosz-Groth Z, Wronski M, Rzemieniewski A (2013). Changes in the bioactive protein concentrations in the bovine colostrum of Jersey and Polish Holstein-Friesian cows. *Turk J Vet Anim Sci.*, **37**, 43–49.

Sobiech P, Kuleta Z (2006). Activity of LDH isoenzymes in diarrhoeic calves. *Bull Vet Inst Pulawy.*, **50**, 401-404.

Sobiech P, Kuleta Z, Stopyra A (2004). Serum LDH isoenzyme activity in dairy and beef cows. *Indian Vet J.*, **81**, 755-756.

Sobiech P, Rękawek W, Ali M, Targoński R, Żarczyńska K, Snarska A, Stopyra A (2013). Changes in blood acid-base balance parameters and coagulation profile during diarrhea in calves. *Polish J Vet Scie.*, **16**, 543–549.

Spies C, Haude V, Fitzner R, Schröder K, Overbeck M, Runkel N, Schaffartzik W (1998). Serum cardiotroponin T as a prognostic marker in earlysepsis. *Chest.*, **113**,1055–1063.

Tennant BC (1997). Hepatic function. In: *Clinical biochemistry of domestic animals*, J.J. Kaneko, J.W. Harvey & M.L. Bruss, (Ed.), p: 327-352, Academic Press, ISBN 0-12-396305-2, San Diego, California, ABD.

Thiru Y, Pathan N, Bignall S, Habibi P, Levin MA (2000). Myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med.*, **28**, 2979–2983.

Thomas HS (2014). Septicemia and Toxemia in Calves, *Angus Beef Bulletin*, **7**,

1.**Thomson JU (1991).** *Early death loss in calves from diarrhea*. XII. The range beef cow symposium. Forth Collins, Colorado, p: 258, ABD.

Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, Dunser MW (2009). Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg.*, **108**, 1841-47.

Tothova C, Nagy O, Kovac G, Nagyova V (2016). Changes in the concentrations of serum proteins in calves during the first month of life. *Journal of Applied Animal Research.* **44**, 338-346.

Tunca R, Erdoğan HM, Sözmen M, Çitil M, Devrim AK, Erginsoy S, Uzlu E (2009). Evaluation of cardiac troponin I and inducible nitric oxide synthase expressions in lambs with white muscle disease. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **33**, 53-59.

Tunca R, Sozmen M, Erdogan H, Citil M, Uzlu E, Ozen H, Gokce, E (2008). Determination of cardiac troponin I in the blood and heart of calves with foot-and-mouth disease. *J Vet Diagn Invest.*, **20**, 598-605.

Tyler JW, Hancock DD, Wiksie SE, Holler SL, Gay JM, Gay CC (1998). Use of serum protein concentration to predict mortality in mixed-source dairy replacement heifers. *Journal of veterinary internal medicine*, **12**, 79-83.

Undhad VV, Fefar DT, Jivani MB, Gupta H, Ghodasara DJ, Joshi BP, Prajapati KS (2012). Cardiac troponin an emerging cardiac biomarker in animal health. *Vet World.*, **5**, 508-511.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL (2006). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.*, **34**, 344–353.

Wells SM, Sleeper M (2008). Cardiac Troponins. *Journal of Veterinary emergency and Critical Care.*, **18**, 235-245.

Whelton SP, McEvoy JW, Lazo M, Coresh J, Ballantyne CM, Selvin E (2017). High-Sensitivity Cardiac Troponin T (hs-cTnT) as a Predictor of Incident Diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities Study *Diabetes Care.*, **40**, 261-269.

Wu AHB (2012). Biomarkers Beyond the Natriuretic Peptides for Chronic Heart Failure: Galectin-3 and Soluble ST2. *EJIFCC.*, **23**, 98–102.

Xu J, Zhang X, Monestier M, Esmonand NL, Esmon CT (2011). Extracellular Histones Are Mediators of Death through TLR2 and TLR4 in Mouse Fatal Liver Injury. *J Immunol.*, **187**, 2626-2631.

Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, Taylor FB, Esmon NL, Lupu F, Esmon CT (2009). Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nature Medicine*, **15**, 1318 – 1321.

Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P (2013). High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol.*, **10**, 102–109.

Zhang XH, Dong Y, Chen YD, Zhou P, Wang JD, Wen FQ (2013). Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is a significant prognostic factor in patients with severe sepsis among Southwest Chinese Population *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, **17**, 517-521.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve : Yasemin BEYDİLLİ
Soyadı
Doğum Yeri :BURDUR\1993
ve Yılı
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : TC
Telefon No : 0539 828 63 73
Elektronik :yaseminbeydilli_93@hotmail.com
Posta
İletişim :Aydınlıkevler mahallesi, Umut
Adresi sokak, No:22, Daire:1, Merkez/
BURDUR



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakóltesi, 2016

Yüksek Lisans:

