

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEPTİSEMİLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN
VE BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRE DEĞERLERİ**

Veteriner Hekim Nedim YILMAZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yakup AKGÜL

VAN – 2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEPTİSEMİLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN
VE BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRE DEĞERLERİ**

Veteriner Hekim Nedim YILMAZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yakup AKGÜL

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2014-SBE-YL154 no'lu proje ile desteklenmiştir.

VAN – 2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEPTİSEMİLİ BUZAĞILARDA PROKALSİTONİN
VE BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRE DEĞERLERİ**

Veteriner Hekim Nedim YILMAZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Yakup AKGÜL
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Süleyman KOZAT
Üye

Prof. Dr. Tekin ŞAHİN
Üye

TEZ KABUL TARİHİ
27/05/2015

TEŐEKKÖR

Tüm akademik çalışmalarım sırasında ilgisini, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, değerli bilim insanı danıőmanım Prof. Dr. Yakup AKGÖL'e, çalışmalarına yön vererek bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Süleyman KOZAT'a, birçok konuda yardımcı olan ve manevi desteğini esirgemeyen Doğ. Dr. Cumali ÖZKAN'a, çalışmamın mikrobiyolojik araştırma aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doğ. Dr. Hüseyin GÖDÖCÖOğLU ve Araő. Gör. Dr. Ömer AKGÖL'e, ve saha araőtırmalarım sırasında bana yardımcı olan Veteriner Hekim Veysel ÇELİK'e teőekkörü bir borç bilirim. Ayrıca bana birçok konuda desteğini sunan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	III
Teşekkür	IV
İçindekiler	V
Tablolar Listesi	VII
Şekiller Listesi	VIII
Simgeler ve Kısaltmalar	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Septisemi	4
2.1.1. Septisemi tanımı	4
2.1.2. Sepsisin patogenezi	5
2.1.2.1. Akut faz yanıtı	8
2.1.2.2.1. Sitokinler	9
2.1.2.2.2. Akut faz proteinleri	13
2.1.2.2.3. Akut faz yanıtının değerlendirilmesinin klinik önemi	15
2.1.2.2. Septik süreci başlatan mikrobiyolojik etkenler	15
2.1.2.3. Sinyallerin amplifikasyonu	16
2.1.2.4. Endotel disfonksiyonu	17
2.1.2.5. Koagülasyon zinciri.....	18
2.1.2.6. Organ yetersizliği gelişimi	20
2.1.3. Septiseminin klinik bulguları	21
2.1.4. Septik şok	21
2.2. Prokalsitonin (PCT)	22
2.2.1. Prokalsitoninin tarihçesi	23
2.2.2. Prokalsitonin molekülünün yapısı ve sentezi.....	23
2.2.3. Prokalsitoninin görevleri	27
2.2.4. Çeşitli patolojik durumlarda prokalsitonin	27
2.2.4.1. Prokalsitoninin sitokinlerle ilişkisi	29
2.2.4.2. Prokalsitoninin C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisi	31
2.2.5. Ortam koşullarının prokalsitonin üzerine etkisi	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Gereç	34
3.1.1. Hayvan materyali	34
3.1.2. Çalışmada kullanılan malzemeler ve cihazlar	35
3.2. Yöntem	35
3.2.1. Hematolojik parametrelerin analizi	35
3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin analizi	37
3.2.3. Mikrobiyolojik etkenlerin analizi	38
3.2.4. İstatistiksel analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Klinik Bulgular	42
4.2. Hematolojik parametrelerin analiz sonuçları	42
4.3. Biyokimyasal parametrelerin analiz sonuçları	43
4.4. Mikrobiyolojik etkenlerin analiz sonuçları	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
ÖZET	54
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	76

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1: Sepsisin safhaları	5
Tablo 2: Septik şok patogenezisinde rol oynayan bakteriyel yapılar	6
Tablo 3: Sepsiste inflamatuvar mediatörler	7
Tablo 4: Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması	10
Tablo 5: Sepsisli hastalarda immünsüpresyon nedenleri	13
Tablo 6: Bazı sitokinler ve akut faz proteinlerinin hastalıklardaki önemleri	14
Tablo 7: İnsanlarda görülen enfeksiyon durumları ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda prokalsitonin konsantrasyonları	28
Tablo 8: Çalışmada kullanılan sağlıklı ve septisemili buzağuların klinik bulguları	42
Tablo 9: Çalışmada kullanılan sağlıklı ve septisemili buzağuların PCT seviyeleri ve bazı hematolojik değerler	43
Tablo 10: Çalışmada kullanılan septisemili buzağulardaki etkenler ve yüzdellik dağılımları	44
Tablo 11: Gram pozitif etkenlerin çeşitli antibiyotiklere dirençlilik ve duyarlılık sonuçları	45
Tablo 12: Gram negatif etkenlerin çeşitli antibiyotiklere dirençlilik ve duyarlılık sonuçları	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1: Sepsis belirteçlerinin tanısal doğruluğu	7
Şekil 2: Sepsis patogenezi	8
Şekil 3: Enfeksiyon etkeni ile karşılaşma sonrasında inflamatuvar yanıtın sitokinler aracılığı ile gelişimi	9
Şekil 4: Sepsiste belirteçlerin artışı	12
Şekil 5: Sepsiste sitokinler	12
Şekil 6: Toll-Like reseptör agonistleri	16
Şekil 7: Sepsis immün sistemin aktivasyonu	17
Şekil 8: Endotel disfonksiyonu	18
Şekil 9: Koagülasyon zinciri	19
Şekil 10: Aktive protein C'nin hemostazis üzerine etkileri	20
Şekil 11: Sepsiste organ yetersizliği gelişimi	21
Şekil 12: Septik şokun komponentleri	22
Şekil 13: Prokalsitonin molekülünün yapısı	23
Şekil 14: Prokalsitonini oluşturan yapılar	24
Şekil 15: Kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü	25
Şekil 16: Septisemili buzağların temin edildiği Van ilindeki bazı köy barınakları ve hayvan işletmeleri	34
Şekil 17: Çalışmada kullanılan antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüpler	36
Şekil 18: Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri	36
Şekil 19: Kan değerlerinin hematoloji analiz cihazı ile belirlenmesi	37
Şekil 20: Prokalsitonin düzeylerinin ELISA cihazıyla ölçümü	38
Şekil 21: Çalışmada kullanılan aerob ve anaerob kan kültür şişeleri	39
Şekil 22: Kan kültür şişelerinin konulduğu kan kültür cihazı	39
Şekil 23: Çalışmada kullanılan katı ve sıvı besiyerleri	40
Şekil 24: İdentifiye edilen bakterilerin antibiyogram analizlerinin yapıldığı BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemleri	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

- APC: Aktive protein C
CNTF: Siliar nörotrofik faktör
CRP: C-reaktif protein
DIC: Dissemine intravasküler koagulasyon
DRESS: Eozinofilik ilaç döküntüsü ve sistemik semptom
EPCR: Endotel protein C reseptörü
Grans: Granülosit
GM-CSF: Granulosit monosit koloni stimulan faktörü
ICAM: İnterselüler adhezyon molekülü
IL-1: İnterlökin-1
IL-2: İnterlökin-2
IL-4: İnterlökin-4
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
IL-10: İnterlökin-10
IL-11: İnterlökin-11
LBP: Liposakkarit bağlayıcı protein
LIF: Lösemi inhibitör faktör
LPS: Lipopolisakkarit
NO: Nitrik oksit
N-PCT: Serbest amino-PCT
mRNA: messenger RNA
OSM: Onkostatın-M
PAF: Platelet active faktörü
PCT: Prokalsitonin
SAA: Serum amiloid A
SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
TLR: Toll-like reseptör
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

1. GİRİŞ

Septisemi; mikroorganizmaların veya toksinlerin kan akımının içine girmesi ve genel yangının konak yanıtı ile bir arada olması durumudur (Karadal, 2009). Bakteri, virüs, mantar gibi enfeksiyöz etkenlerin immun sistemi uyarması ile başlayan ve birden fazla organ bozukluğu sonucunda ölüme götüren olaylar sepsis tablosunu oluşturmaktadır (Camcıoğlu ve Aytaç, 2007). Septiseminin etiyopatogenezinde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökinler, platelet active factörü (PAF), araşidonik asit metabolitleri gibi birçok metabolitlerin salgılanması etkili rol oynamaktadır. Bakterilerin ya da bakteriyel endotoksinlerin immün sistemi uyarması ile birlikte endotelial hücreler, mast hücreleri, makrofajlar ve monositler tarafından proinflamatuvar sitokin salınımı meydana gelir. Bu hücrelerden salınan TNF- α , C-reaktif protein (CRP), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), gama-interferon ve interlökin-10 (IL-10), septisemi patogenezinde rol oynayan en önemli sitokinlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda da septiseminin gelişimiyle birlikte sözü edilen sitokinlerin dolaşımında yüksek seviyelere ulaştıkları bildirilmiştir (Charalambos ve ark., 2000; Matot ve Srung, 2001; DeClue ve ark., 2012). Bu sitokinler ve onların çözünebilir reseptörleri pankreatit, travma, yanık, cerrahi, hatta kalp yetmezliği gibi enfeksiyon dışı tablolarda da yükselebilmektedir. Orta şiddette veya şiddetli tüm bakteriyel enfeksiyonlar inflamasyonun akut fazına özgü protein ve sitokinlerin üretimine yol açarlar. Akut faz proteinleri ve sitokinlerin yoğunluğundaki değişiklikler bakteriyel enfeksiyonun göstergeleri olarak kullanılabilir (Braitwaite, 2000; Bülbüller ve ark., 2006; Karadal, 2009; Esmе ve ark., 2012; Soyalp ve ark., 2014).

Septiseminin tanısında güncel olarak birçok tanı metodu kullanılmaktadır (Balci ve ark., 2003). Bu amaçla CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 ve interselüler adhezyon molekülleri (ICAM) düzeyleri birer tanı belirteci olarak kullanılmasına karşın, sadece bu parametrelerin seviyesinde ortaya çıkan değişikliklerin septiseminin spesifik tanısının yapılmasında yeterli olmadığı, bu sebeple de günümüzde daha spesifik bir belirteç olan prokalsitonin (PCT) seviyesinin kesin tanıda daha önemli bir kriter olacağı bildirilmektedir (Cowley ve ark., 1994; Sesler ve ark., 1995; Boldt ve ark., 1996; Meisner ve ark., 1999; Müller ve Becker, 2001; Deveci ve ark., 2002; Balci ve ark., 2003).

Septisemik hastalıkların, buzağı hastalıkları içinde çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Özellikle yeterli kolostrum alamadığı için pasif transfer yetmezliği sendromuna yakalanan yenidoğanlarda septisemik hastalıklara yakalanma riski çok yüksektir (Basoglu ve ark., 1999; Çakıroğlu ve ark., 2010). Bu konuda yapılan araştırmalarda; pasif transfer yetmezliği sendromunun yenidoğan buzağılarda %10 oranında görüldüğü, bazen de bu oranın %40'lara kadar varabildiği tespit edilmiştir (Çakıroğlu ve ark., 2010). Ayrıca pasif transfer yetmezliği görülen buzağılarda septisemik hastalıklara yakalanma ve buna bağlı olarak ortaya çıkan ölüm oranının, sağlıklı buzağılara göre 3-10 kat daha fazla olduğu ve doğumu takiben enfeksiyona yakalanıp ölen buzağuların birçoğunda pasif transfer yetmezliğinin bulunduğu tespit edilmiştir (Francisco ve Quigley, 1993; Çakıroğlu ve ark., 2010).

Bütün hastalıklarda olduğu gibi septisemi durumlarında da hastalığın erken teşhisi ve buna paralel olarak başlanılacak erken tedavi son derece önemlidir. Bu amaçla septisemik hastalıkların tanısında ve hastalığa karşı oluşan immun yanıtın düzeyinin belirlenmesinde çeşitli sitokinlerin yanı sıra vücut ısısı, lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı gibi parametreler de kullanılmaktadır. Fakat bu parametrelerin kesin tanı için yeterli olmadığı belirtilmektedir (Meisner ve ark., 1999; Müller ve Becker, 2001; Balcı ve ark., 2003; Arslan, 2008). Bu sebeple bilim insanları septisemik hastalıkların kesin tanısını koymak için çeşitli parametreler üzerinde birçok araştırma yapmışlar, bu araştırmalar sonucunda bu hastalıkların kesin tanısını kolaylaştırmak için PCT'nin önemli bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca bu araştırmalarda; PCT'nin sistemik enfeksiyonların tanısında kullanılmakla birlikte hastalığın gidişatının tespitinde, tedavi yanıtının izlenmesinde ve nedeni bilinmeyen ateşli hastalıkların ayırıcı tanısında ayırt edici bir parametre olabileceği saptanmıştır (Poyrazoğlu ve ark., 2002; Yılmaz, 2009; Günal ve ark., 2011; Topuz ve Ovalı, 2012).

PCT; kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan, 116 aminoasitten oluşan ve kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilen bir proteindir. PCT, kalsitoninin spesifik proteazı ile metabolize edilir ve katakalsine dönüşür (Le Moulllec ve ark., 1984; Fışgın ve ark., 2003). Kalsitoninin yarı ömrü on dakika gibi kısa bir süre olmasına rağmen, PCT 25-30 saat gibi uzun bir yarı ömre sahiptir (Meisner, 1996; Fışgın ve ark., 2003). Sağlıklı canlılarda PCT düzeyleri çok düşük (<0,1 ng/ml) veya saptanamayacak

düzyededir (Boeken ve Feindt, 1999; Blijlevens ve Donnelly, 2000; Altındış ve Özdemir, 2003). PCT'nin yenidoğan sağlıklı buzağılardaki seviyesi'nin 0,04 ng/ml civarında olduğu bildirilmiştir (Ercan ve ark., 2014). Buna karşın septisemili yenidoğan buzağılardaki PCT düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. İnsan hekimliğinde ise bakteriyel septisemik hastalıklardaki PCT düzeylerinin tespiti konusunda özellikle son yıllarda önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda bakteri kaynaklı septisemik hastalıklar sırasında PCT düzeylerinde önemli artışların meydana geldiği ve tanıda önemli bir belirteç olarak kullanılabilieceği ortaya konulmuştur (Esen ve ark., 2001; Müller ve Becker, 2001; Poyrazoğlu ve ark., 2002; Yıldız ve ark., 2003; Jin ve Khan, 2010; Topuz ve Ovalı, 2012; Nakamura ve ark., 2013). Bununla birlikte PCT düzeyinin parazitik ve fungal hastalıklarda da önemli oranda arttığı bildirilmiş, buna karşın bu düzeyin viral enfeksiyonlarda değişmediği tespit edilmiştir (Carrol ve ark., 2002; Jin ve Khan, 2010; Topuz ve Ovalı, 2012; Nakamura ve ark., 2013). Beşeri hekimlikte PCT ile ilgili birçok araştırma yapılmasına rağmen, veteriner hekimlik alanında yapılan araştırmalar sınırlıdır. Ercan ve ark. (2014) sağlıklı sığırılarda yaptıkları çalışmada; neonatal dönemdeki buzağılardaki serum PCT seviyesinin genç ve ergin olanlara göre düşük bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada neonatal dönemdeki PCT seviyesinin 0,04 ng/ml, genç ve ergin dönemdeki PCT seviyesinin 0,05 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. PCT seviyeleri ile ilgili köpeklerde yapılan diğer bir araştırmada; bazı enfeksiyon, nedeni bilinmeyen yangı ve neoplastik oluşumlar gibi çeşitli hastalıklara yakalanan köpeklerde ölçülen PCT miktarının normale göre yüksek olduğu ve sağlıklı köpekler ile yapılan karşılaştırmalarda sözü edilen artışın önemli olduğu belirlenmiştir (Kuzi ve ark., 2008). Buna benzer diğer bir çalışmada da Pusterla ve ark., (2006) septisemili taylarda ölçülen PCT miktarının çok yüksek bulunduğunu ve bu seviyenin tanıda önemli bir kriter olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada; Van ili sınırları içerisinde kurulu bulunan işletmelerdeki septisemili buzağılarda hastalığın kesin tanısını kolaylaştırmak için PCT seviyelerinin önemli bir belirteç olup olmayacağının araştırılması amaçlandı. Bu çalışma kapsamında 40'ı septisemili, 10'u sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 50 adet buzağı kullanıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Septisemi

2.1.1. Septisemi tanımı

Septisemi, Yunanca çürüme anlamında olan sözcükten türetilmiştir. Eski çağlarda bir yaranın hava ile temasından sonra çürümesi ve kan akımına katılması ile bu tablonun oluştuğu inancı bulunmaktaydı. Koch, Pasteur, Semmelweis ve Lister; enfeksiyon ve septisemi ilişkisi ile ilgili bilgileri ilk kez açıklayan araştırmacılarıdır. Bunu takiben 19. yüzyıldan sonra Schottmüller, ilk kez septiseminin bakteriyel kökenli bir enfeksiyon olduğunu ortaya koymuştur (Schottmüller, 1914; Karadal, 2009).

Septisemi, bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmaların veya toksinlerinin kan dolaşımına katılmasıyla birlikte konakçı yanıtının genel yangı cevabının birlikte şekillenmesi durumudur (Karadal, 2009). Yapılan birçok araştırmada; bakteriyel kökenli septisemilerin hem gram pozitif (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* cinsleri) hem de gram negatif bakteriler (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*, *Listeria* cinsleri ve *Escherichia coli*) tarafından meydana geldiği ortaya konulmuştur (Çitil ve ark., 2004; Dolente ve ark., 2007; Arısoy, 2010). Kan dolaşımına giren mikroorganizmalar immün sistemi uyarır ve ardından şiddetlenen yangı, birden fazla organ bozukluğuna neden olur. Bunun sonucunda ölüme kadar giden sepsis tablosu ortaya çıkar (Camcıoğlu ve Aytaç, 2007). Sepsis tablosunun oluşumuyla birlikte, homeostatik dengede önemli değişiklikler olur ve endotel disfonksiyon kaybı meydana gelir. Bunu takiben kalp dolaşım sisteminde önemli fonksiyonel kayıplar ortaya çıkar ve hücre içi homeostazis bozulur. Gelişen hücre hipoksisi ve apoptozis sonucu organ disfonksiyonu şekillenerek ölüm kaçınılmaz bir hale gelir (Tablo 1) (Reinhart ve ark., 2005).

Tablo 1. Sepsisin safhaları (Karadal, 2009)

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	<i>Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında:</i> <ul style="list-style-type: none">• Vücut sıcaklığı artışı yada düşüşü• Kalp hızı artışı• Solunum hızı artışı• Lökosit düzeyindeki değişiklikler
Sepsis	Açık bir enfeksiyona sistemik yanıt ve beraberinde iki ya da daha fazla SIRS kriteri
Ciddi Sepsis	Sepsisle birlikte organ disfonksiyonu, hipotansiyon veya laktik asidoz, oligürinin eşlik ettiği hipoperfüzyon tablosu ya da ensefalopati
Septik Şok	Sepsise bağlı hipotansiyon ve yeterli sıvı resüsitasyonu sağlanmasına karşın hipoperfüzyon anormallikleri

Sepsis dünya çapında görülme oranı ve mortalitesi oldukça yüksek ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen bir hastalıktır (Edwards ve Baker, 2004; Osrin ve ark., 2004; Saez-Llorens ve McCracken, 2004; Thaver ve Zaidi, 2009). Bu konu hakkında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insanlarda üzerinde yapılan araştırmalarda, yılda yaklaşık 750.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunun da yaklaşık 1/3'ünün ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir (Günel ve Barut, 2009; Karaali ve Tabak, 2009).

2.1.2. Sepsisin patogenezi

Çeşitli mikroorganizmalar, bunlara ait antijenik yapılar ve toksinler canlı vücudunda yangıya sebep olurlar (Tablo 2). Ayrıca bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri, kapsül antijenleri, ekzotoksinler, mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler de yangıya inflamasyona neden olabilirler. Bu antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve PAF salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek gama-interferon, interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (Tablo 3) (Şekil 1) (Bone, 1991; Cohen, 2002). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarına yol açar. Endotelin zedelenmesi hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır. TNF lökosit yüzeyindeki adhezyon

moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması, şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır (Şekil 2) (Karaali ve Tabak, 2009).

Tablo 2. Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar (Karaali ve Tabak, 2009)

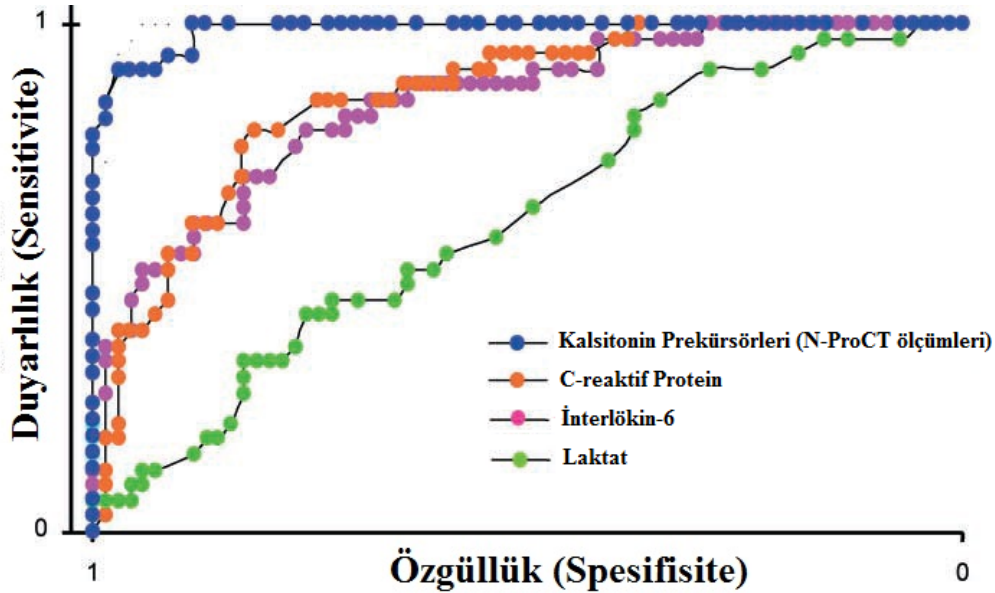
Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (Lipopolisakkarit, lipid A)	Bütün gram negatif bakteriler	<i>E. coli</i> sepsisi Meningokoksemi
Peptidoglikan	Bütün bakteriler	
Lipoteikoik asit	Gram pozitif bakteriler	
Ekzotoksinler	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Aeromonas spp.</i>	a- hemolizin Streptolizin - O <i>E. coli</i> hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Toksik şok sendromu toksini - 1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A + C, SPE*
Enzimler	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	1L-1b konvertaz Fosfolipaz Cs

*SPE: Streptokokal pirojenik ekzotoksin.

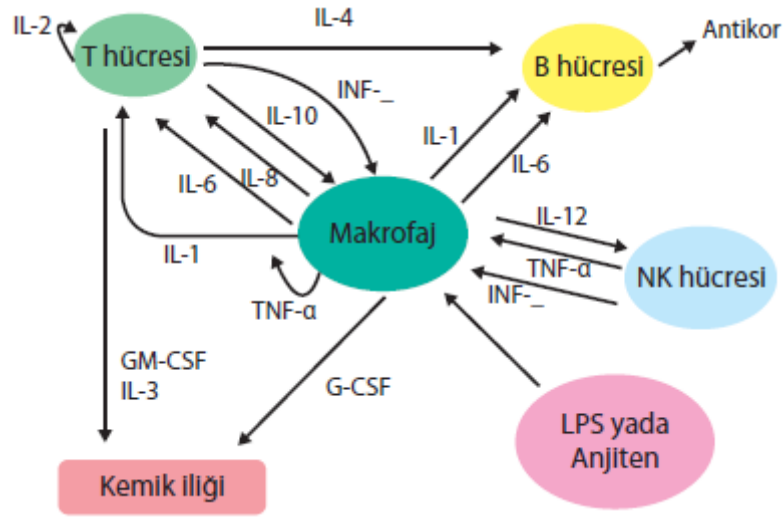
Tablo 3. Sepsiste inflamatuvar mediatörler (Karaali ve Tabak, 2009)

Konak hücre	Proinflamatuvar mediatörler	Düzenleyici mediatörler	Antiinflamatuvar mediatörler
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, gama-interferon, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-8	IL-1Ra sTNFr TGF-b
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	gama-interferon, TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagulasyon zinciri, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttırıcı protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit; PDGF, trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF-b, transforming büyüme faktörü; VCAM, damar hücre adezyon molekülü.



Şekil 1. Sepsis belirteçlerinin tanısal doğruluğu. Kritik sistemik enfeksiyona sahip hastalarda (sepsis, severe sepsis, veya septik şok) serum kalsitonin prekürsörleri, IL-6, CRP ve laktat ölçümleri karşılaştırılmıştır (Muller ve ark., 2000).



Şekil 2. Sepsis patogenezi (Karaali ve Tabak, 2009)

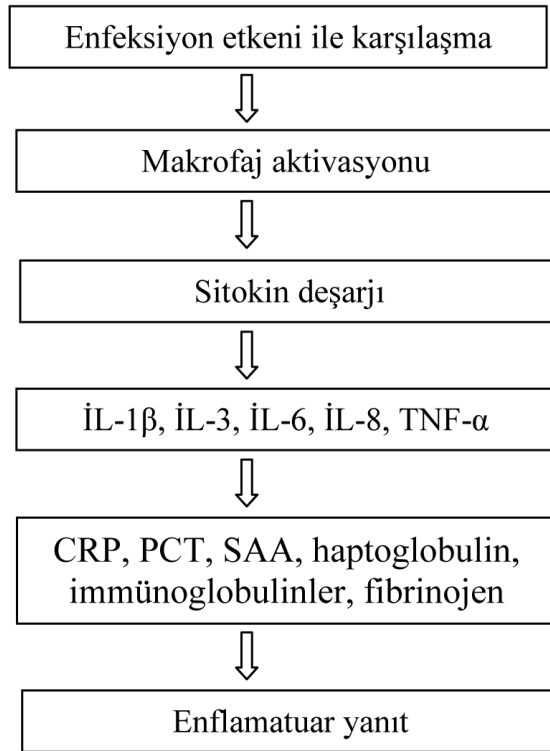
Endotoksinler ayrıca kompleman sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazodilatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur (Karaali ve Tabak, 2009).

Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarmakta, başlangıçta ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşarak, organ yetersizliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolizise neden olmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir (Bone, 1991; Cohen, 2002).

2.1.2.1. Akut Faz Yanıtı

Bakteriyel ve viral etkenlerin kana girişiyle birlikte homeostazis dengesi bozulur ve buna bağlı olarak konakta birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Bu sistemik değişiklikler akut faz yanıtı olarak tanımlanmaktadır. Akut faz yanıtı birbirini takip eden

birçok metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immunolojik olayı içerir (Saez-Llorens ve Lagrutta, 1993). Meydana gelen bu olaylar enfeksiyonun başlamasıyla birlikte saatler ve günler alabilir. Enfeksiyon etkenlerinin dolaşımında makrofajlar üzerinde yaptığı uyarıya bağlı olarak, bu makrofajlar çeşitli sitokinleri salgırlar. Bu salğıya bağılı olarak akut faz yanıtı denilen süreç başlatılmış olur (Şekil 3) (Larsson, 1992; Cover ve Albright, 1994; Scherer ve Neumaier, 2001; Povia, 2002). Bu akut faz reaktanları üzerinde günümüze kadar birçok araştırma yapılmıştır (Edwards ve Baker, 2004; Saez-Llorens ve McCracken, 2004; Khassawneh ve ark., 2007; Arnon ve Litmanovitz, 2008; Çelik ve Erdeve, 2013). Bu çalışmalar neticesinde CRP, PCT ve serum amiloid A'nın (SAA) en hızlı salınan reaktanlar olduğı ortaya konulmuştur (Arnon ve Litmanovitz, 2008; Çelik ve Erdeve, 2013).



Şekil 3. Enfeksiyon etkeni ile karşılaşma sonrasında inflamatuvar yanıtın sitokinler aracılığı ile gelişimi (Çelik ve Erdeve, 2013)

2.1.2.1.1. Sitokinler

Sitokinler; vücutta başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenen, inflamasyon sırasında yangının oluşumunu sağılayan ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artıran peptit ve glikoprotein

yapısındaki moleküllerdir. Bu moleküller, ağır enfeksiyonlar sırasında çeşitli mikroorganizmaların uyarılması ile birlikte hücreler arasındaki sinyalizasyondan da sorumludurlar (Lesser ve Gross, 1991; Lau, 1994; Tuncel, 2004). Sitokinler, salındıkları hücre gruplarına göre iki ana grup altında incelenirler. Lenfositlerden sentezlenen sitokinlere lenfokin, monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlere ise monokin denmektedir (Durum ve Openheim, 1993). Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflandırılması (Bellanti ve ark., 1994)

Tip	Sitokin
İnterferonlar	interferon- α , interferon- β , interferon- γ
Hematopoetik büyüme faktörleri	GM-CSF, G-CSF, Eritropoetin, IL-1, IL-3, IL-6
İnterlökinler ve immunostimulanlar	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF
Antiinflamatuvar sitokinler	TNF bağlayıcı protein, IL-4, IL-10, TNFbeta, IL-1Ra, IL-13

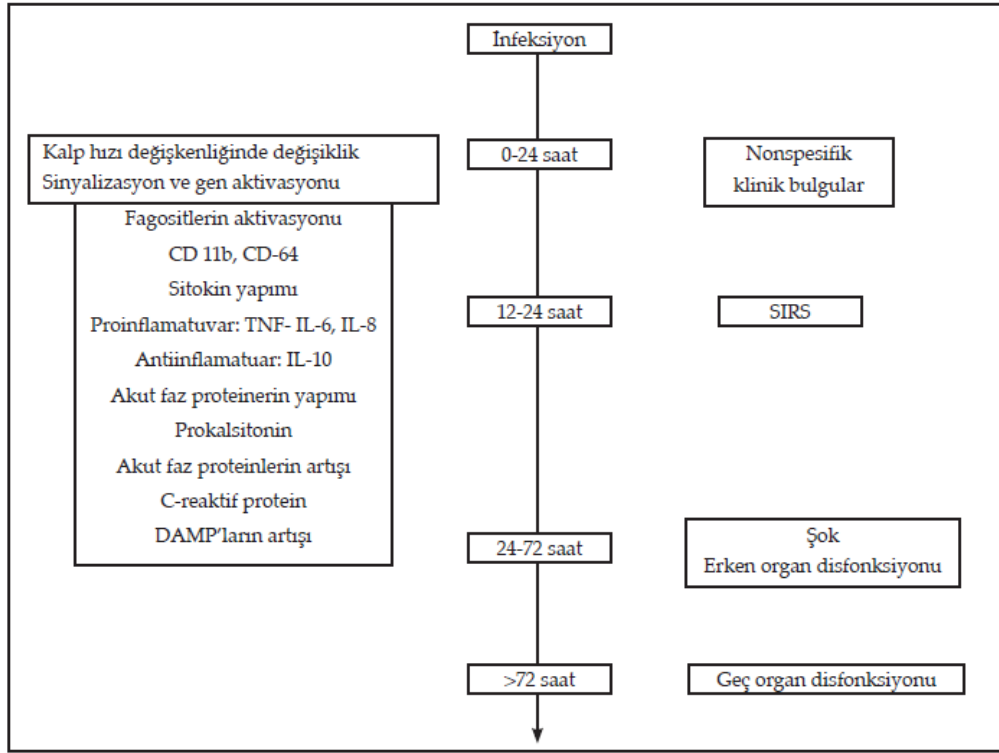
Sitokinlerin birçoğu multifonksiyonel maddelerdir (Durum ve Openheim, 1993). Sitokinler organizmada endokrin (sistemik), parakrin (salındıkları hücre çevresindeki hücelere) ve otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler (Kılıçturgay, 1994). Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon zorunludur. Bununla birlikte kendi sentezlerini indükleyebilen sitokinler de mevcuttur (Durum ve Openheim, 1993; Kılıçturgay, 1994; Tuncel, 2004). Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek affinite ile bağlanırlar. Bu bağlanmayla birlikte reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklikler yaparak messenger RNA (mRNA) transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur (Kılıçturgay, 1994).

Sitokinlerin hücre içindeki sinyal iletimleri için üç değişik reseptörü bulunmaktadır. Bunlar tirozinkinaz aktivitesine sahip olanlar (CSF-1 reseptörü), ligand ile ilişki kurunca tirozinkinazlara bağlananlar (IL-2, T hücresi büyüme faktörü

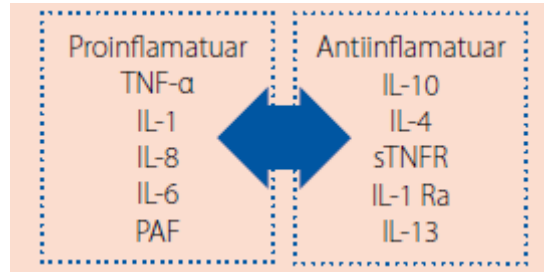
reseptörleri) ve fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfotidil inositol trifosfat yolunu kullananlardır (IL-8 reseptörü) (Tuncel, 2004).

Salınan sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α karaciğerde akut faz proteinlerinin gen ekspresyonunu uyarırken, lösemi inhibitör faktör (LIF), onkostatin-M (OSM), siliar nörotrofik faktör (CNTF), kardiotropin-1 ve interlökin-11 gibi diğer sitokinler akut faz proteinlerinin gen ekspresyonunu düzenler (Ramadori ve Christ, 1999). Zira yapılan çalışmalarda akut faz proteinlerinin sentezini sağlayan genlerin iki alt gruba ayrıldığı ortaya konulmuştur. Bunlardan tip 1 akut faz proteini genleri, IL-1 grubu (IL-1 β ve TNF- α) sitokinleri uyarırken, tip 2 akut faz proteini genleri ise IL-6 grubu (IL-6, OSM, LIF ve CNTF) sitokinler ile uyarılır. Tip 2 akut faz proteinleri genlerinin uyarılmasıyla haptoglobin ve hemopeksin gibi akut faz proteinleri üretilir (Ramadori ve Christ, 1999).

Septisemi durumunda ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıtta, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır (Şekil 4). Karşı inflamatuvar yanıtı oluşturan sitokinlere örnek olarak solübl TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri verilebilir. IL-10 antiinflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış (kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma), akut faz proteinlerinin indüksiyonu, endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, prostanoidler ve PAF salınımı da meydana gelir (Şekil 5). Septik hastalarda bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedeni de lenfosit apoptozudur. İlginç olarak lenfosit apoptozunda benzer artış yoğun bakımdaki septik olmayan hastalarda da görülür. Septik hastalar genellikle lenfopeniktir. Ek olarak bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında da azalma görülür. Septik hastaların önemli bir kısmında görülen T hücre yanıtında azalma ve anerji, ilk başta ortaya çıkan proinflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik aşırı bir karşı yanıtıdır (Tablo 5). Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetersizliğinin gelişimine de neden olabilir. Değişik araştırmacılar, ortaya çıkan immunsupresyonun önlenmesinin sepsis tedavisinde bir rolü olabileceğini öne sürmüştür. Deney hayvanlarında çekal ligasyon ve delme sonrası ortaya çıkan sepsiste lenfosit apoptozunun önlenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Bone, 1991). Gama-interferon tedavisinin kullanıldığı bir çalışmada ise septik hastalarda nispeten daha iyi bir sağ kalım elde edilmiştir (Hotchkiss ve Karl, 2003).



Şekil 4. Sepsiste belirteçlerin artışı (Srinivasan ve Haris, 2012)



Şekil 5. Sepsiste sitokinler (Cavaillon ve ark., 2003)

Tablo 5. Sepsisli hastalarda immunsupresyon nedenleri (Karaali ve Tabak, 2009)

İnflamatuvar yanıtta (Th1), antiinflamatuvar yanıtta (Th2) kayış
Anerji
Apoptoza bağlı CD4T hücre, B hücre ve dendritik hücre kaybı
Makrofajlarda majör histokompatibilite kompleks Sınıf II ekspresyonunun azalması
Apoptotik hücrelerin immunsupresif etkisi

2.1.2.1.2. Akut faz proteinleri

Sitokinlerin uyarısı sonucu açığa çıkan akut faz proteinleri; organizmayı çeşitli yaralanmalardan koruma, enfeksiyon ajanlarını elimine etme, organizma için zararlı molekülleri ve kalıntıları temizleyerek organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive edip homeostazisi yeniden sağlama gibi görevlere sahiptir (Gökçe ve Bozukluhan, 2009; Coşkun ve Şen, 2011). Akut faz proteinlerinin sentezi, vücutta yangı oluşumu esnasında salınan TNF- α , IL-1 ve IL-6 sitonkinleri tarafından düzenlenir (Moss ve ark., 1991; Steel ve Whitehead, 1994).

Bazı sitokinler ve akut faz proteinlerinin hastalıklardaki önemleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Bazı sitokinler ve akut faz proteinlerinin hastalıklardaki önemleri

Akut faz Proteini	Önemi
C-reaktif protein	- Akut enfeksiyonlarda CRP seviyesi artar (Steel ve Whitehead, 1994). Ayrıca artmış CRP değerleri saptanarak septisemi tanısı konabilir (Çelik ve Erdeve, 2013). - Enfeksiyon dışında otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, malignensi, travma, yanık, iskemi, infarkt, Respiratör Distres Sendrom ve ameliyat sonrasındaki yangı gibi durumlarda CRP miktarı yükselebilir (Ng ve ark., 1997; Long ve Nyquist, 2003; Çelik ve ark., 2012).
TNF- α	- Bakteriyel sepsiste TNF- α düzeyi çok yüksek seviyelere çıkar (Calandra ve Baumgartner, 1990; DeClue ve ark., 2012). - Paraziter hastalıklar, tümör olguları ve kaşeksi durumlarında etkin rol oynar (Yazıcıoğlu ve Vural, 1988; Gordon ve Galli, 1990).
IL-1	- Çeşitli enfeksiyonlar, inflamatuvar olaylar ve immunolojik reaksiyonlar mononükleer hücrelerden IL-1 salgılanmasına neden olur. Ayrıca hastalık sırasında görülen hiperalejiyen de sorumludur (Dinarello, 1984; Dinarello, 1991).
IL-6	- Doku zedelenmesinde enflamasyona yanıt olarak salgılır (Çelik ve Erdeve, 2013). - Sepsis vakalarında %64-100 oranında yükselir (Hack ve ark., 1989).
IL-8	- Doku yaralanması ve enflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar (Oppenheim ve ark., 1997). Bununla birlikte angiogeneze de önemli rol almaktadır (Parham, 2000).
Sialik Asit	- İshalli buzağılarda arttığı tespit edilmiştir (Uzlu ve ark., 2010). - Sialik asit seviyesi beyin, meme, prostat gibi dokuların malign hastalıklarının teşhisinde güncel olarak kullanılmaktadır (Stefenelli ve ark., 1985; Kokoglu ve ark., 1995; Süer ve ark., 1996). - Bakteriyel enfeksiyonlarda, kronik karaciğer hastalıklarında, diabetes mellitusda, retinopati, nefropati gibi bazı diabetes mellitus komplikasyonlarında, böbrek yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda arttığı bildirilmiştir (Gavella ve ark., 1985; Stefenelli ve ark., 1985; Ozben, 1991; Powrie ve ark., 1996; Süer ve ark., 2000).
Proadrenomedüllin	- Antimikrobiyal özellikleri ile sepsiste organ zedelenmesini önleyici etkisi bulunma ve enfeksiyona yanıt olarak düzeyi artmaktadır. Neonatal sepsis tanısında yüksek duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (Gerdes ve Polin, 1987; Çelik ve Erdeve, 2013).
Serum amiloid A	- Enfeksiyona yanıt olarak karaciğerden yapımı uyarılmakta, bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanı sıra birçok inflamatuvar hastalık durumlarında serum amiloid A seviyesi yükselebilmektedir (Husby ve Natvig, 1974; Husebekk ve ark., 1985).
Neopterin	- Tüberküloz, brusellozis, bakteriyel septisemi, Lyme, <i>Mycobacterium lepra</i> enfeksiyonu, <i>P. pseudomallei</i> enfeksiyonu ve <i>S. pyogenes</i> enfeksiyonu, mononükleozis sendromları, CMV enfeksiyonu, suçiçeği, kızamık, viral hepatitler, HIV, AIDS, sıtma, schistosomiasis, leishmaniasis gibi hastalıklarda neopterin seviyesinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Fuchs ve ark., 1992; Berdowska ve Zwirski-Korcza, 2001; Hoffman ve ark., 2003; Cesur 2005).
Laktat	- Septisemi, intestinal infarkt, kardiyak arrest ve resüsitasyon durumlarında laktat düzeyinin değiştiği belirtilmektedir (Karadal, 2009).
Ferritin	- Demir eksikliği anemisi, terapötik flebotomi sonrası, retikuloendotelial sistem bozuklukları ve demir depolarında azalmaya neden olan kan kaybı durumlarında ferritin seviyesi düşmektedir (Dewys ve ark., 1980). - Lösemi, lenfoma, pankreas, akciğer, inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, polistemi, akut miyokard infarktüsü, aşırı demir ve transfüzyon tedavisi, hemosiderozis, viral hepatit, toksik karaciğer hastalığı ve hemakromatozis gibi durumlarda serum ferritin konsantrasyonu artmaktadır (Dewys ve ark., 1980).
Mannoz bağlayan lektin	- Sistemik lupus eritematozus, reumatoid artrit, çölyak hastalığı, ülseratif kolitis, Cohn hastalığı, kistik fibrozis, sepsis, nötrojeni, Kawasaki hastalığı, aterosklerozis, chorioamnionitis, viral hepatit, HIV, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> ve bazı fungal enfeksiyonlarda mannoz bağlayan lektin seviyesi değişmektedir (Taneri, 2009).

Akut faz proteinleriyle ilgili olarak sığırlarda da birçok çalışma yapılmış; gelişen çeşitli hastalıkların seyri esnasında haptoglobin, SAA, fibrinojen, albümin, alpha1 asit glikoprotein ve son zamanlarda keşfedilen inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 seviyelerinde artışlar olduğu ortaya konulmuştur (Bozukluhan ve Gökçe, 2007; Ceciliani ve ark., 2012).

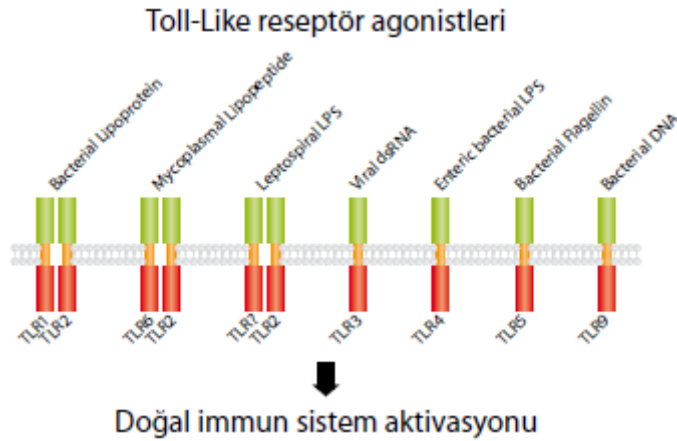
2.1.2.1.3. Akut faz yanıtının değerlendirilmesinin klinik önemi

Akut faz yanıtı; enfeksiyon dışında immunolojik ve alerjik reaksiyon, termal yaralanma, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan birçok sebep sonrasında gelişebilir (Jaye ve Waites, 1997; Husain ve Kim, 2002; Çapçı ve ark., 2012; Esmе ve ark., 2012). Akut faz yanıtının sonucunda oluşan akut faz proteinleri, gerek tıp hekimliği ve gerekse veteriner hekimlik alanında çeşitli inflamasyonların varlığının ortaya konulmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Poyrazoğlu ve ark., 2002; Yıldız ve ark., 2003; Pusterla ve ark., 2006; Kuzi ve ark., 2008; Karadal, 2009; Nakamura ve ark., 2013). Bu proteinler, hastalıkların tanısında birer belirteç olarak kullanımlarının yanı sıra bireysel hastalıkların tanımlanmasında, sürü taramalarında mevcut hastalıkların ortaya çıkarılmasında ve bu hastalıkların ayırıcı tanısının konulmasında da güncel olarak kullanılmaktadır (Pusterla ve ark., 2006; Kuzi ve ark., 2008; Karadal, 2009). Bununla birlikte gerek sürü uygulamalarında uygulanan aşuların etkinliğinin araştırılmasında (Gökçe ve Bozukluhan, 2009), gerek süt kalitesinin belirlenmesinde (Akerstedt ve ark., 2008) ve gerekse stres varlığının ortaya konulmasında akut faz proteinlerinden yararlandığı bildirilmektedir (Alsemgeest ve ark., 1992; Saez-Llorens ve Lagrutta, 1993; Covey ve Albright, 1987; Jaye ve Waites, 1997).

2.1.2.2. Septik süreci başlatan mikrobiyolojik etkenler

Çeşitli mikroorganizmaların vücuda girişiyle birlikte septik süreç başlar. Vücuttaki lipopolisakkaritlerin (LPS) septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14, hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımında da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı canlıların serumlarında da vardır. Ancak sepsiste düzeyleri

belirgin olarak artar. Deneysel modellerde CD14'e karşı geliştirilen antikörlerin septik şok mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. CD14'ün keşfi ile konakçının LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılmış olsa da mCD14'ün hücre içine bir uzanımı yoktur. Dolayısıyla LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğini açıklamak mümkün olmamıştır. Bu belirsizlik Toll-like reseptörler (TLR)'in keşfi ile ortadan kalkmıştır. Kısa zamanda birçok TLR bulunmuştur. Bakteriye ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır (Şekil 6). TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 esas olarak gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanır. Tek bir TLR, tek bir mikrobiyolojik yapıya değil birden çok hatta farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görür. TLR'lerdeki bu çeşitlilik aslında belli bir enfeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir (Cohen, 2002; Bernard, 2003; Russell, 2006).

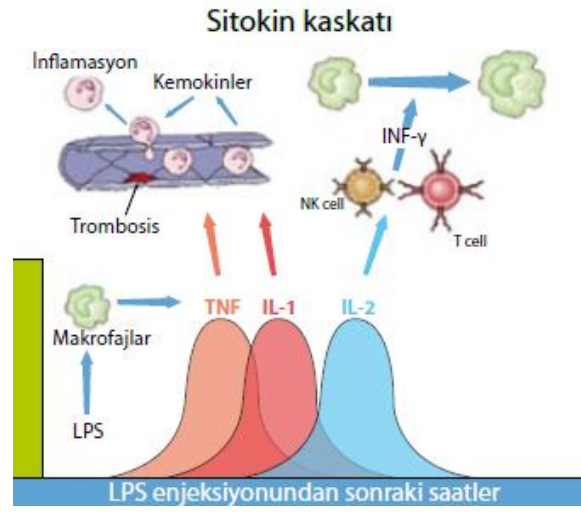


Şekil 6. Toll-Like reseptör agonistleri (Cinel ve Opal, 2009)

2.1.2.3. Sinyallerin amplifikasyonu

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücreli immunitiyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücreler klasik proinflatuar sitokinleri salarak (IL-1, IL-6 ve TNF gibi) kilit rol oynar. TNF ve IL-1 inflammatuar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. LPS ortaya çıkmasından 30 ile 90 dakika içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur (Şekil 7). Anti-TNF veya anti-IL-1 ajanların kullanımının sepsiste mortaliteyi önleyememesinin belki

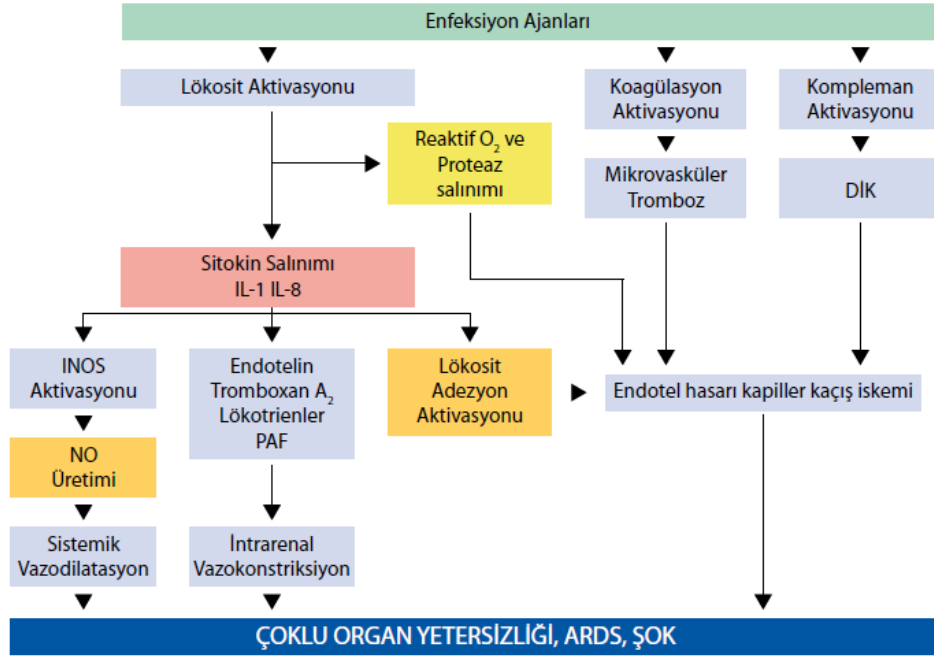
de en önemli nedeni bu konuda yeterince klinik çalışmaların yapılamamasıdır. Genellikle hastalar septik sürecin ileri safhalarında gelmektedir ve erken dönemde aktive olan bu sitokinlerin blokajı herhangi bir yarar sağlamamaktadır. “High Mobility Group B1”, makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır, ayrıca TNF ve IL-1’e göre sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar. Bu yapının bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilebilmiştir (Bone, 1991; Cohen, 2002; Bernard, 2003; Hotchkiss ve Karl, 2003; Russell, 2006).



Şekil 7. Sepsis immun sistemin aktivasyonu (Cohen, 2002)

2.1.2.4. Endotel disfonksiyonu

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökötrienler, tromboksan A2 ve NO endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen redikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik bölgede yeterli endotel hasarı oluşunca, o bölgede organ perfüzyonu bozulmakta ve organ yetersizliği gelişmektedir (Şekil 8) (Bone, 1991; Cohen, 2002; Bernard, 2003; Hotchkiss ve Karl, 2003; Russell, 2006).

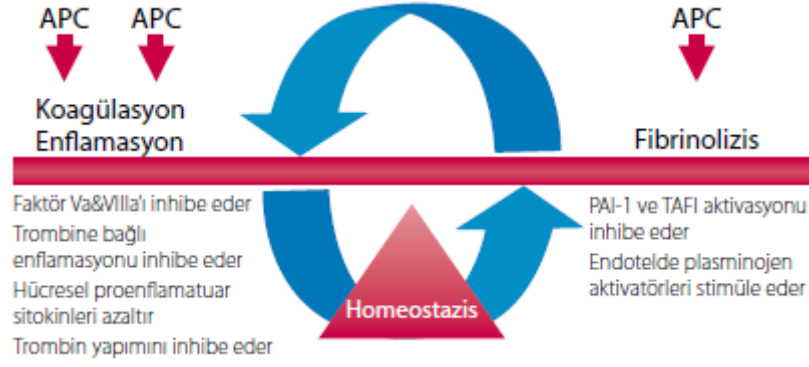


Şekil 8. Endotel disfonksiyonu (Karaali ve Tabak, 2009)

2.1.2.5. Koagülasyon zinciri

Son yıllarda sepsis fizyopatolojisinin aydınlatılmasında en önemli gelişme koagülasyon zincirinin sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır. Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu tür hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde DIC gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür. Koagülasyon yolları, mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik zinciri aktive eder ve protrombin trombine dönüşür ve nihayetinde fibrinojenden fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1'in artmasıdır. Bahsedilen olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında da bir azalma söz konusudur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Doku perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişir (Karaali ve Tabak, 2009).

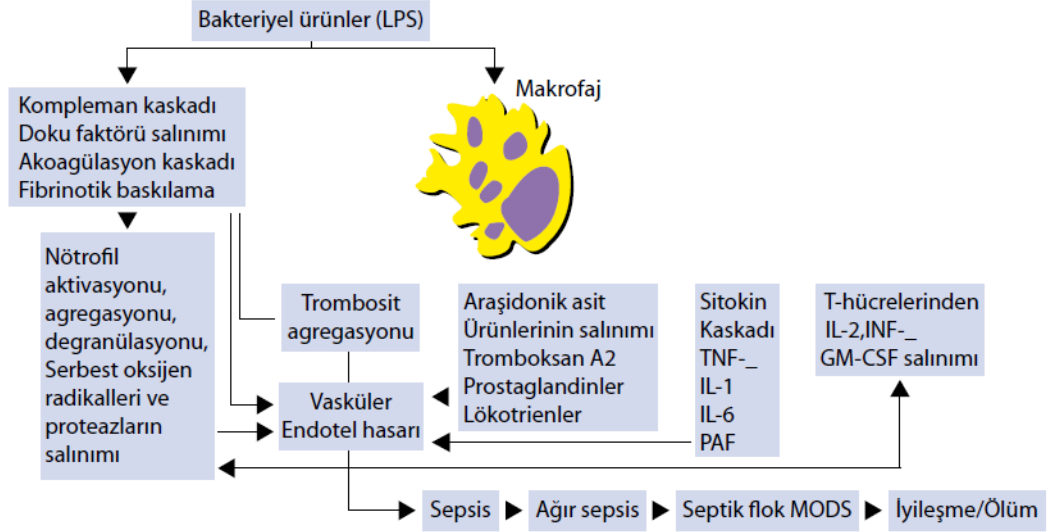
Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. IL-10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamaları yanında



Şekil 10. Aktive protein C'nin hemostazis üzerine etkileri (Karaali ve Tabak, 2009)

2.1.2.6. Organ yetersizliği gelişimi

Sepsisli bir hastada ölüm, büyük olasılıkla çoklu organ yetersizliği ile meydana gelir. Hastada tipik olarak önce tek organ yetersizliği gelişir. Daha sonra sepsis nedeni ortadan kaldırılmazsa çoklu organ yetersizliği meydana gelir. Hastaların yoğun bakıma ilk geldiklerindeki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetersizliği sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. Eğer dört veya beş organ yetersizliği varsa, yapılan tedavinin türüne ve yoğunluğuna bakılmaksızın mortalite %90'ın üzerindedir. Organ yetersizliğinin patogenezinde birçok faktör etkilidir ve tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Yukarıda da belirtildiği gibi fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon, doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun daha da bozulması, PAF, histaminler ve prostanooidler gibi vazoaaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması temel etkenler olarak görülebilir. Özellikle nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuyu doğrudan hasara uğratar. Değişik etkilerle tetiklenen indüklenbilir nitrik oksit sentaz enzimi NO yapımını aşırı derecede artırır. Aşırı NO salınımı hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna neden olur. Bununla birlikte sepsiste ortaya çıkan oksijen açığı da sağ kalım doğrudan ilişkilidir. Dokuya oksijen sunumunu artıran her türlü girişim sağ kalımı da olumlu yönde etkiler. Bazen oksijen sunumu normal olsa da hücrelerin oksijeni kullanmalarında sorun olabilir. Bu aşamada artık mitokondriler oksijen kullanamaz hale gelmiştir (Şekil 11) (Bone, 1991; Reinhart ve ark., 2005).



Şekil 11. Sepsiste organ yetersizliği gelişimi (Bone, 1991)

2.1.3. Septiseminin klinik bulguları

Septisemi, yaşı 2 haftadan küçük ve pasif transfer yetmezliği olan buzağılarda kısa sürede ölüm, şiddetli ishal, ateş, taşikardi, lökosit sayısında değişiklik ve dehidrasyon ile karakterize bir hastalıktır. İnce barsaklara yerleşen etkenlerden özellikle *E. coli*, ürettiği enterotoksin ile barsaklarda sıvı ve elektrolit sekresyon artışına, ishal, dehidrasyon, asit-baz dengesinde bozulmalara yol açar (Aldridge ve ark., 1993; Lofstedt ve ark., 1999; Karadal, 2009; Arısoy, 2010; Çitil ve Gökçe, 2013).

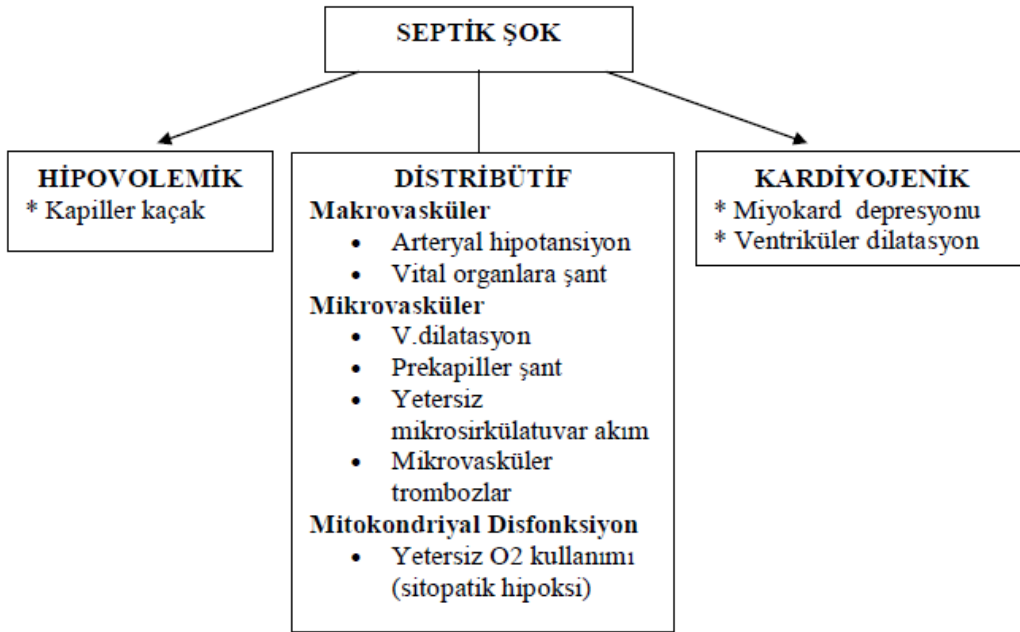
Şiddetli sepsisin meydana geldiği vakalarda çoklu organ yetmezliğini ifade eden kardiyovasküler sistem bozuklukları, respiratorik yetmezlikler, renal ve metabolik bozukluklar ile birlikte hematolojik değişiklikler de mevcut hastalık tablosuna eşlik eder (Karadal, 2009; Arısoy, 2010).

2.1.4. Septik şok

Septik şok, etkin doku perfüzyonunu sağlayacak dolaşımın yetersizliği sonucu hücresel işlev bozukluğu ve akut organ yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Etkin doku perfüzyonu acil olarak düzenlenmezse hücresel işlev bozukluğu ve organ yetmezliği geri dönüşümsüz olabilmektedir. Şokun kesin nedeni düşük kardiyak debinin yetersiz doku perfüzyonuna yol açmasıdır. Şokun diğer nedenleri ise, kan akımındaki düzensiz dağılım sebebiyle etki doku perfüzyonunda yetersizlik veya oksijen kullanımındaki hücresel defektir. Bu durumda dokuya ulaşan makro dolaşım yeterli olabilir, ancak

doku perfüzyonu yetersizdir. Çünkü mikrodolaşımdaki işlev bozukluğu nedeniyle substratların sağlanması ve subsellüler anormallikler nedeniyle substratların kullanımı yetersizdir (Karadal, 2009).

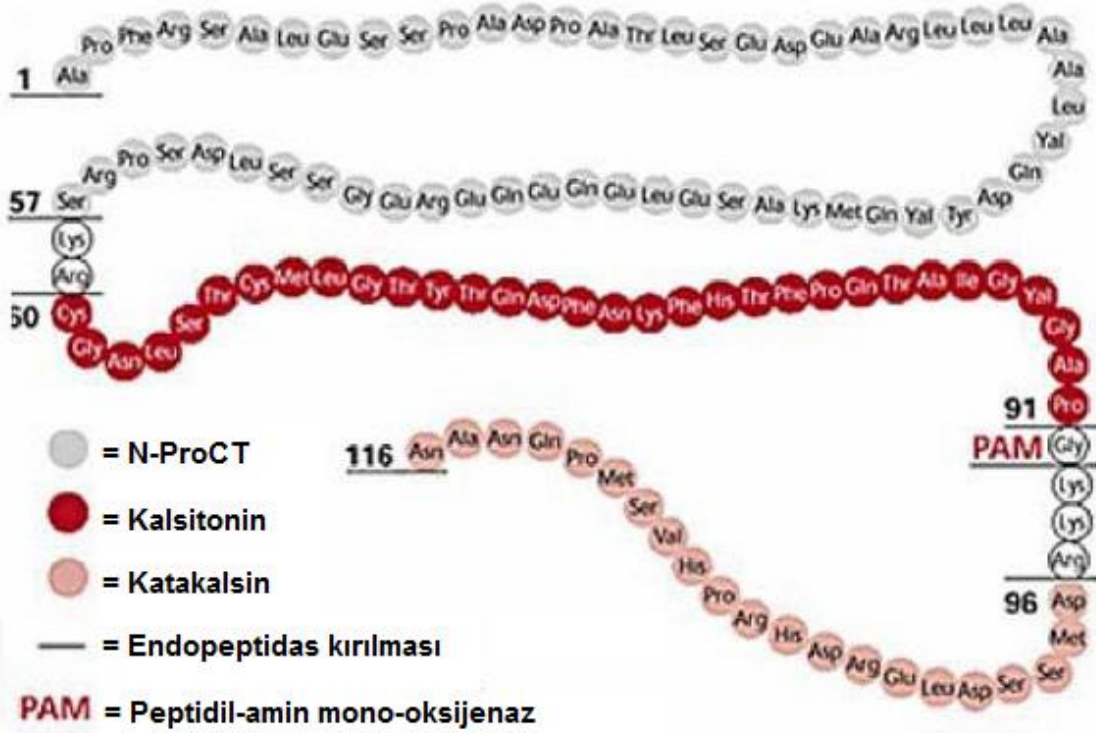
Septik şok sonucunda hemodinamik olarak ortaya çıkan sonuçlar; miyokard disfonksiyonu, hipovolemi ve akımın maldistribüsyonu olarak 3 bölümde incelenmektedir (Şekil 12) (Karadal, 2009).



Şekil 12. Septik şokun componentleri (Karadal, 2009)

2.2. Prokalsitonin (PCT)

PCT; kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilen, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alan, 116 aminoasitten oluşan ve 13 kD molekül ağırlığına sahip bir öncül proteindir (Şekil 13) (Meisner ve ark., 1999; Meisner, 2000; Müller ve Becker, 2001; Demirdağ ve ark., 2003; Yıldız ve ark., 2003; Kuzi ve ark., 2008; Jin ve Khan, 2010; Giunti ve ark., 2010; Günel ve ark., 2011).



Şekil 13. Prokalsitonin molekülünün yapısı (Meisner, 2000).

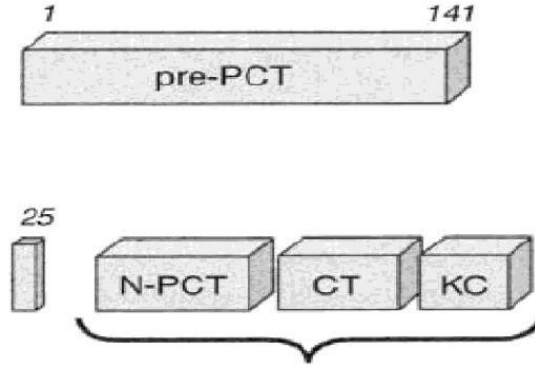
2.2.1. Prokalsitoninin tarihçesi

PCT, ilk kez medüller tiroid kanseri için uygun bir tümör belirleyicisi aranması sırasında tesadüfen fark edilmiştir. PCT'ye yönelik ilk araştırmalar 1980'li yılların sonlarında başlamış, ilk defa Ghillani ve ark. (1989) tarafından tanımlanmış, 1992'de yanıklı hastalarda orta düzeyde bir PCT artışı tespit edilmiş (Nylen ve ark., 1992), 1993 yılında ise ilk kez bakteriyel enfeksiyonlarda düzeyinin yükseldiği ve tedavi ile plazma düzeyinde hızlı düşmelerin izlendiği gösterilmiştir (Assicot ve ark., 1993). Ardından yapılan çalışmalar; bakteriyel endotoksin artışı, proinflamatuvar sitokinler düzeyinin yükselmesi yükselmesi, travma ve kardiyojenik şok gibi durumlarda PCT düzeyinin yükseldiği göstermiştir (Gendrel ve ark., 1997; Moulin ve ark., 2001; Yılmaz, 2009; Giunti ve ark., 2010).

2.2.2. Prokalsitonin molekülünün yapısı ve sentezi

Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Sentez, öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik Pre-PCT transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu başlangıç proteini bir sinyal dizini (1-25. aminoasitler), PCT'nin N-terminal bölgesi, kalsitonin dizini ve katakalsin

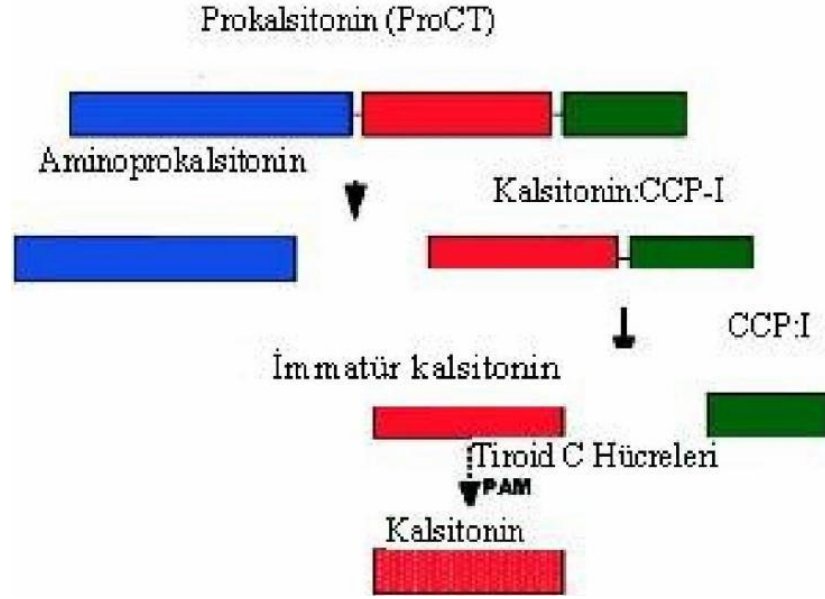
denilen PCT'nin C-terminal bölgesini içerir. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (Şekil 14) (Oczenski ve ark., 1998).



Şekil 14. Prokalsitonini oluşturan yapılar. Pre-PCT=Preprokalsitonin, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin , KC=Katalsin (Whicher ve ark., 2001).

Sinyal dizini proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptid parçalanır ve PCT oluşur. Kalsitonin daha ileri proteoliz ile PCT'den ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ile fragmanları olan katakalsin ve serbest amino-PCT (N-PCT) dolaşıma salınır (Oczenski ve ark., 1998).

Bu işlem bir takım basamaklardan oluşur. Öncelikle PCT enzimatik reaksiyon ile N-PCT ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptid-I: CT:CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla matur kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 15) (Müller ve Becker, 2001). Kalsitoninin yarı ömrü 5-10 dakika gibi kısa bir süre olmasına rağmen, PCT'nin 25-30 saat gibi uzun bir yarı ömre sahiptir (Fışgın ve ark., 2003; Nakamura ve ark., 2013).



Şekil 15. Kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü (Müller ve Becker, 2001).

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,1 ng/ml) (Boeken ve Feindt, 1999; Blijlevens ve Donnelly, 2000; Altındış ve Özdemir, 2003). Fakat SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome=Sistemik inflamatuvar cevap sendromu), ağır bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, septik şok ve çoklu organ işlev bozukluğu gibi durumlarda 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabildiği bildirilmiştir (Esen ve ark., 2001; Müller ve Becker, 2001; Poyrazoğlu ve ark., 2002; Yıldız ve ark., 2003; Jin ve Khan, 2009; Günal ve Barut, 2009; Topuz ve Ovalı, 2012; Nakamura ve ark., 2013). Buradan yola çıkılarak bakteriyel hastalıklarda PCT seviyesinin tanıda kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu yöndeki çalışmalar neticesinde PCT, bir belirteç olarak insan hekimliğinde güncel bir şekilde kullanılmaktadır (Demirdağ ve ark., 2003; Fışgın ve ark., 2003; Yıldız ve ark., 2003; Ayata ve ark., 2004; Günal ve ark., 2011, Nakamura ve ark., 2013). Ayrıca yapılan çalışmalarda malarya (Hollenstein ve Looareesuwan, 1998; Chiwakata ve ark., 2001), melioidosis (Smith ve Suputtamongkol, 1995) ve fungal enfeksiyonlarda da (Gerard ve ark., 1995) artış olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte PCT düzeyinin; viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyon durumlarında artış meydana getirmediği, dolayısıyla bu sebeple bir hastalığın bakteriyel olup olmadığını tayin etmek amacıyla da kullanıldığı belirtilmektedir (Poyrazoğlu ve ark., 2002; Yılmaz, 2009; Günal ve ark., 2011; Topuz ve Ovalı, 2012).

PCT salınımı inflamasyon esnasında iki yolla gerçekleştirilir. Birincisi, mikroorganizmaların toksinleri sebebiyle direkt olarak uyarılma sonucu, ikincisi ise TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin sebep olduğu hücre aracılı konak yanıtı ile uyarılma sonucudur. Fakat bu mekanizmaların detayları hala tam olarak anlaşılamamıştır (Oberhoffer ve ark., 1999; Nijssen ve ark., 2000; Chastre ve ark., 2006; Nakamura ve ark., 2013). Bununla birlikte PCT'nin sentezlendiği yeri belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu konuyla ilgili Bracq ve Machason (1993); tiroidektomi yapılan hastalardaki ciddi bakteri enfeksiyonları sırasında kalsitonin salgılanması olmaksızın PCT düzeyinde kalsitonin öncü m-RNA sentezinin karaciğerde de gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları bu çalışmada, bakteriyel enfeksiyonlarda artan PCT kaynağının tiroid bezi olmadığı sonucunu çıkarmışlardır. Bununla birlikte Nijsten ve Olinga (2000) adlı araştırmacıların maymunlarla yaptıkları çalışmada, PCT üretim yerinin karaciğer olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 sitokinleri tarafından stimüle edilmesiyle fazla miktarda PCT üretildiği rapor edilmiştir. Ayrıca Monneret (1999); PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceğini iddia etmiş, buna karşın sağlıklı gönüllü kanlarına invitro endotoksin vererek yapmış olduğu denemede ilgili hücrelerde PCT artışının meydana gelmediğini belirterek PCT'nin kan hücrelerinden üretilmediği bildirmiştir.

PCT'nin septisemili hastalardaki gerçek salınım gerçek kaynağı ile ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmış ve birçok görüş ileri sürülmüştür. Konuyla ilgili Oberhoffer ve ark. (1999); bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak sentezlenen PCT'nin başta karaciğer olmak üzere çeşitli organlarda bulunan makrofaj ve monositler tarafından üretildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar, insanlara ait monosit hücrelerinde semikantitatif PCR yöntemi ile indüklenmiş bulunan PCT mRNA'nın gösterilebildiğini rapor etmişlerdir. Buna benzer bir çalışmada da Morgenthaler ve ark., (2003); endotoksin lipopolisakkarit enjeksiyonu ile oluşturdukları sepsisli olgularda PCT üretim yerinin tiroid dışı dokular olduğunu, özellikle kalsitonin mRNA ekspresyonundaki yaygın artış ile birlikte PCT'nin primatların çeşitli ekstratiroidal ve nonendokrin doku - hücre tiplerinden salındığını ifade etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada Cate ve ark., (1986); PCT üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna benzer olarak Carlstedt ve Lind (2001) adlı

araştırmacılar da; enfeksiyon sırasında artmış olan PCT'nin mevcut kalsiyum ve kalsitonin aktiviteleri ile bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

2.2.3. Prokalsitoninin görevleri

PCT'nin görevlerinin ne olduğu net olarak ortaya konulamamakla birlikte, ağır bakteri enfeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT'nin immun savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünölmektedir (Yanaral, 2009). Meisner ve ark. (1996) invitro insan lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCT'nin lenfositlerde arasıdonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan yapımını engellediklerini gözlemlemişlerdir. Bu engellemenin nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzediği, yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Eikozanoid sentezinin inhibisyonu belli bir PCT konsantrasyonunda oluşmakta, bu konsantrasyona ağır bakteri enfeksiyonları ve sepsiste rahatlıkla ulaşılabilmekte hatta aşılınmaktadır. Ayrıca aynı çalışmada TXB2'nin inhibe olduğu ortalama PCT konsantrasyonu 17 ng/ml olduğu belirlenmiştir. Böylece PCT'nin bu hastalıklarda prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immun modölatör etki gösterebildiği belirtilmektedir (Meisner ve ark. 1996; Yanaral, 2009).

2.2.4. Çeşitli patolojik durumlarda prokalsitonin

Günümüze kadar PCT düzeyinin belirlenmesi ile ilgili yapılan birçok çalışmada PCT seviyesinin birçok hastalığın tanısında belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, karaciğer, kalp ve böbrek nakillerini takiben gelişen sistemik enfeksiyonlarda PCT seviyesinin önemli oranda arttığı ortaya konulmuştur (Kuse ve ark., 1997; Eberhard ve ark., 1998; Meisner, 2000). Yine üriner sistem enfeksiyonlarında da PCT seviyeleri ile ilgili önemli artışlar tespit edilmiştir (Benador ve Siegrist, 1998; Girardin ve ark., 2001; Sitter ve ark., 2002). Bununla birlikte özellikle çocuklardaki virüs ve bakterilere bağlı olarak ortaya çıkan menenjitlerde PCT seviyeleri ile ilgili önemli araştırmalar yapılmış olup, tanıda önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Gendrel ve Raymond, 1997; Meisner, 2000; Dubos ve ark., 2006) Aynı şekilde çeşitli pnömonilerde (Toikka ve ark., 2000; Moulin ve ark., 2001; Korppi ve ark., 2003), malarya (Harbarth ve Holeckova, 2001) ve

peritonitis durumlarında da (Meisner, 2000; Yücel ve ark., 2008) vücuttaki PCT seviyelerinde ciddi artışların meydana geldiği bildirilmiştir.

PCT artışı, sistemik belirtilerle birlikte olan ciddi generalize bakteriyel, parazitik ya da fungal enfeksiyonlarda da görülmektedir. PCT seviyesi insanda bu gibi durumlarda 1000 ng/mL'yi aşabilmektedir (Carrol ve ark., 2002). Bunun aksine, ciddi viral enfeksiyonlarda ya da nonenfeksiyöz orijinli inflamatuvar reaksiyonlarda PCT seviyeleri ya hiç artmamakta ya da çok az artmaktadır (<1,5 ng/ml) (Carrol ve ark., 2002). Ciddi enfeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte PCT seviyelerinde de azalma meydana getirmektedir. Sistemik belirti vermeyen lokal bakteriyel enfeksiyonlarda ve viral enfeksiyonlarda çok az bir PCT düzeyi artışı (0,3-1,5 ng/ml) görülmektedir (Tablo 7). Kalsitonin ise yüksek PCT düzeylerine rağmen ölçülemeyecek düzeylerde (Carrol ve ark., 2002; Arslan, 2008).

Tablo 7. İnsanlarda görülen enfeksiyon durumları ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda prokalsitonin konsantrasyonları (Oczenski ve ark., 1998)

Olgu tipi	Prokalsitonin (ng/mL)
Sağlıklı	< 0,5
Kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklar	0,5-1
Viral veya hafif-orta derece lokalize bakteriyel enfeksiyon	0,5-2
Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (multitravma, yanık)	5-20
Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, multipl organ yetmezliği	10-1000

PCT'nin enfeksiyon dışı inflamasyonda da yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Whang ve ark., 1998; Puder ve ark., 2005). Whang ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada; PCT'nin ısı şoku, travma gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda da

yükseldiğini göstermişlerdir. Buna benzer olarak Puder ve ark. (2005) polikistik over sendromlu kadınlarda yaptıkları çalışmada; PCT'nin obeziteyle ilişkili olarak aterosklerozda yükseldiğini ve kronik endotelial inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

PCT, ciddi sistemik inflamasyonun enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerinin ayırt edilmesinde de güncel olarak kullanılmaktadır. Örneğin, enfeksiyöz pankreatiti (safra yolları tıkanıklılığına bağlı-kolanjitik) nonenfeksiyöz pankreatitten (alkolik) ayırt etmede PCT önemli bir kriter haline gelmiştir (Brunkhorst ve ark., 1995). Ayrıca akut respiratuar distres sendromu'nun enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz nedenlerini, organ transplantasyonundan sonra greft rejeksiyonu ile sistemik fungal ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede PCT kullanılmaktadır (Meisner, 2000). Ancak küçük hasta popülasyonları ve yetersiz istatistiksel veriler, PCT ile yapılan çalışmalarda sonuçları değerlendirmede zorluklara neden olmaktadır. Fakat yine de PCT'nin sistemik inflamasyonun bir nedeni olarak viral olmayan enfeksiyonları tanımlamada yardımcı olduğu bir gerçektir (Yasmin, 2005).

PCT değerleri septik şoktaki oldukça büyük artışlarla (ort: 72-135 ng/ml) karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış (ort: 1,4 ng/ml) göstermektedir. Bu bulgular neticesinde septik şoktaki PCT artışının nedeninin kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan inflamatuvar reaksiyon olduğu anlaşılmaktadır (De Werra ve Jaccard, 1997).

Bununla birlikte yapılan bir çalışmada (Uçal-Bakkal ve ark., 2011); PCT yüksekliği olan ve sepsisi taklit eden bir olgunun Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS=Eozinofilik ilaç döküntüsü ve sistemik semptom) sendromlu olduğu bildirilerek, PCT'nin DRESS sendromlu hastalarda da artabileceğini ve vakaların sepsisi taklit edebileceği de bildirilmiştir.

2.2.4.1. Prokalsitoninin sitokinlerle ilişkisi

PCT düzeylerinin, sitokin seviyeleri ile ilişkisi bulunmaktadır. Dandona ve Nix (1994), *E. coli* endotoksini verilen sağlıklı insanlarda 1-3 saat içerisinde ateş, titreme, miyalji gibi enfeksiyonun sistemik semptomları oluştuğunu bildirmişlerdir. Aynı

çalışmada; PCT seviyelerinin başlangıçta ölçülemeyecek seviyede iken, endotoksin verildikten sonra 4 saat içerisinde artmaya başladığı ve 8-24 saat içerisinde 8 ng/ml seviyesine yükseldiği bildirilmiş, TNF- α ve IL-6 seviyelerinin de endotoksin verildikten sonra 2-3 saat içerisinde artış gösterdiği ve 24 saat sonra plazma değerleri ölçülemez seviyeye indiği rapor edilmiştir. Aynı kinetik durumların septik şokta da meydana geldiği düşünülmektedir. *Acinetobacter baumannii* ile kontamine olmuş kan hemodializati verilen 76 yaşındaki bir insanda, saatler içerisinde septik şok gelişmiştir. TNF- α 'nın 1,5 saat içerisinde plazma değerleri ölçülebilir hale gelmiş, 3 saatte pik değerine ulaşmış ve sonrasında düşmeye başlamıştır. PCT, 3 saatte ölçülebilir plazma seviyelerine ulaşmış ve enjeksiyondan sonra 14 saatte pik (300 ng/ml) yapmıştır. 24 saatten daha fazla bir süre plazma seviyeleri pik seviyesinde kalmıştır. Buradan endotoksine ya da canlı bakteriye olan cevapta, plazma PCT seviyelerinin TNF- α plazma seviyelerindeki artıştan kısa süre sonra artmakta olduğu anlaşılmaktadır. PCT ve sitokinlerin yarılanma ömürleri arasındaki farklar, neden PCT'nin daha uzun süre ölçülebilir değerlerde kaldığını açıklamaktadır (Whicher ve ark., 2001). Ancak endotoksin verilmesinden sonra salınan sitokinlerin PCT üretimini arttırdığı da düşünülmektedir. Yapılan invitro bir çalışmada, mononükleer kan hücrelerinde TNF- α ve diğer sitokinlerin PCT mRNA'sının sentezlenmesine yol açtığı gösterilmiştir (Gendrel ve Bohuon, 2000; Altındış ve Özdemir, 2003).

Sitokinlerin yarılanma ömürleri kısa olduğundan, ciddi enfeksiyonlar esnasında artan sitokin plazma seviyelerini ölçmede çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Buna karşın, PCT plazmada daha uzun süre kalır ve böylece hastaların klinik durumları ile daha iyi korelasyon kurulabilir. TNF- α ve IL-6 ile karşılaştırıldığında, PCT enfeksiyona olan inflamatuvar cevabın ciddiyetini daha iyi göstermektedir. Ayrıca hem TNF, hem de IL-6'nın plazma değerleri septik tablo ciddiyetini koruduğu ve hatta arttırdığı halde düşme göstermektedir. Ancak bu durumda PCT değerleri yüksek kalmakta veya artmaktadır. Aynı sitokinler, PCT'nin ölçülemez düzeylerde kaldığı romatoid artrit, lupus eritematozis gibi inflamatuvar otoimmün hastalıklarda da sıklıkla artış göstermektedir (Meisner, 2000).

Sitokinlerdeki artışlar intravasküler boşluklarla sınırlı değildir. Enfeksiyonlar esnasında, vücut kompartmanlarındaki (plöral sıvı, bronkoalveoler sıvı, serebrospinal

sıvı, asitler) sitokinlerin seviyeleri sıklıkla intravasküler boşluktaki sitokinlerin seviyelerini aşmaktadır. Ancak bunun aksine, artmış PCT seviyeleri intravasküler boşlukla sınırlıdır ve diğer vücut kompartmanlarında ya ölçülemeyecek ya da oldukça düşük seviyelerde görülmektedir (Bronkhorst ve ark., 1996).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş, PCT de görülmemektedir. Tekrarlayan endotoksin enjeksiyonlarının TNF- α ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (Meisner, 2000).

Vücuda TNF- α , IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de PCT düzeyini arttırmaktadır. Kanser tedavisi için TNF- α ya da IL-2 uygulanan insanlarda da PCT salınımının önemli miktarda arttığı gözlemlenmiştir (Gendrel ve Bohuon, 2000; Maruna ve ark., 2000; Meisner, 2000).

2.1.4.2. Prokalsitoninin C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisi

Sistemik inflamatuvar cevap sendromunun bir komponenti de serumda akut faz proteinlerinin artmasıdır. Bununla birlikte, sekretuar proteinler olarak da adlandırılan negatif akut faz reaktanlarında da azalma görülür. Bunlar albümin, transferrin, prealbumin ve retinol bağlayıcı proteinlerdir. Akut faz proteinleri karaciğerde sentezlenirler ve esas fonksiyonları sistemik inflamasyon oluşumunda görev almalarıdır. Sistemik inflamasyonda homeostazis (fibrinojen), bakteriyel fagositoz ve öldürme (komplementler, CRP), anti-trombozis (alfa-1 asit glikoprotein), anti-proteoliz (alfa-1 antitripsin, trace mineral metabolizm, alfa-1 kimotripsin) ve antioksidan (seruloplazmin, glutatyon) olarak görev alırlar (Arslan, 2008).

Akut faz proteinlerinden üzerinde en çok araştırma yapılanı CRP'dir. CRP, PCT ile karşılaştırıldığında;

- PCT enfeksiyon sırasında CRP'den daha hızlı artar ve daha hızlı azalır (Meisner, 2000). Buna karşın, sistemik belirtileri olmayan enfeksiyonlarda PCT artmazken CRP yüksektir (Whicher ve ark., 2001).

- Bakterilerin neden olduğu inflamasyonları, enfeksiyon dışı diğer inflamasyonlardan ayırt etmede PCT düzeyleri CRP düzeylerinden daha duyarlıdır (Simon ve ark., 2004).

- PCT genel olarak CRP'ye göre enfeksiyon tanısında daha sensitif ve spesifiktir. Bu yüzden PCT, CRP'ye göre enfeksiyonda daha prognostik bir faktördür (Whicher ve ark., 2001).

- PCT'nin CRP'den daha kısa yarı ömrü vardır. Bu da enfeksiyon sırasında antibiyotiğe olan cevabın daha iyi takibini sağlar (Whicher ve ark., 2001).

- PCT viral ve otoimmün rahatsızlıklarda yükselmezken CRP'de artış görülür (Whicher ve ark., 2001).

- CRP cerrahi müdahale sonrası enfeksiyondan bağımsız olarak 48 saatte pik yapar, bifazik bir azalma gösterir ve 12 günde normal değerine iner. Buna karşın PCT postoperatif 12-24 saatte pik değerine ulaşır ve hızlı bir şekilde düşerek 5. günde normal seviyelerine geriler (Meisner, 2000).

2.2.5. Ortam koşullarının prokalsitonin üzerine etkisi

PCT vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma PCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Arter kanındaki %4,1'lik bir fark göz ardı edilmektedir. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki PCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum-heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama %8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4°C'de depolamaya göre

+25°C’de depolamada oluşan PCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra PCT konsantrasyonunda %12,4 kayıp olurken, +4°C’deki depolamada %6,3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. PCT’deki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur. Bu saatlerde saat başına kayıp %2,13 iken, 6 saat sonrasında kayıplar saat başına %0,21’e inmektedir (Meisner, 2000; Whicher ve Bienvenu, 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırma için 13.12.2011 tarihli ve 28141 sayılı “Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılacak Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik” gereğince, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı’ndan ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu’ndan gerekli izinler alındı.

3.1.1. Hayvan materyali

Çalışmanın materyalini, Ocak-Mart 2015 tarihleri arasında Van ilindeki 10 köy barınağı ve 2 hayvan işletmesinden temin edilen, yaşları 5-145 günlük olan 40’ı septisemili ve 10’u sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 50 buzağı oluşturdu (Şekil 16). Buzağuların 3’ü Edremit, 19’u Tuşba, 9’u Gevaş, 19’u ise Erciş ilçesinde muayene edildi. Tüm hayvanlarda septisemi değerlendirme kriterleri olan solunum sayısı, beden ısısı, kalp frekansı ve lökosit sayısı kriterleri kayıt altına alındı. Bunlara ek olarak buzağuların geçmişte herhangi bir hastalık geçirip geçirmediği, herhangi bir ilaç tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı anamnez ile belirlendi.



Şekil 16. Septisemili buzağuların temin edildiği Van ilindeki bazı köy barınakları ve hayvan işletmeleri.

3.1.2. Çalışmada kullanılan malzemeler ve cihazlar

- 50 adet 9 ml'lik antikoagulanlı hematoloji tüpü (Vacutest® K3EDTA)
- 50 adet 9 ml'lik antikoagülansız hematoloji tüpü (Hema&Tube®)
- 50 adet 30 ml'lik aerob kan kültür şişesi (Bact/Alert®)
- 50 adet 30 ml'lik anaerob kan kültür şişesi (Bact/Alert®)
- 50 adet serum saklama tüpü (Eppendorf)
- 100'er adet Koyun Kanlı Agar, McConkey Agar ve Eosin Methylen Blue Agar aerob besiyeri (Salubris®)
- 100'er adet Shadler (sıvı) ve Anaerob Agar anaerob besiyeri (Salubris®)
- GasPak (Thermo Fisher Scientific®)
- Anaerobik indikator (Oxoid™)
- Kristal panel (BBL Crystal ANR™)
- 1 adet PCT kiti (Bovine procalcitonin, PCT ELISA Kit)
- Hematoloji analiz cihazı (QBC Vetautoreader®-Idexx)
- Santrifüj cihazı (Rotofix32®-Hettich)
- ELISA cihazı (ELISA Reader®-DAS)
- Spektrofotometre (Photometer 5010®-Boehringer Mannheim)
- Kan kültür cihazı (Bact/Alert® 3D Left Combination Module)
- BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemleri (Becton Dickinson, USA)

3.2. Yöntem

3.2.1. Hematolojik parametrelerin analizi

Hematolojik parametrelerin analizi için hem sağlıklı hem de septisemili buzağuların vena jugularis'inden tekniğine uygun olarak kan alınarak 9 ml'lik antikoagulanlı tüplere (Vacutest® K₃EDTA) konuldu (Şekil 17,18). Alınan kan numuneleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirilerek hematokrit değer, hemoglobin konsantrasyonu, lökosit, trombosit (PLT), granülosit ve lenfosit/monosit seviyeleri, hematoloji analiz cihazında (QBC Vetautoreader®-Idexx) aynı gün ölçüldü (Şekil 19).



Şekil 17. Çalışmada kullanılan antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüpler



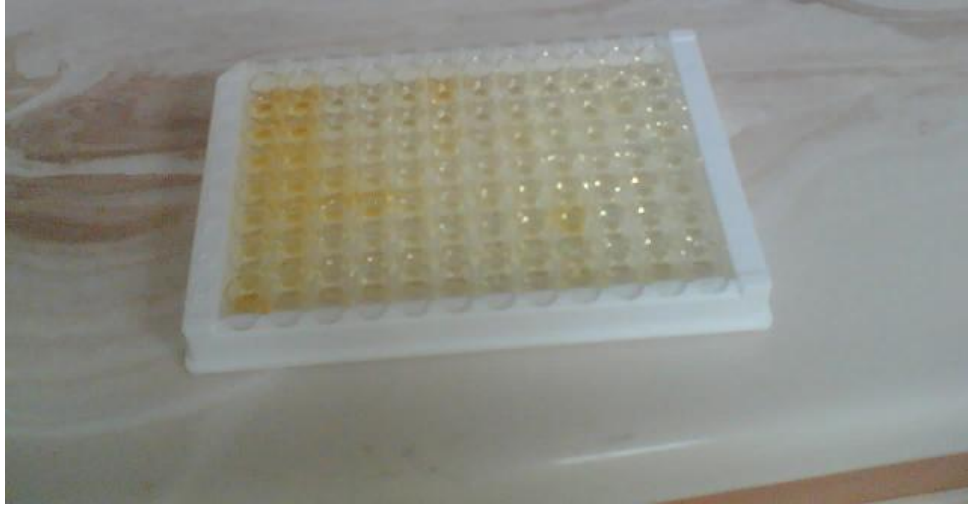
Şekil 18. Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri



Şekil 19. Kan değerlerinin hematoloji analiz cihazı ile belirlenmesi

3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin analizi

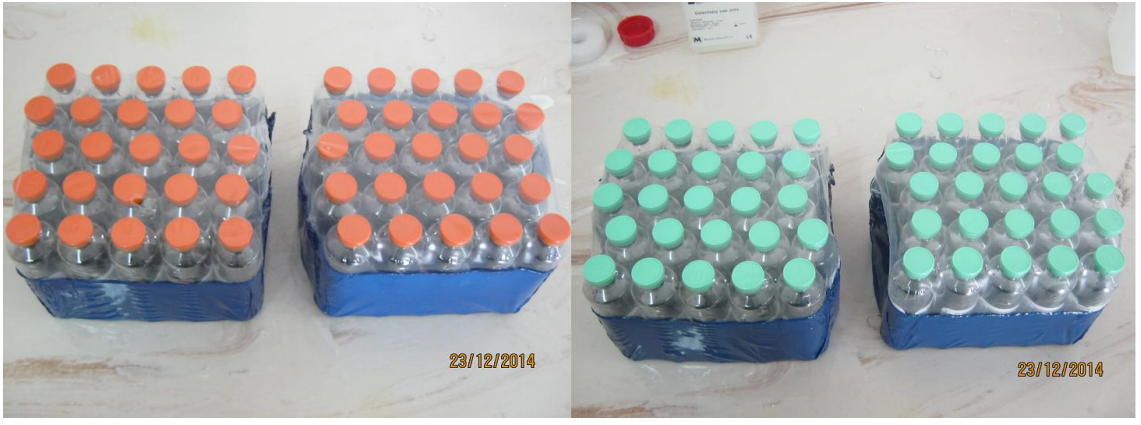
Biyokimyasal parametrelerin analizi için hem sağlıklı hem de septisemili buzağuların vena jugularis'inden tekniğine uygun olarak 9 ml'lik antikoagülsüz tüplere (Hema&Tube®) kan alındı (Şekil 17). Alınan kan numuneleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirilerek oda sıcaklığında 10 dk bekletildikten sonra santrifüj cihazında (Rotofix32®-Hettich) 3000 devir/10 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Elde edilen serum örnekleri biyokimyasal analizleri yapılana kadar serum saklama tüplerinde (Eppendorf) Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan buzdolabında -20 C°'de muhafaza edildi. Muhafaza edilen bu serumlar çözdürüldükten sonra PCT düzeylerinin ölçümü için ticari PCT kiti (Bovine procalcitonin, PCT ELISA Kit, Catalog No: CSB-E15004B) kullanılarak test kitlerinin prosedüründe belirtildiği şekilde ölçümleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında, ELISA cihazıyla (ELISA Reader®-DAS) yapıldı (Şekil 20). Elde edilen sonuçlar Spektrofotometre cihazı (Photometer 5010®-Boehringer Mannheim) kullanılarak okundu.



Şekil 20. Prokalsitonin düzeylerinin ELISA cihazıyla ölçümü

3.2.3. Mikrobiyolojik etkenlerin analizi

Mikrobiyolojik etken analizi için sağlıklı ve septisemili buzağılardan hava ile temas etmeyecek şekilde kuralına uygun olarak vena jugularis'ten kan örnekleri alındı ve her tüpe 5-10 ml kan olacak şekilde 30 ml'lik aerob ve anaerob kan kültür şişelerine (Bact/Alert®) konuldu (Şekil 17, 18). İçinde kan örnekleri bulunan kan kültür şişeleri bakteriyolojik identifikasyon amacıyla Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi ve kan kültür cihazına (Bact/Alert® 3D Left Combination Module) konuldu (Şekil 21). Bakteriyolojik izolasyon amacıyla aerob (Koyun Kanlı Agar, McConkey Agar ve Eosin Methylen Blue Agar - Salubris®) ve anaerob (Shadler sıvı besiyeri ve Anaerob Agar - Salubris®) besiyerleri kullanıldı (Şekil 22, 23). Burada yapılan etken analizleri sonucu septisemi varlığı kesin olarak ortaya konuldu. İzole edilen bakteriler BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemleri (Becton Dickinson, USA) ile cins ve tür düzeyinde identifikasyonu yapılarak antibiyogram analiz sonuçları ortaya konuldu (Şekil 24).



Şekil 22. Çalışmada kullanılan aerob ve anaerob kan kültür şişeleri



Şekil 21. Kan kültür şişelerinin konulduğu kan kültür cihazı



Şekil 23. Çalışmada kullanılan katı ve sıvı besiyerleri



Şekil 24. İdentifiye edilen bakterilerin antibiyogram analizlerinin yapıldığı BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemleri

3.2.4. İstatistiksel analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi kullanıldı. Özellikler arasındaki

ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı. Tüm hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya alınan sağlıklı buzağların yaş ortalaması $64,50 \pm 37,30$ gün, vücut ısısı $38,84 \pm 0,52$ °C, nabız sayısı $88,80 \pm 15,06$ vuruş/dakika ve solunum sayısı $20,60 \pm 4,81$ vuruş/dakika olarak tespit edildi. Yapılan genel muayenelerde herhangi bir sağlık probleminin olmadığı ve vücut kondüsyonlarının yaş ve cinsiyete göre normal seviyelerde olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmada kullanılan sağlıklı ve septisemili buzağların klinik bulguları

Parametre	Sağlıklı Buzağı (n=10) $\bar{X} \pm SD$ (Xmin – Xmax)	Septisemili Buzağı (n=40) $\bar{X} \pm SD$ (Xmin – Xmax)
Yaş (gün)	$64,50 \pm 37,30$ (20-145)	$60,48 \pm 39,88$ (5-145)
Vücut ısısı (°C)	$38,84 \pm 0,52$ (37,5-39,4)	$38,78 \pm 0,46$ (37,5-39,7)
Nabız sayısı (vuruş/dakika)	$88,80 \pm 15,06^a$ (66-118)	$111,35 \pm 24,78^b$ (76-180)
Solunum sayısı (vuruş/dakika)	$20,60 \pm 4,81^a$ (16-20)	$25,80 \pm 7,91^d$ (16-58)

a,b,c,d: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farkın önemi: **a:b** $p < 0,001$, **a:c** $p < 0,01$, **a:d** $p < 0,05$.

Çalışmada kullanılan hastalıklı buzağlar, septisemi değerlendirme kriterleri olan vücut sıcaklığındaki değişim, nabız ve solunum sayısındaki artış ve lökosit düzeyindeki değişiklikler göz önüne alınarak septisemi şüpheli olarak değerlendirildi (Tablo 8). Bununla birlikte hastalıklı buzağların tamamında zayıflama, kılların görünümünde bozukluk, iştahsızlık ve göz konjunktivalarında hafif hiperemi gözlemlendi. Ayrıca hasta buzağların 8'inde ishal, 12'sinde öksürük ve 5'inde aritmi olduğu tespit edildi.

4.2. Hematolojik parametrelerin analiz sonuçları

Bu çalışmada; sağlıklı buzağların hemoglobin, PLT ve granülosit verileri septisemili buzağların aynı verilerine yakın bulundu. Buna karşın septisemili buzağların hematokrit, lökosit ve lenfosit/monosit seviyeleri sağlıklı buzağların aynı verilerine göre yüksek tespit edildi ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Bununla birlikte çalışmada kullanılan sağlıklı buzağlardaki hematokrit değer $\%33,89 \pm 7,14$, hemoglobin düzeyi

10,97±2,13 g/dL, lökosit düzeyi 10,11±2,95 10⁹/L, PLT düzeyi 637,90±387,51 10⁹/L, granülosit düzeyi 2,19±2,09 10⁹/L ve lenfosit/monosit oranı 8,30±5,46 10⁹/L olarak saptandı. Septisemili buzağılardaki aynı oranların ise sırasıyla %40,52±4,81, 12,40±2,48 g/dL, 16,77±6,12 10⁹/L, 702,25±221,47 10⁹/L, 4,28±4,70 10⁹/L ve 12,54±3,81 10⁹/L olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmada kullanılan sağlıklı ve septisemili buzağuların PCT seviyeleri ve bazı hematolojik değerler

Parametre	Sağlıklı Buzağı (n=10) $\bar{X} \pm SD$ (Xmin – Xmax)	Septisemili Buzağı (n=40) $\bar{X} \pm SD$ (Xmin – Xmax)	p değeri
Hematokrit (%)	33,89±7,14 ^a (23-48)	40,52±4,81 ^b (28-49)	0,001
Hemoglobin (g/dL)	10,97±2,13 (7,2-14,1)	12,40±2,48 (4,3-15,5)	0,100
Lökosit (10 ⁹ /L)	10,11±2,95 ^a (7,3-16,6)	16,77±6,12 ^b (8,5-37,8)	0,002
PLT (10 ⁹ /L)	637,90±387,51 (31-999)	702,25±221,47 (26-999)	0,489
Granülosit (10 ⁹ /L)	2,19±2,09 (0,9-7,8)	4,28±4,70 (1,4-27,5)	0,179
Lenfosit/monosit (10 ⁹ /L)	8,30±5,46 ^a (1,7-19,3)	12,54±3,81 ^c (6,3-25,1)	0,006
Prokalsitonin (pg/ml)	22,99±2,67 ^a (20,15-28,45)	39,84±17,17 ^b (26,84-97,85)	0,001

a,b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farkın önemi:
a:b p<0.001, a:c p<0.01.

4.3. Biyokimyasal parametrelerin analiz sonuçları

İstatistiksel analizlere göre; septisemili buzağuların PCT düzeyleri sağlıklı buzağuların aynı verilerine göre yüksek tespit edildi (Tablo 9) (p<0,001). Sağlıklı ve septisemili buzağuların PCT düzeyleri sırasıyla 22,99±2,67 pg/ml (0,02 ng/ml) ve 39,84±17,17 pg/ml (0,04 pg/ml) olarak belirlendi.

4.4. Mikrobiyolojik etkenlerin analiz sonuçları

Çalışmada kullanılan septisemili buzağuların kanlarından yapılan kan kültür testleri sonuçlarına göre septisemili 40 buzağının 11'inde *Enterococcus faecalis* (%27,5), 10'unda *E. coli* (%25), 5'inde *Streptococcus bovis* (%12,5), 4'ünde *Enterococcus faecium* (%10), 4'ünde *Enterococcus casseliflavus/gallinarum* (%10),

2'sinde *Streptococcus uberis* (%5), 1'inde *Enterococcus avium* (%2,5), 1'inde *Enterococcus hirae* (%2,5), 1'inde *Staphylococcus simulans* (%2,5) ve 1'inde *Peptostreptococcus magnus* (%2,5) izole edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmada kullanılan septisemili buzağılardaki etkenler ve yüzelik dağılımları

Etken	Yüzelik dağılım
<i>E. faecalis</i>	%27,5
<i>E. coli</i>	%25
<i>S. bovis</i>	%12,5
<i>E. faecium</i>	%10
<i>E. casseliflavus/gallinarum</i>	%10
<i>S. uberis</i>	%5
<i>E. avium</i>	%2,5
<i>E. hirae</i>	%2,5
<i>S. simulans</i>	%2,5
<i>P. magnus</i>	%2,5

Septisemili buzağılardan izole edilen gram pozitif ve gram negatif etkenlerin çeşitli antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnç ve duyarlılık sonuçları Tablo 11 ve Tablo 12'de verildi.

Tablo 11. Gram pozitif etkenlerin çeşitli antibiyotiklere dirençlilik ve duyarlılık sonuçları

Hayvan no	Etken	AMP	CZ	DA	DAP	E	LZD	OX	P	RA	TEC	TE	SXT	VA	CN
1	<i>E. cassefilavus /gallinarum</i>	S	-	-	S	-	I	-	S	-	S	-	-	R	-
2	<i>E. faecium</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
3	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
4	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
5	<i>S. bovis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	R
6	<i>E. hirae</i>	S	-	-	S	-	R	-	S	-	R	-	-	R	-
7	<i>E. faecium</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
8	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
9	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
10	<i>S. uberis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	R
11	<i>E. faecium</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
12	<i>S. bovis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	R
13	<i>S. bovis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	R	-	-	R	S
14	<i>S. bovis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	R	-	-	R	S
15	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
16	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
17	<i>S. bovis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	R	-	-	R	S
18	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
19	<i>S. uberis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	S
21	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
22	<i>E. cassefilavus /gallinarum</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	R	-
23	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
24	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
25	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
26	<i>E. cassefilavus /gallinarum</i>	S	-	-	S	-	I	-	S	-	S	-	-	R	-
27	<i>E. faecium</i>	S	-	-	I	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
28	<i>E. cassefilavus /gallinarum</i>	S	-	-	S	-	I	-	S	-	S	-	-	R	-
29	<i>E. faecalis</i>	S	-	-	S	-	S	-	S	-	S	-	-	S	-
30	<i>S. simulans</i>	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	-

AMP: Ampisilin; CZ: Cefazolin; DA: Clindamycin; DAP: Daptomycin; E: Erythromycin; LZD: Linezolid; OX: Oxacillin; P: Penicilin; RA: Rifampin; TEC: Teicoplanin; TE: Tetracycline; SXT: Trimethoprim/sulphamethoxazole; VA: Vancomycin; CN: Gentamicin; R: Resistant = dirençli; I: Intermediate = orta düzeyde; S: Susceptible = duyarlı

Tablo 12. Gram negatif etkenlerin çeşitli antibiyotiklere dirençlilik ve duyarlılık sonuçları

Hayvan no	Etken	AK	SAM	CZ	FEP	CES	FOX	CRO	CIP	ETP	CN	IPM	LEV	MEM	TPZ	TIM	SXT
31	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
32	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
33	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
34	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
35	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
36	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
37	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
38	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
39	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
40	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

AK: Amikacin; SAM: Sulbactam/ampicillin; CZ: Cefazolin; FEP: Cefepime; CES: Cefoperazone/sulbactam; FOX: Cefoxitin; CRO: Ceftriaxone; CIP: Ciprofloxacin; ETP: Ertapenem; CN: Gentamicin; IPM: Imipenem; LEV: Levofloxacin; MEM: Meropenem; TPZ: Piperacillin/tazobactam; TIM: Ticarcillin/clavulanic acid; SXT: Trimethoprim/sulphamethoxazole; S: Susceptible = duyarlı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Septisemi; gerek dünyadaki gerekse ülkemizdeki sığır yetiştiriciliğinde sıkça görülen ve erken teşhis edilmediği takdirde özellikle yenidoğanlar için ölümcül riskler taşıyabilen önemli bir sağlık problemidir (Basoglu ve ark., 1999; Çitil ve ark., 2004; Bozukluhan ve Gökçe, 2009; Çitil ve Gökçe, 2013). Özellikle doğumu takiben kolostrum almayan veya pasif transfer yetmezliği oluşan buzağılarda ortaya çıkan septisemi, yüksek morbilite ve mortalite oranları ile seyretmekte ve tedavi masraflarının yüksek olması, gelişen işgücü kaybı ve oluşan buzağı kayıpları gibi sebepler nedeniyle büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Curtis ve ark., 1988; Francisco ve Quigley, 1993; Karademir, 2001; Irmak ve Güzelbekteş, 2003b; Çitil ve ark., 2004; Çakıroğlu ve ark., 2010; Çitil ve Gökçe, 2013). Ülkemizin batı illerinde ve özellikle büyük şehirlerde kedi ve köpek gibi pet hayvan yetiştiriciliği tercih edilirken, doğu illerinde ise sığır, koyun ve keçi yetiştiriciliği daha fazla öne çıkmaktadır. Bununla birlikte özellikle sığırların maddi değerinin yüksek olması ve yetiştiriciler için önemli bir geçim kaynağı oluşturması nedeniyle doğu illerinde sığır yetiştiriciliğine sıkça rastlanılmaktadır (Bozukluhan ve Gökçe, 2009). Bu sebeple sığır yetiştiriciliği ve sığırların yaşamlarında önemli yer tutan septisemik hastalıklar, birçok araştırmacının güncel olarak üzerinde durduğu bir konu haline gelmiştir. Bu gelişmelere paralel olarak Van ili ve çevresinde de sığır yetiştiriciliği ve bu alana yönelik bilimsel araştırmalar son yıllarda önem kazanmıştır (Şimşek ve Kaya, 2007). Yapılan bu çalışmalar neticesinde, buzağı septisemisindeki erken tanı ve buna paralel yapılan destek tedavisi ile birlikte hastaların mortalite oranlarında ciddi azalmalar görülmüştür (Çitil ve Gökçe, 2013). Hastalığın oluşumunda çeşitli gram pozitif (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*) ve gram negatif (*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*, *Listeria*) bakterilerin yanı sıra annenin gebelik döneminde iyi beslenememesi, buzağının doğumu takiben hijyenik koşullarda barındırılmaması gibi birçok faktör rol oynamaktadır (Çitil ve ark., 2004; Bozukluhan ve Gökçe, 2009; Çitil ve Gökçe, 2013). Buzağı septisemileri ile ilgili ülkemizde birçok çalışma yapılmış ve hastalığın varlığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda Kars (Gökçe ve ark., 1996; Karademir, 2001; Bozukluhan ve Gökçe, 2009), Van (Sekin ve ark., 1996), Diyarbakır (İçen ve Şimşek, 2008), Bursa (Kennerman ve ark., 2003) ve Konya (Alsan ve Tiftik, 1987; Basoglu ve ark., 2004)

illerinin olduğu bölgelerde hastalığın yaygın olarak seyrettiği rapor edilmiştir. Dünya literatüründe buzağların ölüm sebepleri arasında yer alan septisemi vakalarının tespit edilmesi gerek hayvan sağlığı, gerek ülke ekonomisi ve gerekse bu yönde yapılan bilimsel araştırmalar için son derece önemlidir.

Bu çalışmada; Van ilindeki 2 modern işletme ve 10 köy barınağında yetiştirilen kültür ırkı buzağlarda septisemi vakaları araştırıldı. Bu araştırma kapsamında 40'ı septisemili 10'u sağlıklı olmak üzere toplam 50 kültür ırkı buzağı seçildi. Bu çerçevede Van ilindeki buzağlarda görülen septisemi vakalarının güncelliğini koruduğu ve yenidoğan buzağların yaşamlarına devam edebilmeleri için güncel bir tehdit oluşturduğu belirlendi. Ayrıca buzağların yetiştirildikleri ahırların yaşam koşullarının yetersiz, soğuk ve korunaksız olduğu ve alınan anamnez bilgileri neticesinde buzağlara yeterli kolostrumun verilmediği tespit edildi. Hastalığa neden olan çeşitli faktörler ve hastalığın çeşitli doğu illerindeki varlığı, daha önce yapılan birçok çalışmada tespit edilmiştir (Gökçe ve ark., 1996; Sekin ve ark., 1996; Karademir, 2001; İçen ve şimşek, 2008; Bozukluhan ve Gökçe, 2009; Çitil ve Gökçe, 2013). Bu çalışmada tespit edilen septisemi kaynağı olan faktörler, konu ile ilgili bildirilen literatür bilgilerle paralellik göstermektedir.

Bu çalışmada; septisemili buzağlarda beden ısısının değişken olduğu, nabız ve solunum sayılarının arttığı tespit edildi ($p<0,01$). Bununla birlikte hastalıklı buzağların tamamında zayıflık, kılların görünümünde bozukluk, iştahsızlık, göz konjunktivalarında hafif hiperemi ve orta ve ileri derecede dehidre olduğu gözlendi. Ayrıca çalışmaya alınan hayvanların 8'inde ishal, 12'sinde öksürük, 5'inde aritmi ve 33'ünde lökosit sayısında artışın meydana geldiği görüldü. Çalışma kapsamındaki septisemili buzağlarda belirlenen klinik bulgular, daha önce konu ile ilgili yapılan bir çok çalışmada belirtilen bulgularla benzerlik göstermektedir (Kocabatmaz ve ark., 1988; Fecteau ve ark., 1997a; Lofstedt ve ark., 1999; Irmak ve Güzelbekteş, 2003a; Irmak ve Güzelbekteş, 2003b; Basoglu ve ark., 2004). Bununla birlikte hasta buzağlarda tespit edilen beden ısılarında önemli bir değişikliğin meydana gelmediği görüldü. Konu ile ilgili septisemili buzağlar ile ilgili yapılan bazı araştırmalarda beden ısısının normale göre yüksek veya düşük olduğu belirlenirken (Irmak ve Güzelbekteş, 2003a; Khan ve ark., 2011), bazı araştırmalarda ise beden ısılarının çalışmada belirtilen bulgulara paralel

olarak önemli oranda değişmediği tespit edilmiştir (Fecteau ve ark., 1997; Lofstedt ve ark., 1999; Thomas ve ark., 2004; Dolente ve ark., 2007). Fecteau ve ark. (1997); septisemili buzağılarda hastalığın varlığına işaret eden fiziksel muayene sonuçlarının ve elde edilen klinik bulguların, her zaman için bakteriyeminin varlığına işaret edemeyeceğini belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucunda tespit edilen bulgular, septisemiye yol açan etkenlerin kesin izolasyonunun yapılması nedeniyle, araştırmacıların bu görüşünü desteklemektedir.

Bu çalışmada; septisemili buzağuların çeşitli hematolojik bulgularındaki değişiklikler araştırıldı. Araştırma sonucunda septisemili buzağuların hemoglobin, PLT ve granülosit verileri sağlıklı buzağuların aynı verilerine yakın bulundu. Buna karşın septisemili buzağuların hematokrit, lökosit ve lenfosit/monosit seviyeleri sağlıklı buzağuların aynı verilerine göre yüksek tespit edildi (Tablo 9) ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Septisemili buzağılardaki PLT seviyeleri ile ilgili yapılan bazı araştırmalarda PLT seviyesinin sağlıklı buzağulara göre düşük olduğu rapor edilmişken (Irmak ve Güzelbekteş, 2003a; Civelek ve ark., 2007), bazı araştırmalarda ise bu çalışmada tespit edilen bulgulara paralel olarak değişmediği tespit edilmiştir. Gökçe ve ark. (2006); hastalık sırasındaki trombositopeni yokluğunun dalakta bulunan trombositlerin stres, acı ya da hastalık sırasında kana salınabilmesinden ileri geldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda tespit edilen trombosit seviyesi, araştırmacıların bu yöndeki görüşünü desteklemektedir. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda septisemili buzağuların hematokrit değerinde artış meydana geldiği (Lofstedt ve ark., 1999; Guzelbektes ve ark., 2007) ve lökosit seviyesinin yükseldiği (Turgut, 2000; Irmak ve Güzelbekteş, 2003a; Irmak ve ark., 2006; Civelek ve ark., 2007; Guzelbektes ve ark., 2007) belirtilmektedir. Turgut (2000); lökosit seviyesindeki artışın çeşitli patolojik durumlara bağlı olarak gelişebileceğini ifade ederken, Irmak ve Şahal da (1993); lökosit artışının nötrofil granülositlerdeki doğrudan artış veya bu granülositlerin diğer hücre tiplerine nazaran relatif artmasından ileri geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca Lofstedt ve ark. (1999); artan hematokrit değerinin septisemili buzağılarda bir tanı parametresi olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Bu çalışma kapsamında tespit edilen bulgular, bu verileri desteklemektedir. Bununla birlikte septisemili buzağılarda yapılan çeşitli araştırmalarda hemoglobin seviyesinde önemli bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Irmak ve Güzelbekteş, 2003a; Guzelbektes ve ark., 2007). Irmak ve Güzelbekteş (2003a); bu

seviyede fark bulunmamasının, septisemili hayvanlardaki ishal seviyeleri ile ilgili olabildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışma kapsamında belirlenen veriler, bu tespit ile paralellik göstermektedir. Yine lenfosit/monosit oranının çeşitli hastalıkların tanısında kullanılabileceği belirtilmiş ve bu seviyenin anlamlı oranlarda değiştiği rapor edilmiştir (Porrata, 2011; Porrata ve ark., 2012). Bu çalışmada septisemi olgularında bu seviyenin anlamlı olduğu belirlenerek, bu konudaki görüşlere paralel bulgular tespit edildi. Bununla beraber bakteriyel enfeksiyonlar sırasında meydana gelen granülosit artışının bazı hastalık koşullarda zaman zaman değiştiği bildirilmektedir (Christensen ve Rothstein, 1984; Cairo, 1990). Bu çalışmada septisemi olgularında granülosit miktarını anlamlı oranda değişmediği tespit edildi.

Bu çalışmada; Van ilindeki modern işletme ve köy barınaklarında yetiştirilen buzağılarda görülen septisemi vakalarındaki etken çeşitliliği araştırıldı. Yapılan kan kültür testleri sonucunda çalışmaya alınan 50 buzağının 40'ında bakteri izole edildi. Kan kültürlerinde yapılan izolasyon sonucunda 11 hayvanda *E. faecalis* (%27,5), 10 hayvanda *E. coli* (%25), 5 hayvanda *S. bovis* (%12,5), 4 hayvanda *E. faecium* (%10), 4 hayvanda *E. casseliflavus/gallinarum* (%10), 2 hayvanda *S. uberis* (%5), 1 hayvanda *E. avium* (%2,5), 1 hayvanda *E. hirae* (%2,5), 1 hayvanda *S. simulans* (%2,5) ve 1 hayvanda *P. magnus* (%2,5) izole edildi (Tablo 10). Ayrıca Van yöresindeki buzağılarda anaerob septisemi etkeni olan *P. magnus*, mikrobiyolojik etken analiz yöntemi kullanılarak ilk kez tespit edildi. Tespit edilen etken çeşitliliğinde diğer birçok çalışmada (Hariharan ve ark., 1992; Aldridge ve ark., 1993; Fecteau ve ark., 1997b; Lofstedt ve ark., 1999; Kireççi ve ark., 2010) buzağı septisemilerinin baskın türü olarak belirlenen *E. coli*'den farklı olarak, Van ilindeki septisemili buzağılarda *Enterococcus* türü etkenlerin ağırlıklı olarak hastalığa neden oldukları belirlendi. Tespit edilen bu veri, Dolente ve ark.'nın (2007) septisemili vakalarda *E. coli* ile birlikte *Enterococcus* türü bakterilerin de yüksek oranda bulunduğu bilgisini desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmada septisemili buzağılarda *E. faecalis*'in en fazla oranda (%27,5) hastalık yapıcı etken olduğu tespit edildi. Çalışmada tespit edilen *E. faecalis* ile ilgili bu yüksek oranın çevresel kontaminasyondan ileri geldiği düşünülmektedir. Zira son yıllarda gerek insan hekimliği gerekse veteriner hekimliğinde enterokok türlerinin Van ilindeki varlığı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda *Enterococcus* türlerinde bir artışın olduğu tespit edilmiştir (Gülhan ve ark., 2007; Güdücüoğlu ve ark., 2009; Gülhan ve ark., 2012;

Akgül, 2014). Konu ile ilgili Akgül (2014); Van ili ve çevresinde yaşayan martı ve tavuklarda *E. faecalis* başta olmak üzere birçok *Enterococcus* türü bakterinin bulunduğunu ve bu etkenlerin birçok antibiyotiğe dirençli olduğunu rapor etmiştir. Buna benzer olarak Gülhan ve ark. (2007); Van yöresindeki insan, kedi ve köpeklerde yüksek oranda *E. faecium* ve *E. faecalis* bulunduğunu bildirmiştir. Yine Gülhan ve ark. (2012); Van Gölü Havzasındaki sulak alanlarda yaşayan yabani ördek ve martıların dışkılarında *E. faecium* ve *E. faecalis* bulunduğunu rapor etmişler ve bu etkenlerin birçok antibiyotiğe dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma ile Van bölgesinde yüksek oranda bulunan *Enterococcus* türlerinin bölgedeki buzağılara bulaşarak septisemiye neden olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, konu ile ilgili diğer araştırmalara paralel olarak (Lofstedt ve ark., 1999; Dolente ve ark., 2007; Kireççi ve ark., 2010; Aldridge ve ark., 1993) *E. coli*'nin özellikle 5-30 günlük yaş grubunda olan buzağular olmak üzere, buzağı septisemilerinde halen yüksek oranda (%25) kaynaklık ettiği belirlenerek bu yönde yapılan araştırmalarla paralellik gösterdiği tespit edildi. Ayrıca *S. bovis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus/gallinarum*, *S. uberis*, *E. avium*, *E. hirae*, ve *S. simulans* etkenlerinin bölgede önemli septisemi kaynakları olduğu belirlendi. Tespit edilen bu veriler, septisemiye neden olan etkenler ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalara (Fecteau ve ark., 1997b; Lofstedt ve ark., 1999; Dolente ve ark., 2007) paralellik göstermektedir.

Yine bu çalışmada; septisemili buzağuların kanlarından izole edilen gram pozitif ve gram negatif etkenlerin antibiyotik dirençlilikleri araştırıldı. Araştırma kapsamında ampicillin, cefazolin, clindamycin, daptomycin, erythromycin, linezolid, oxacillin, penicilin, rifampin, teicoplanin, tetracycline, trimethoprim/sulphamethoxazole, vancomycin, gentamicin, amikacin, sulbactam/ampicillin, cefepime, cefoperazone/sulbactam, cefoxitin, ceftriaxone, ciprofloxacin, ertapenem, imipenem, levofloxacin, meropenem, piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid ve trimethoprim/sulphamethoxazole grubu antibiyotiklere karşı dirençlilik/duyarlılık sonuçları ortaya konuldu. Araştırma sonuçlarına göre Van ilindeki buzağılarda septisemiye yol açan gram pozitif ve negatif bakterilerin, birçok antibiyotiğe karşı duyarlı olduğu tespit edildi (Tablo 11). Konu ile ilgili olarak Aydın ve ark. (2001); ishalleri buzağılardan izole ettikleri *E. coli* etkeninin enrofloxacin, danofloxacin, gentamycin, streptomycin, kanamycin, tetracyclin gibi birçok antibiyotiğe karşı duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Buna benzer olarak Akgül (2014); Van ili ve çevresindeki

martı ve tavuklardan izole ettikleri çeşitli *Enterococcus* türü bakterilerin birçok antibiyotiğe karşı dirençlilik/duyarlılık oranlarını araştırmış ve bu etkenlerin vancomycin, teicoplanin, levofloxacin, piperacillin, chloramphenicol, meropenem, imipenem, penicilin, cefprozil, bacitracin, fusidic acid gibi birçok antibiyotiğe duyarlı olduğunu bildirmiştir. Yine Kireççi ve ark., (2010); septisemili buzağılardan izole ettikleri *E. coli* başta olmak üzere birçok etkenin enrofloxacin, cefepim, cefoperazone/sulbactam, imipenem, meropenem, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, gentamycin, cephalosporin gibi birçok antibiyotiğe duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada tespit edilen veriler, araştırmacıların ifade ettiği septisemi etkenlerinin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlı olabileceğine dair bilgiler ile paralellik göstermektedir.

Bu çalışmada temel olarak; PCT'nin ülkemizde ciddi bir hayvancılık problemi olan buzağı septisemilerinin tanısında bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına belirlenmesi amaçlandı. Buzağı yaşamında septisemi, sepsis ve septik şok gibi durumlar son derece önemli morbilite ve mortalite nedenleridir. Konu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda; septisemi, sepsis ve septik şok evrelerinde mortalite oranlarının kaçınılmaz olarak giderek arttığı ortaya konulmuştur (Camcıoğlu ve Aytaç, 2007). Hastalığın uygun tedavi edilmediği ve enfeksiyon nedeninin etkin bir şekilde ortadan kaldırılmadığı durumlarda, septisemi ve ona bağlı gelişen sepsis tablosu çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanarak hasta hayvanın ölümüne yol açmaktadır (Çitil ve ark., 2004; Bozukluhan ve Gökçe, 2009; Çitil ve Gökçe, 2013). Bu nedenle septisemik hastalıklarda tedaviye erken ve etkin bir şekilde başlanması son derece önemlidir. Buna bağlı olarak septisemi patogenezinin iyi bilinmesi ve hastalığa erken dönemde tanı konularak tedaviye başlanması hayati bir öneme sahiptir (Camcıoğlu ve Aytaç, 2007).

Septisemik hastalıkların tanısında kullanılan ve hastadaki immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametresi bulunmaktadır (Balcı ve ark., 2003). Buna karşın gerek rutin klinik kullanımda, gerek hastalık tablosunun izlenmesinde ve gerekse ciddi hastalık durumlarında yapılan tedavi yanıtlarının kontrol edilmesinde bu parametrelerin bir çoğu yetersiz kalmaktadır (Cowley ve ark., 1994; Sesler ve ark., 1995; Boldt ve ark., 1996; Meisner ve ark., 1999; Müller ve Becker, 2001; Deveci ve ark., 2002; Balcı ve ark., 2003). Bu kapsamda PCT, son yıllarda kullanılan enfeksiyon belirteçlerine eklenen

yeni bir parametredir. PCT'nin; septisemi ve benzeri enfeksiyonlarda vücut sıcaklığı, CRP ve lökosit sayısı gibi inflamasyona karşı oluşan yanıt parametrelerine göre daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir (Meisner ve ark., 1999; Ayata ve ark., 2004). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonin seviyesi anlamlı bir şekilde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek oranda artmaktadır. (Carrol ve ark., 2002; Arslan, 2008). PCT düzeyleri ile ilgili insan hekimliğinde yapılan birçok araştırmada PCT seviyelerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda anlamlı bir şekilde yükseldiği belirlenmiştir (Demirdağ ve ark., 2003; Fışgın ve ark., 2003; Yıldız ve ark., 2003; Ayata ve ark., 2004; Günal ve ark., 2011, Nakamura ve ark., 2013). İnsan hekimliğinde PCT ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmış olmasına karşın, veteriner hekimlik alanında enfeksiyon ve PCT ilişkisini ortaya koyan çalışmalar sınırlıdır. Konu ile ilgili köpek ve taylarda meydana gelen çeşitli hastalıklarla ilgili PCT'nin teşhiste bir tanı belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (Pusterla ve ark., 2006; Kuzi ve ark., 2008). Fakat buzağı septisemileri ve PCT ilişkisini ortaya koyan herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada; PCT'nin buzağı septisemilerinin erken tanısında bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. Bu çerçevede 10 sağlıklı ve 40 septisemili buzağıda PCT düzeyleri belirlendi. Buna göre sağlıklı buzağılardaki PCT düzeyleri ortalamasının $22,99 \pm 2,67$ pg/ml (0,02 ng/ml) olduğu saptanırken, septisemili buzağılardaki ortalamanın ise $39,84 \pm 17,17$ pg/ml (0,04 pg/ml) olduğu tespit edildi. Bu çalışmada sağlıklı buzağılarda tespit edilen PCT düzeyleri, daha önce bu konuda araştırma yapan Ercan ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada sunulan PCT düzeylerine göre daha düşük bulundu. Bu araştırma sonucunda PCT düzeylerinin bakteriyel enfeksiyon sırasında anlamlı bir şekilde arttığı ortaya konuldu ($p < 0,001$). Çalışmada; septisemili buzağılardaki PCT düzeylerinin bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak yükseldiği ve bu durumun hem hastalığın varlığını ortaya koymada hemde septisemik hastalıkların teşhis edilmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği ortaya konuldu.

Sonuç olarak; PCT'nin buzağı septisemilerinin erken teşhisinde bir belirteç olarak kullanılabileceği, buzağı septisemilerinin viral ya da bakteriyel kaynaklı olduğunun tespit edilmesinde yararlı olabileceği, buna paralel olarak erken tedaviye

başlanmasına hız kazandıracığı ve bu yönde yapılacak olan ilgili bilimsel çalışmalara ışık tutacağı kanısına varıldı.

ÖZET

Yılmaz N, Septisemili buzağlarda prokalsitonin ve bazı hematolojik parametre değerleri, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2015. Bu çalışmada, Van ili sınırları içerisinde kurulu bulunan işletmelerdeki septisemili buzağlarda hastalığın kesin tanısını kolaylaştırmak için PCT seviyelerinin önemli bir belirteç olup olmayacağını araştırıldı. Bu amaçla 40'ı septisemili, 10'u sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 50 adet buzağı kullanıldı. Çalışmada kullanılan septisemili buzağların kanlarından yapılan kan kültür testleri sonuçlarına göre septisemili 40 buzağda 11 *E. faecalis* (%27,5), 10 *E. coli* (%25), 5 *S. bovis* (%12,5), 4 *E. faecium* (%10), 4 *E. casseliflavus/gallinarum* (%10), 2 *S. uberis* (%5), 1 *E. avium* (%2,5), 1 *E. hirae* (%2,5), 1 *S. simulans* (%2,5) ve 1 *P. magnus* (%2,5) izole edildi. Van yöresindeki buzağlarda anaerob septisemi etkeni olan *P. magnus*, mikrobiyolojik etken analiz yöntemi kullanılarak ilk kez tespit edildi. Tespit edilen etken çeşitliliğinde, diğer çalışmalardan farklı olarak *E. faecalis*'in en fazla oranda septisemiye neden olan etken olduğu belirlendi. Septisemiye neden olan tüm etkenlerin çeşitli antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnç ve duyarlılık sonuçları saptandı. Sağlıklı buzağlardaki hematokrit değer %33,89±7,14, lökosit düzeyi 10,11±2,95 10⁹/L ve lenfosit düzeyi 8,30±5,46 10⁹/L olarak saptanırken, septisemili buzağlardaki aynı oranların sırasıyla %40,52±4,81, 16,77±6,12 10⁹/L ve 12,54±3,81 10⁹/L olduğu tespit edildi (p<0,001, p<0,01). Sağlıklı ve septisemili buzağların PCT düzeyleri sırasıyla 22,99±2,67 pg/ml (0,02 ng/ml) ve 39,84±17,17 pg/ml (0,04 pg/ml) olarak belirlendi (p<0,001). Sonuç olarak PCT'nin buzağı septisemilerinin erken teşhisinde bir belirteç olduğu, buna paralel olarak erken tedaviye başlanmasına hız kazandıracağı, buzağlardaki septiseminin viral ya da bakteriyel kaynaklı olduğunu tespit etmek için yararlanılabileceği ve bu yönde yapılacak olan ilgili bilimsel çalışmalara ışık tutacağı kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Prokalsitonin, Septisemi, Buzağı, Septisemi Etkenleri Bazı Hematolojik Parametre Düzeyleri, Antibiyotik Dirençliliği

SUMMARY

Yılmaz N, Investigate of procalcitonin and some hematological parameter levels in neonatal calves with septicemia, Yuzuncu Yil University, Instituted of Health Sciences M.Sc. Thesis in Department of Internal Medicine, Van, 2015. In this study, in order to make a definitive diagnosis, calves with septicemia which live farms in Van was investigated whether an important indicator of the PCT level. For this purpose, 40 calves with septicemia and 10 healthy (control group), totally 50 calves were used. According to blood culture test of calves with septicemia, 11 *E. faecalis* (%27,5), 10 *E. coli* (%25), 5 *S. bovis* (%12,5), 4 *E. faecium* (%10), 4 *E. casseliflavus/gallinarum* (%10), 2 *S. uberis* (%5) 1 *E. avium* (%2,5), 1 *E. hirae* (%2,5), 1 *S. simulans* (%2,5) and 1 *P. magnus* (%2,5) were isolated. *P. magnus* that is causative agent of anaerobic septicemia in calves was determined using analysis of microbiological agents in Van for the first time. Different from past research about variety of detected factors, *E. faecalis* was determined as the most influential factor. Also, resistance of all factors against antibiotic was determined. On healthy calves, hematocrit value was $33,89 \pm 7,14$, leukocyte level was $10,11 \pm 2,95 \cdot 10^9/L$ and lymphocyte level was $8,30 \pm 5,46 \cdot 10^9/L$. Same ratios are $40,52 \pm 4,81$, $16,77 \pm 6,12 \cdot 10^9/L$ and $12,54 \pm 3,81 \cdot 10^9/L$ in calves with septicemia respectively ($p < 0,001$, $p < 0,01$). PCT levels of healthy and calves with septicemia were determined $22,99 \pm 2,67$ pg/ml (0,02 ng / ml) and $39,84 \pm 17,17$ pg/ml (0,04 pg / ml) respectively ($p < 0,001$). As a result, it has been concluded that PCT is a marker for the early diagnosis of septicemia on calves and also this situation will gain speed the early treatment. Likewise, the viral or bacterial origin of septicemia can be utilized to determine that and shed light on scientific studies which are used in this direction.

Keywords: Procalcitonin, Septicemia, Calf, Septicemia Agents, Some Hematological Parameter Levels, Antibiotic Resistance

KAYNAKLAR

- Ajithdoss DK, Porter BF, Calise DV, Libal MC ve Edwards JF (2009). Septicemia in a neonatal calf associated with *Chromobacterium violaceum*, Veterinary Pathology Online, 46, 1, 71-74.
- Akerstedt M, Waller KP, Larsen LB, Forsback L ve Sternesjö A (2008). Relationship between haptoglobin and serum amyloid A in milk and milk quality, Int. Dairy Journal, 18, 6, 669-674.
- Akgül Ö (2014). Tavuk ve martı kaynaklı enterokok türlerinin antibiyotik dirençliliğinin fenotipik ve genotipik analizi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van.
- Aldridge BM, Garry FB ve Adams R (1993). Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990), J. Am. Vet. Med. Assoc., 203, 9 1324-1329.
- Alsemgeest SPM, Gruys E, Van der Kolk JH, Kalsbeek HC ve Van Ederen AM (1992). The plasma concentration of bovine SAA in health and disease, after surgery and endotoxin administration, Ubaldi A (Ed), Vth Congress of the ISACB Proceeding Parma, Italy, 121-123.
- Altındış M ve Özdemir M (2003). Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin, Enfeksiyon Dergisi, 17, 2, 251-257.
- Arısoy ES (2010). Yenidoğan sepsisi: Tanı ve tedavi yaklaşımları, ANKEM Derg., 24, 2, 168-175.
- Arnon S ve Litmanovitz I (2008). Diagnostic tests in neonatal sepsis, Curr. Opin. Infect. Dis., 21, 3, 223-227.
- Arslan A (2008). Ventrikülostomi sonrası gelişen enfeksiyon tanısında prokalsitoninin C-reaktif protein, beyazküre ve ateşle karşılaştırılması, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Adana.
- Aslan V ve Tiftik AM (1987). 1985-1986 yılları arasında SÜ Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen hayvanların iç hastalıkları yönünden genel analizi, Selçuk Üniv. Vet. Fak. Derg., 3, 63-70.

Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H ve Guilbaud J (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *The Lancet*, 341, 8844, 515-518.

Ayata A, Genç H ve Sütçü R (2004). Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve C-reaktif proteinin rolü, *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2, 1, 11-17.

Aydın F, Umur Ş, Gökçe G, Genç O ve Güler MA (2001). Kars yöresindeki ishalleri buzağılardan bakteriyel ve paraziter etkenlerin izolasyonu ve identifikasyonu, *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 7, 1, 7-14.

Balcı C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U ve Kaptanoğlu B (2003). Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit, *Critical Care*, 7, 1, 85-89.

Barutçuoğlu B, Bozdemir AE, Başol G, Parıldar Z, Kabaroğlu C, Mutaf MI ve Bayındır, O (2008). İnflamasyonda yeni bir belirteç olan prokalsitonin ve böbrek disfonksiyonu ile ilişkisi, *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, 6, 1, 7-16.

Basoglu A, Camkerten I ve Serving M (1999). Serum immunoglobulin concentrations in diarrheic calves and their measurement single radial immunodiffusion, *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 54, 1, 9-10.

Basoglu A, Sen I, Sevinc M ve Simsek A (2004). Serum concentrations of tumor necrosis factor - α in neonatal calves with presumed septicemia, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 2, 238-241.

Bellanti JA, Kadlec JV ve Escobar-Gutiérrez A (1994). Cytokines and the immune response, *Pediatric Clinics of North America*, 41, 4, 597-621.

Benador N ve Siegrist CA (1998). Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis, *Pediatrics*, 102, 6, 1422-1425.

Berdowska A ve Zwirska-Korczala K (2001). Neopterin measurement in clinical diagnosis, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26, 5, 319-329.

Bernard GR (2003). Drotrecogin alfa (activated)(recombinant humanactivated protein C) for the treatment of severe sepsis, *Crit. Care Med.*, 31, 1, 85-93.

- Blijlevens NMA ve Donnelly JP (2000). Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogenic bone marrow transplantation, *Clin. Diag. Lab. Immunology*, 7, 6, 889-892.
- Boeken U ve Feindt P (1999). The influence of extracorporeal circulation and inflammatory responses such as SIRS and sepsis on secretion of procalcitonin, *J. Clin. Basic Cardiol.*, 2, 2, 225-227.
- Boldt J, Müller M, Kuhn D, Linke LC ve Hempelmann G (1996). Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients, *Intensive Care Medicine*, 22, 2, 122-128.
- Bone RC (1991). The pathogenesis of sepsis, *Ann. Intern. Med.*, 115, 6, 457-469.
- Bozukluhan K ve Gökçe Hİ (2007). Retikuloepitonitis Travmatika ve Retikuloepirikarditis Travmatika'lı sığırlarda bazı akut faz proteinlerin araştırılması, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 4, 2, 107-113.
- Bozukluhan K ve Gökçe Hİ (2009). 2000-2007 yılları arasında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilen hayvanların iç hastalıkları yönünden istatistiksel değerlendirilmesi, *Vet. Hekim. Der. Derg.*, 80, 1, 45-52.
- Bracq S ve Machason M (1993). Calcitonin gene expression in normal human liver, *Febs.*, 331, 1, 14-18.
- Braithwaite SS (2000). Procalcitonin: New insights on regulation and origin, *Crit. Care Med.*, 28, 2, 586-588.
- Brunkhorst FM, Forcyki ZF ve Wagner J (1995). Frühe identifizierung der biliaren akuten pankreatitis durch procalcitonin-immunreaktivitat-vorlaufige ergebnisse, *Chir. Gastroenterol.*, 11, 2, 42-46.
- Bronkhorst FM, Forycki ZF ve Wagner J (1996) Identification of immune activation of infectious origin by procalcitonin-immunoreactivity in different body fluids, *Clin. Intensive Care*, 7, 41.
- Bülbüller N, Doğru O, Ayten R, Akbulut H, İlhan YS, ve Çetinkaya Z (2006). Prokalsitonin şiddetli akut pankreatitin bir belirtecidir, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 12, 2, 115-120.

- Cairo MS (1990). The use of granulocyte transfusions in neonatal sepsis, *Transfusion Medicine Reviews*, 4, 1, 14-22.
- Calandra T ve Baumgartner JD (1990). Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock, *J. Infect. Dis.* 161, 5, 982-987.
- Camcıoğlu Y ve Aytaç E (2007). Sepsisin immünopatogenezisi, *Türk Yoğun Bakım Dergisi*, 5, 1, 81-85.
- Carlstedt F ve Lind L (2001). Hypocalcemic syndromes, *Critical Care Clinics*, 17, 1, 139-153.
- Carrol ED, Thomson APJ ve Hart CA (2002). Procalcitonin as a marker of sepsis, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 20, 1, 1-9.
- Cate CC, Pettingill OS ve Sorensen GD (1986). Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung, *Cancer Res.*, 46, 2, 812-818.
- Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C ve Payen D (2003). Cytokine cascade in sepsis, *Scand. J. Infect. Dis.*, 35, 9, 535-544.
- Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD ve Sauerwein H (2012). Acute phase proteins in ruminants, *Journal of Proteomics*, 75, 14, 4207-4231.
- Celik IH, Yilmaz Y, Erdeve O, Demirel G, Oguz SS, Uras N ve Dilmen U (2011). The acute-phase response in differentiating sepsis from inflammation in neonates who require abdominal surgery, *Acta Chirurgica Belgica*, 112, 4, 292-296.
- Champe PC ve Harvey RA (1997). Glikozaminoglikanlar (çeviri: E. Gür, P. Tuncel, D. Sarandöl, E. Ulukaya, M. Dirican, H. Cangül, A. Tokullugil). Editors, Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, Lippincott's illustrated reviews serisinden Biyokimya'da, 147-156, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Charalambos AG, Eugenia D, Harry PB ve Athanassios S (2000). Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: A Marker for prognosis and future therapetic options, *The Journal of Infectious Diseases*, 181, 1, 176-180.
- Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL ve Combes A (2006). New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia, *Curr. Opin. Crit. Care*, 12, 5, 446-451.

- Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C ve Dietrich M (2001). Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria, J. Infec. Dis., 183, 7, 1161-1164.
- Christensen RD ve Rothstein G (1984) Pre and post-natal development of granulocyte stem cells (CFUc) in the rat, Pediatr. Res., 18, 599-605.
- Cinel I ve Opal SM (2009). Molecular biology of inflammation and sepsis, Crit. Care Med., 37, 1, 291-304.
- Civelek T, Kav K, Camkerten İ, Celik HA ve Acar A (2007). Effects of bacterial pneumonia in neonatal calves on serum lipids, Bull. Vet. Inst. Pulawy, 51, 4, 503-507.
- Cohen J (2002). The immunopathogenesis of sepsis, Nature, 420, 6917, 885-891.
- Coşkun A ve Şen İ (2011). Sığırlarda akut faz proteinleri ve klinik kullanım alanları, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences), 20, 3, 240-246.
- Covey DC ve Albright JA (1987). Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery, J. Bone Joint Surg. Am., 69, 1, 148-151.
- Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I ve Webster NR (1994). Increased circulating adhesion molecule concentrations in patient with systemic inflammatory response syndrome: A prospective cohort study, Crit. Care Med., 22, 4, 651-657.
- Curtis CR, Erb HN ve White ME (1988). Descriptive epidemiology of calfhood morbidity and mortality in New York Holstein herds, Preventive Veterinary Medicine, 5, 4, 293-307.
- Çakıroğlu D, Meral Y, Pekmezci D, Onuk EE ve Gökalp G (2010). Yeni doğan buzağılarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile kolostral immun globulinler arasındaki ilişkinin belirlenmesi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 24, 1, 43-46.
- Çapçı S, Ünlü A, Paşaoğlu İ, Demircin M ve Yıldız O (2012). Pediatrik kalp cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif enfeksiyonların belirlenmesinde serum prokalsitonin düzeyinin rolü, Anatolian Journal of Clinical Investigation, 6, 2, 124-133.
- Çelik İH ve Erdevre Ö (2013). Neonatal sepsise tanısall yaklaşım, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 56, 4, 200-207.

Çitil M, Karapehlivan M, Güneş V, Atakişi E ve Uzlu E (2004). Septisemi şüpheli buzağılarda serum sialik asit ve bazı biyokimyasal parametre düzeyleri, Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg., 10, 1, 19-22.

Çitil M ve Gökçe E (2013). Neonatal septisemi, Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 4, 1, 62-70.

Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M ve Bohuon C (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 79, 6, 1605-1608.

Das T, Sen A, Kempf T, Pramanik SR, Mandal C ve Mandal C (2003). Induction of glycosylation in human C-reactive protein under different pathological conditions, Biochem. J., 373, 345-355.

DeClue AE, Sharp CR ve Harmon M (2012). Plasma inflammatory mediator concentrations at ICU admission in dogs with naturally developing sepsis, Journal of Veterinary Internal Medicine, 26, 3, 624-630.

Demirdağ K, Özden M., Gödekmerdan A, Cihangiroğlu M ve Kalkan A (2003). Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi, Klimik Derg. 16, 1, 21-24.

Deveci U, Ayaz S, Ayaz A ve Eevli M (2002). Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 45, 3, 162-168.

De Werra I ve Jaccard C (1997). Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparison in patients' septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia, Crit. Care Med., 25, 4, 607-613.

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass Jr. HO, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW ve Tormey DC (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients, The American Journal of Medicine, 69, 4, 491-497.

Dinarelli CA (1984). Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase response, N. Engl. J. Med., 311, 22, 1413-1418.

- Dinareello CA (1991). The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome, *J. Infect. Dis.*, 163, 6, 1177-1184.
- Dolente BA, Lindborg S, Palmer JE ve Wilkins PA (2007). Culture-positive sepsis in neonatal camelids: 21 cases, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 3, 519-525.
- Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, Raymod J, Breart G, Gendrel D ve Chalumeau V (2006). Bakteriyel ve aseptik menenjitte ayırımında serum prokalsitonin ve diğer biyolojik belirteçler, *The Journal of Pediatrics*, 2, 4, 204-209.
- Durum SK ve Openheim JJ (1993). Proinflammatory cytokines and immunity, in: "Fundamental Immunology" Editör, Paul WE, 3rd ed. 801-835, Raven Press Ltd. New York.
- Eberhard OK, Langefeld I, Kuse E ,Brunkhorst FM, Kliem V ve Schlitt HJ (1998). Procalcitonin in the early phase after renal transplantation-Will it add to diagnostic accuracy?, *Clin. Transplant.*, 12, 13, 206-211.
- Edwards M ve Baker J (2004). Sepsis in the newborn, in "Krugman's Infectious Diseases of Children" Editors, Geshon A, Hotez P, Katz S, 545-561, Philadelphia, Mosby.
- Ercan N ve Tuzcu N, Başbuğ O, Gök K Işidan H ve Oğrak YZ (2014). The evaluation of important biomarkers in healthy cattle, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20, 5, 749-755.
- Esen F, Çelebi S, Tuğrul S, Çakar N ve Telci L (2001). SIRS, sepsis ağır sepsis ve septik şok olgularında yeni bir tanı, takip ve prognoz kriteri: prokalsitonin, *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası*, 29, 100-106.
- Esme H, Apilioğulları B, Keşli R, Yoldaş B, Bekçi T ve Çalık M (2012). Majör torasik cerrahi sonrası komplikasyonların erken belirteçleri olarak prokalsitonin, interleukin 6 ve tümör nekroz faktör alfanın değerlendirilmesi, *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 20, 4, 857-861.
- Fecteau G, Pare J, Van Metre DC, Smith BP, Holmberg CA, Guterbock W ve Jang S (1997a). Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm, *The Canadian Veterinary Journal*, 38, 2, 101-104.

Fecteau G, Van Metre DC, Pare J, Smith BP, Higgins R, Holmberg CA, Jang S ve Guterbock W (1997b). Bacteriological culture of blood from critically ill neonatal calves, *The Canadian Veterinary Journal*, 38, 2, 95-100.

Fışgın NT, Baykam N, Akçin OP ve Dokuzoğuz B (2003). Yoğun bakım ünitesinde sepsis ve SIRS olgularında prokalsitoninin tanıdaki rolü, *Yoğun Bakım Dergisi*, 3, 1, 43-47.

Fingerhut R, Van der Horst GT, Verheijen FW ve Conzelmann E (1992). Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein, *Eur. J. Biochem.*, 208, 3, 623-629.

Francisco SA ve Quigley III JD (1993). Serum immunoglobulin concentrations after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves, *American Journal of Veterinary Research*, 54, 7, 1051-1054.

Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G ve Wachter H (1992). The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases, *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*, 29, 3-4, 307-344.

Gavella M, Lipovac V, Sverko V ve Hadzija M (1985). Erythrocyte sialic acid alterations in experimental diabetes, *Cell Mol. Biol.*, 31, 2, 75-80.

Gendrel D ve Raymond J (1997). Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis, *Clin. Infect. Dis.*, 24, 6, 1240-1242.

Gendrel D ve Bohuon C (2000). Procalcitonin as a marker of bacterial infection, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 19, 8, 679-688.

Gerard Y, Hober D, Petitjen J, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y ve Watre P (1995). High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter), *Infection*, 23, 310-311.

Gerdes JS ve Polin RA (1987). Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 6, 5, 443-446.

Ghillani PP, Motté P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, Rougier P, Schlumberger M, Bohuon C ve Bellet D (1989). Identification and measurement of

calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases, *Cancer Research*, 49, 23, 6845-6851.

Girardin E, Gueran T, Galetto–Lacour A, Zamora S, Suter S ve Gervaix A (2001). Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid test for the manager urinary tract infection, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20, 5, 507-511.

Giunti M, Peli A, Battilani M, Zacchini S, Militerno G ve Otto CM (2010). Evaluation of CALC-I gene (CALCA) expression in tissues of dogs with signs of the systemic inflammatory response syndrome, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20, 5, 523-527.

Gordon JR ve Galli SJ (1990). Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF- α /cachectin, *Nature*, 346, 274-276.

Gökçe G, Şendil Ç ve Sural E (1996). 1996 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kliniklerine getirilen hayvanların iç hastalıklarının istatistiksel değerlendirmesi, *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 3, 181-186.

Gökçe Hİ ve Bozukluhan K (2009). Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı, *Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1, 1, 1-14.

Guzelbektes H, Coskun A ve Sen I (2007). Relationship between the degree of dehydration and the balance of acid-based changes in dehydrated calves with diarrhoea, *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 51, 1, 83-87.

Güdücüoğlu H, Aktaş E, Cömert FB, Aygül K, Özlü N, Baykal S, Bertktaş M ve Ceylan A (2009). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Pediatri Servisinde vankomisine dirençli enterokokların ilk izolasyonu ve çoğul klonların tespiti, *Mikrobiyol. Bul.*, 43, 535-543.

Gülhan T, Aksakal A, Ekin IH, Savaşan S ve Boynukara B (2007). Virulence factors of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains isolated from humans and pets, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 30, 5, 477-482.

Gülhan T, Boynukara B, Durmus A, Kiziroglu I ve Sancak YC (2012). Enteric bacteria and some pathogenic properties of *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* and *Escherichia coli* strains isolated from wild ducks and gulls, *Fresenius Environmental Bulletin*, 21, 7, 1961-1966.

- Günel Ö ve Barut HŞ (2009). Sepsis ve prokalsitonin, Cumhuriyet Medical Journal, 31, 4, 502-512.
- Günel Ö, Ulutan F ve Erkorkmaz Ü (2011). Sepsisli hastalarda prokalsitoninin prognostik değeri, Klimik Derg., 24, 1, 31-35.
- Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eeren-Belmer AJ, Thijs LG ve Aarden LA (1989). Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis, Blood, 74, 5, 1704-1710.
- Hariharan H, Bryenton J, Onge JS ve Heaney S (1992). Blood cultures from calves and foals, The Canadian Veterinary Journal, 33, 1, 56-57.
- Harbarth S ve Holeckova K (2001). Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164, 3, 396-402.
- Hoffmann G, Wirleitner B ve Fuchs D (2003). Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans, Inflammation Research, 52, 8, 313-321.
- Hollenstein U ve Looareesuwan S (1998). Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria, Am. J. Trop. Med. Hyg. 59, 6, 860-863.
- Hotchkiss RS ve Karl IE (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis, N. Engl. J. Med., 348, 2, 138-150.
- Husain TM ve Kim DH (2002). C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics, The University of Pennsylvania Orth. J., 15, 13-16.
- Husby G ve Natvig JB (1974). A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils, J. Clin. Invest. 53, 4, 1054-1061.
- Husebekk A, Skogen B, Husby G ve Marhauq G (1985). Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo, Scand. J. Immunol. 21, 3, 283-287.
- Irmak K ve Şahal M (1993). Buzağılarda deneysel Cryptosporidiosis'de klinik bulgular ve sağaltım. J. Vet. and Anim. Sci., 17, 81-88.

- Irmak K ve Güzelbekteş H (2003a). Septik şok şüpheli buzağılarda bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler, Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg., 9, 1, 53-57.
- Irmak K ve Güzelbekteş H (2003b). Septisemi şüpheli buzağılarda koagulasyon profilinin değerlendirilmesi, Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg., 9, 1, 85-87.
- Irmak K, Sen I, Cöl R, Birdane FM, Güzelbektes H, Civelek T, Yılmaz A ve Turgut K (2006). The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock, Veterinary Research Communications, 30, 5, 497-503.
- İçen H ve Şimşek A (2008). Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesinde İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine Mayıs 2003-Aralık 2008 tarihleri arasında muayene için getirilen hayvanların genel analizi, Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg., 1, 2, 42-47.
- Jaye DL ve Waites KB (1997) Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics, Pediatr. Infect. Dis. J., 16, 8, 735-747.
- Jin M ve Khan AI (2010). Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis, Lab. Medicine, 41, 3, 173-177.
- Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, Buruk K, Tosun İ ve Aydın F (2013). Determination of procalcitonin levels in brucella and salmonella bacteremia, Nobel Med., 9, 3, 116-119.
- Karaali R ve Tabak F (2009). Sepsis patogenezi, Klinik Gelişim, 22, 3, 71-76.
- Karadal AE (2009). SIRS ve sepsis hastalarında deksmedetomidin ve propofolün immün sistem üzerine etkileri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana.
- Karademir B (2001). KAÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniklerine 1999 yılında kabul edilen hayvanların genel durumu, J. Fac. Vet. Med. Univ., 27, 2, 377-383.
- Kelm S ve Schauer R (1997). Sialic acids in molecular and cellular interactions, Int. Rev. Cytol., 175, 137-240.
- Kennerman E, Yılmaz Z ve Şentürk S (2003). Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen sığır ve koyunların değerlendirilmesi, Uludağ Üniv. Vet. Fak. Derg., 22, 1-2-3, 19-25.

Khan A, Saleemi MK, Khan MZ, Gul ST, Irfan M ve Qamar MS (2011). Hemorrhagic septicemia in buffalo (*Bubalus bubalis*) calves under sub-tropical conditions in Pakistan, Pak. J. Zool., 43, 2, 295-302.

Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z ve Daoud A (2007). Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M, Scand. J. Immunol., 65, 2, 171-175.

Kılıçturgay K (1994). İmmunolojiye Giriş, 3. basım, 72-83, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa.

Kireççi E, Ozkanlar Y, Aktas MS, Uyanik MH ve Yazgi H (2010). Isolation of pathogenic aerobic bacteria from the blood of septicemic neonatal calves and the susceptibility of isolates to various antibiotics, Journal of the South African Veterinary Association, 81, 2, 110-113.

Kocabatmaz M, Aslan V, Sezen Y, Nizamlioğlu M (1988). İshalli neonatal buzağuların prognozu ve tedavisi, Selçuk Üniversitesi Vet. Fak. Dergisi, 4, 1, 197-212.

Kokoglu E, Suer S, Ozyurt E, Siyahhan A ve Sonmez H (1995). Plasma fibronectin and sialic acid levels in various types of human brain tumors, Cancer Biochem. Biophys., 15, 1, 35-44.

Kono T ve Otsuka M (1999). Negative C-reactive protein in children with bacterial infection, Pediatr. Int., 41, 5, 496-499.

Korppi M, Remes S ve Heiskanen-Kosma T (2003). Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: A negative result in primary healthcare settings, Pediatric Pulmonology, 35, 1, 56-61.

Köse B, Özcan N, Kaymak Ç, Başar H, Kotanoğlu M, Özcan A ve Baltacı B (2013). Septik ve non-septik hasta takibinde kullanılan skorlama sistemleri, prokalsitonin düzeyleri ve kan gazı parametrelerinin değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation, 11, 3, 137-142.

Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Oldhafer K ve Schlitt HJ (1997). Procalcitonin differentiates between infection and rejection after solid organ transplantation, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 41, 111, 342.

- Kuzi S, Aroch I, Peleg K, Karnieli O, Klement E ve Dank G (2008). Canine procalcitonin messenger RNA expression, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20, 5, 629-633.
- Larsson S (1992). C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 275, 237-242.
- Lau AS (1994). Cytokines in the pathogenesis and treatment of infectious diseases, in: "Advances in Pediatric Infectious Diseases" Editors, Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald ER, Year Book, 211-231, Chicago, Mosby.
- Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G ve Moukhtar MS (1984). The complete sequence of preprocalcitonin, *FEBS Letters*, 167, 93-97.
- Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF ve Commes T (1998). C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma, *Leuk. Lymphoma*, 31, 3-4, 351-357.
- Lesser HG ve Gross V (1991). Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis, *Gastroenterology*, 101, 782-785.
- Lofstedt J, Dohoo IR ve Duizer G (1999). Model to predict septicemia in diarrheic calves, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 2, 81-88.
- Long SS ve Nyquist C (2003). Laboratory Manifestations of Infectious Diseases, in: "Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases" Editor, Long SS, Pickering LK, Prober CG, 2nd Ed, 1410-1411, Philadelphia, Churchill Livingstone.
- Maruna P, Nedelnikova K ve Gürlich R (2000). Physiology and genetics of procalcitonin, *Physiol. Res.*, 49, 1, 57-61.
- Matot I ve Srung CL (2001). Definition of sepsis, *Intensive Care Med.*, 27, 14, 3-9.
- Meisner M, Tschakowsky K, Spiessl CH ve Schüttler J (1996). Procalcitonin-A marker or modulator of the acute immune response, *Intens. Care Med.*, 22, 1, 14.

Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T ve Schmidt J (1999). Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS, *Critical Care*, 3, 1, 45-50.

Meisner M (2000). Procalcitonin: A New, Innovative Infection Parameter, in: "Biochemical and clinical aspects". Editor, Michael Meisner, 3rd rev and expanded edition, Stuttgart, New York, Thieme.

Monneret G, Laroche B ve Bienvenu J (1999). Procalcitonin is not produced by circulating blood cells, *Infection*, 27, 1, 34-35.

Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C, Soares-Demenech V, Bergmann A ve Müllet B (2003). Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection, *Horm. Metab. Res.*, 35, 5, 290-295.

Moss A, Hamburger S, Moore RM, Jeng LL ve Howie LJ (1991). Use of selected medical device implants in the United States, 1988, *Advance Data*, 191, 1-24.

Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C ve Gendrel D (2001). Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia, *Arch. Dis. Child.*, 84, 4, 332-336.

Muller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Zimmerli W ve Ritz R (2000). Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit, *Crit. Care Med.*, 28, 4, 977-983.

Murr C, Widner B, Wirleitner B ve Fuchs D (2002). Neopterin as a marker for immune system activation, *Current Drug Metabolism*, 3, 2, 175-187.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA ve Rodwell VW (1993). Pentoz fosfat yolu ve heksoz metabolizmasının diğer yolları (çeviri: G. Menteş, B. Ersöz). Harper'in Biyokimyası'nda, 237-248, Barış Kitabevi, İstanbul.

Müller B ve Becker KL (2001). Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis, *Swiss Med. Wkly.*, 131, 41-42, 595-602.

Nakamura M, Kono R, Nomura S ve Utsunomiya H (2013). Procalcitonin: mysterious protein in sepsis, *Journal of Basic and Clinical Medicine*, 2, 1, 7-11.

- Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RPO ve Cheung KL (1997). Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants, *Arch. Dis. Child.*, 77, 3, 221-227.
- Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J ve Zwaveling JH (2000). Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro, *Crit. Care Med.*, 28, 2, 586-588.
- Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva L ve Becker KL (1992). Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns, *Hormone and Metabolic Research*, 24, 9, 439-442.
- Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L ve Reinhart K (1999). Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicates intracellular procalcitonin content, *J. Crit. Care*, 14, 1, 29-33.
- Oczenski W, Fitzgerald RD ve Schwarz S (1998). Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period, *Eur. J. Anaesthesiol.*, 15, 2, 202-209.
- Povoa P (2002). C-reactive protein: A valuable marker of sepsis, *Intensive Care Med.*, 28, 3, 235-243.
- Oppenheim JJ ve Ruscetti FW (1997). Cytokines, in: "Medical Immunology". Editors, Stites DP, Terr AI, Parslow TG, 9th ed, 10, 162-164, USA, Appleton & Lange.
- Ortatatlı M, Özgüven V ve Şengül A (1999). Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin, *Flora*, 4, 151-155.
- Osrin D, Vergnano S ve Costello A (2004). Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 17, 3, 217-224.
- Ozben T (1991). Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases, *Ann. Clin. Biochem.*, 28, 1, 44-48.

- Öztaşan N, Altındış M, Yılmaz S ve Yoldaş Ö (2012). Sepsisin tanısının hızlandırılmasında mannoz bağlayan lektin, soluble CD14 ve prokalsitonin değişimlerinin irdelenmesi, TFBD 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül, Trabzon.
- Parham P (2000). The İmmun System, Garland Publishing, 216, London.
- Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ ve Markovic SN (2011). Day 15 peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio post-autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation and survival in diffuse large B-cell lymphoma, *J. Stem Cell Res. Ther.*, 1, 2, 103-113.
- Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Nowakowski GS, Thompson C ve Markovic SN (2012). Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma, *Haematologica*, 97, 2, 262-269.
- Powrie JK, Watts GF, Crook MA, Ingham JN, Taub NA ve Shaw KM (1996). Serum sialic acid and the long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabet. Med.*, 13, 3, 238-242.
- Poyrazoğlu MH, Per H, Öztürk M, Bingöl N ve Üzüm K (2002). Çocukluk çağı pnömonilerinde serum prokalsitonin düzeyleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46, 2, 169-176.
- Pusterla N, Magdesian KG, Mapes S ve Leutenegger CM (2006). Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis, *American Journal of Veterinary Research*, 67, 6, 1045-1049.
- Ramadori G ve Christ B (1999). Cytokines and the hepatic acute-phase response, *Semin. Liver Dis.*, 19, 2, 141-155.
- Reinhart K, Bloos F ve Brunkhorst (2005). Pathophysiology of sepsis and MOF, Chapter 146, 1249 in "Textbook of Critical Care" 5th Ed.
- Russell JA (2006). Management of sepsis, *N. Engl. J. Med.*, 355, 16, 1699-1713.
- Saez-Llorens X ve Lagrutta F (1993). The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12, 1, 83-87.

Saez-Llorens X ve McCracken G (2004) Perinatal Bacterial Diseases, in: "Textbook of Pediatric Infectious Diseases" Editors, Feigin R, Cherry J, Demmler G, 929-966, Philadelphia, Saunders.

Schauer R (1982). Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 40, 131-234.

Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P ve Shaw L (1995). Biochemistry and Role of Sialic Acids, in: "Biology of the sialic acids" Editors, Rosenberg A, 7-67, Plenum Publishing Corp., New York.

Scherer MA ve Neumaier M (2001). C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment., *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 393, 287-293.

Schottmüller H (1914). Wesen und behandlung der sepsis, *Inn. Med.*, 31, 257-280.

Sekin S, Voyvoda H, Ağaoğlu ZT ve Karaca M (1996). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine Van ve çevresinden 1992-1997 yılları arası getirilen hayvanlarda saptanan hastalıkların genel analizi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7, 1, 106-109.

Sessler CN, Windsor AC, Shwartz M, Watson L, Fisher BJ, Sugerman HJ ve Fowler AA (1995). Circulating ICAM-1 is increased in septic shock, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151, 5, 1420-1427.

Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P ve Lacroix J (2004). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and metaanalysis, *Clin. Infect. Dis.*, 39, 2, 206-217.

Sitter T, Schmidt M, Schneider S ve Schiffli H (2002). Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin, *Journal of Nephrology*, 15, 3, 297-301.

Smith MD ve Suputtamongkol Y (1995) Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis, *Clin. Infect. Dis.*, 20, 3, 641-645.

Soyalp M, Özgönül A, Yücel Y, Şeker A, Çiftci R, Terzi A ve Uzunköy A (2014). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan hafif ve şiddetli pankreatitlerde prokalsitonin, IL-

6, oksidatif stres indeksi (OSİ) plazma ve doku düzeylerinin araştırılması, 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-29 Nisan, Antalya.

Srinivasan L ve Harris MC (2012). New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis, *Curr. Opin. Pediatr.*, 24, 2, 165-171.

Steel DM ve Whitehead AS (1994). The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein, *Immunology Today*, 15, 2, 81-88.

Stefenelli N, Klotz H, Engel A ve Bauer P (1985). Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections, and chronic liver diseases, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 109, 1, 55-59.

Stoyloff J ve Ivanov SX (2005). Evaluation of sialic acids as tumor markers in thyroid, head and neck and lung tumors, *Bulgarian Academy of Sciences*, 8, 2, 25-32.

Süer S, Sönmez H, Karaaslan I, Baloğlu H ve Kökoğlu E (1996). Tissue sialic acid and fibronectin levels in human prostatic cancer, *Cancer Lett.*, 99, 2, 135-137.

Süer Gokmen S, Kilicli G, Ozcelik F ve Gulen S (2000). Serum total and lipid-bound sialic acid levels following acute myocardial infarction, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 38, 12, 1249-1255.

Sümer Ş, Erayman İ ve Arıbaş ET (2012). The role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and endotoxin in the early diagnosis and follow-up of local infections, *Nobel Med.*, 8, 1, 61-66.

Şimşek A, Kaya A (2007). Van ili ve çevresinde 2000-2003 yılları arasında görülen hastalıkların insidansı ve mevsimlere göre dağılımı üzerine araştırmalar, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18, 2, 59-64.

Taneri A (2009). Maternal ve fetal mbl2 genotiplerinin preterm doğumlarla ilişkisi, *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.*

Thaver D ve Zaidi AK (2009). Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 28, 1, 3-9.

Thomas NG (1997). Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice, *British Journal of Hospital Medicine*, 58, 10, 521-523.

Thomas E, Roy O, Skowronski V, Zschiesche E, Martin G ve Bottner A (2004). Comparative field efficacy study between cefquinome and gentamicin in neonatal calves with clinical signs of septicaemia, *Revue Méd. Vét.*, 155, 10, 489-493.

Tillett W S ve Francis T (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus, *The Journal of Experimental Medicine*, 52, 4, 561-571.

Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Jussi M, Maija L ve Olli R (2000). Serum procalcitonin, C-reaktive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 19, 7, 598-602.

Topuz S ve Ovalı F (2012). Yenidoğan sepsisinin tanısında C-reaktif protein ile prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması, *Nobel Med.*, 8, 1, 72-76.

Traving C ve Schauer R (1998). Structure, function and metabolism of sialic acids, *Cell Mol. Life Sci.*, 54, 12, 1330-1349.

Tuncel G (2004). Yenidoğanda fototerapinin IL-6 ve IL-8 düzeyine etkisi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Turgut K (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Genişletilmiş 2. baskı, 79-415, Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ, Konya.

Uçal-Bakkal S, Koçak-Tufan Z, Bulut C, Boyraz S, ve Vahaboğlu G (2011). Sepsisi taklit eden bir DRESS sendromu olgusu, *Klimik Dergisi*, 24, 2, 132-134.

Uzlu E, Karapehlivan M, Çitil M, Gökçe E ve Erdoğan HM (2010). İshal semptomu belirlenen buzağılarda serum sialik asit ile bazı biyokimyasal parametrelerin araştırılması, *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21, 2, 83-86.

Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR ve Lichtenstein KA (1983). The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations, *Rev. Infect. Dis.*, 5, 1, 35-53.

Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL ve Becker KL (1998) Calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation, J. Clin. Endocrinol. Metab., 83, 9, 3296-3301.

Whicher J, Bienvenu J ve Monneret G (2001). Procalcitonin as an acute phase marker, Ann. Clin. Biochem., 38, 5, 483-493.

Wilson WD ve Madigan JE (1989). Comparison of bacteriological culture of blood and necropsy specimens for determining the cause of foal septicemia: 47 cases (1978-87), J. Am. Vet. Med. Assoc., 195, 1759-1763.

Yağlı N, Ok G, Tok D, Taneli F, Ulman C ve Erbüyün K (2010). Sepsis tanısında prokalsitonin belirleyiciliği, Yoğun Bakım Dergisi, 9, 1, 42-50.

Yasmin D (2005). Ortopedide kırık cerrahisinde postoperatif infeksiyon takibinde prokalsitonin yeni bir tanı ve takip kriteri midir?, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Yazıcıoğlu M ve Vural Ö (1993). Tümör nekroz faktör, Balkan Med. J., 10, 443-450.

Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S ve Şiraneci R (2003). Yenidoğan sepsisin erken tanısında prokalsitonin, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 46, 2, 90-97.

Yılmaz F (2009). Akut koroner sendromlu hastalarda prokalsitonin düzeylerinin mortalite ile ilişkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Yücel T, Gönüllü D, Güçlü S, Şit M, Adaleti R, Tetikkurt S, Özcan A, ve Köksoy FN (2008). Normobarik oksijenin deneysel peritonitin tedavisindeki yeri ve tedavinin izlenmesinde rektal ateş, lökosit, CRP ve prokalsitoninin etkinliği, Ulus Travma Acil Cerrahi Derg., 14, 1, 14-20.

ÖZGEÇMİŞ

1987’de Bartın ilinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Bartın’da tamamladı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde lisans eğitimine 2005 yılında başladı. 2012 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nde Yüksek Lisans programını kazanarak Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı.